

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT
et
INFORMATIONS DE PRESCRIPTION

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Système de diffusion intrautérin AVIBELA[®] 20 microgrammes/24 heures

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

La substance active est le levonorgestrel (LNG).

Le système de diffusion intrautérin contient 52 mg de levonorgestrel. La diffusion initiale du levonorgestrel est d'environ 20 microgrammes par jour. Ce taux décroît progressivement pour atteindre environ 6,5 microgrammes/jour au bout de 8 ans. Le taux de diffusion *in vivo* moyen du LNG approche 13,5 microgrammes/jour sur une période de 8 ans.

Pour la liste complète des excipients, voir la section 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Système de diffusion intrautérin (SIU).

Le produit comprend un inserteur et le SIU de levonorgestrel, chargé au bout de l'inserteur. L'inserteur se compose d'un tube d'insertion, d'une tige et d'une bride. Le dispositif comprend un cœur hormone-élastomère blanc ou presque, monté sur un corps en T et couvert d'un tube opaque, afin de réguler la diffusion du levonorgestrel. Le corps en T comporte un anneau à une extrémité de la tige verticale et deux bras horizontaux à l'autre extrémité. Des fils de retrait sont fixés sur l'anneau.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Contraception.

Traitement des saignements menstruels importants. AVIBELA peut s'avérer particulièrement utile pour les personnes présentant des saignements menstruels importants et nécessitant une contraception (réversible).

4.2 Posologie et mode d'administration

Début du traitement

Pour les personnes de sexe féminin en âge de procréer, AVIBELA est inséré dans la cavité utérine dans les sept jours suivant le début des règles. Il peut être remplacé par un nouveau système à tout moment du cycle. Si AVIBELA n'est pas inséré durant les 7 premiers jours du cycle menstruel et le praticien peut avoir la certitude raisonnable que la personne n'est pas enceinte, l'abstinence ou une méthode de contraception dite de barrière (ainsi des préservatifs et) devrait être employée pendant 7 jours afin d'éviter une grossesse.

Insertion post-partum : Afin de réduire le risque de perforation, les insertions post-partum devraient être reportées jusqu'à l'involution complète de l'utérus. Ne pas insérer moins de 4 semaines après l'accouchement. Si la personne est sujette à des saignements post-partum significatifs ou à des douleurs, alors une infection ou d'autres causes devraient être exclues avant l'insertion. AVIBELA peut aussi être inséré immédiatement après un avortement du premier trimestre.

AVIBELA est efficace pendant 8 ans pour les indications de contraception et pendant 5 ans en cas de saignements menstruels importants. Pour la contraception, retirez AVIBELA à la fin de la huitième année. AVIBELA peut être remplacé au moment du retrait avec un nouvel AVIBELA si une protection contraceptive continue est souhaitée. Pour le traitement des saignements menstruels importants, remplacez AVIBELA vers la fin de la cinquième année si un usage continu est nécessaire.

Planning d'insertion

Référez-vous au Tableau 1 pour des instructions sur le début d'usage d'AVIBELA.

Tableau 1: Quand insérer AVIBELA

<p>Début d'usage d'AVIBELA chez les personnes n'utilisant pas actuellement une contraception hormonale ou intrautérine</p>	<ul style="list-style-type: none"> • AVIBELA peut être inséré à tout moment où vous pouvez avoir la certitude raisonnable que la personne n'est pas enceinte. Envisagez la possibilité d'une ovulation et d'une conception avant de commencer à utiliser AVIBELA. • Si AVIBELA est inséré après les 7 premiers jours du cycle menstruel, la personne devrait employer une méthode de contraception dite de barrière (ainsi des préservatifs) ou s'abstenir de relations sexuelles vaginales pendant 7 jours après l'insertion pour éviter une grossesse.
<p>Passage à AVIBELA après un contraceptif hormonal oral, transdermique ou vaginal</p>	<ul style="list-style-type: none"> • AVIBELA peut être inséré durant l'intervalle sans hormone de la méthode précédente. • En cas d'insertion d'AVIBELA durant l'usage actif de la méthode précédente, continuez l'usage de cette méthode pendant 7 jours après l'insertion d'AVIBELA ou jusqu'à la fin du cycle de traitement actuel. • En cas d'usage d'une contraception hormonale continue, interrompez cette méthode 7 jours après l'insertion d'AVIBELA.
<p>Passage à AVIBELA après un contraceptif progestatif injectable</p>	<ul style="list-style-type: none"> • AVIBELA peut être inséré à tout moment. • Si AVIBELA est inséré plus de 3 mois (13 semaines) après la dernière injection, une méthode de contraception dite de barrière (ainsi des préservatifs et un spermicide) devrait aussi être utilisée pendant 7 jours après l'insertion pour éviter une grossesse.
<p>Passage à AVIBELA après un implant contraceptif ou un autre SIU</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Insérez AVIBELA le jour même du retrait de l'implant ou du SIU. • Le passage à AVIBELA est possible à tout moment durant le cycle menstruel. Aucune contraception d'appoint n'est nécessaire.
<p>Insertion d'AVIBELA après une grossesse</p>	
<ul style="list-style-type: none"> • Après un avortement ou une fausse couche durant le premier trimestre 	<ul style="list-style-type: none"> • AVIBELA peut être inséré immédiatement après une fausse couche ou une IVG médicale ou chirurgicale durant le premier trimestre sauf en cas d'avortement septique. Aucune contraception d'appoint n'est nécessaire.

<ul style="list-style-type: none"> • Après un avortement ou une fausse couche durant le second trimestre 	<ul style="list-style-type: none"> • Dans l'immédiat, insérez AVIBELA après l'expulsion/extraction du placenta sauf en présence d'une infection. Aucune contraception d'appoint n'est nécessaire. • En l'absence d'immédiateté : <ul style="list-style-type: none"> ○ Retardez l'insertion d'AVIBELA au minimum de 4 semaines ou jusqu'à l'involution complète de l'utérus. ○ Si la personne n'a pas encore eu ses règles, envisagez la possibilité d'une ovulation ou d'une conception se produisant avant l'insertion d'AVIBELA. AVIBELA peut être inséré à tout moment où vous pouvez avoir la certitude raisonnable que la personne n'est pas enceinte ○ Si AVIBELA n'est pas inséré après les 7 premiers jours du cycle menstruel, la personne devrait employer une méthode de contraception dite de barrière (ainsi des préservatifs) ou s'abstenir de relations sexuelles vaginales pendant 7 jours après l'insertion pour éviter une grossesse. <p>Le risque de perforation peut s'accroître si un SIU est inséré chez une personne allaitante.</p>

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité d'AVIBELA ont été établies chez les personnes de sexe féminin au potentiel reproductif. La sécurité et l'efficacité sont censément les mêmes pour les personnes de sexe féminin postpubertaires de moins de 16 ans que pour les utilisateurs de 16 ans révolus. L'étude clinique AVIBELA sur la contraception a inclus 11 participants entre 16 et 17 ans sans identifier de différences en termes de sécurité ou d'efficacité parmi ces participants au fil des 8 années d'usage d'AVIBELA. L'usage de ce produit n'est pas indiqué avant la ménarche.

Insuffisance rénale

Aucune étude n'a été menée pour évaluer l'effet des hépatopathies sur la disposition du LNG diffusé par AVIBELA. AVIBELA est contre-indiqué chez les personnes présentant une tumeur hépatique ou une affection hépatique aiguë.

Instructions d'usage et de manipulation

AVIBELA est conditionné dans un emballage stérile qui ne devrait pas être ouvert avant que cela ne soit nécessaire pour l'insertion. Le produit exposé devrait être manipulé en employant des précautions aseptiques. AVIBELA est conditionné sous forme stérile après avoir été stérilisé à l'oxyde d'éthylène. Ne stérilisez pas à nouveau. Usage unique seulement. Si le scellage de l'emballage stérile est rompu, le produit doit être éliminé (voir rubrique 6.6 pour les instructions concernant l'élimination).

Note : L'inserteur fourni avec AVIBELA (voir Figure 2) et les Instructions d'insertion de cette section ne concernent pas l'insertion immédiate après un accouchement ou une avortement/fausse couche au second trimestre. Pour une insertion immédiate, retirez AVIBELA de l'inserteur en tirant AVIBELA par le haut de l'inserteur puis insérez selon les pratiques acceptées.

Figure 1: Système contraceptif intrautérin (SIU)

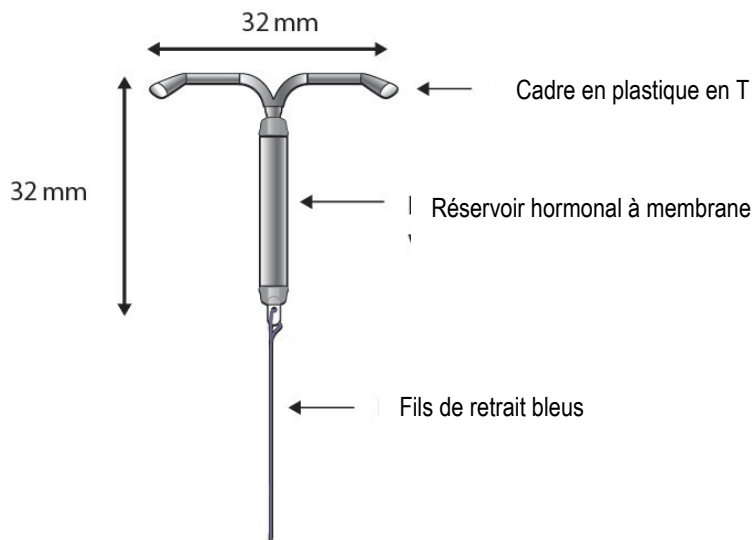
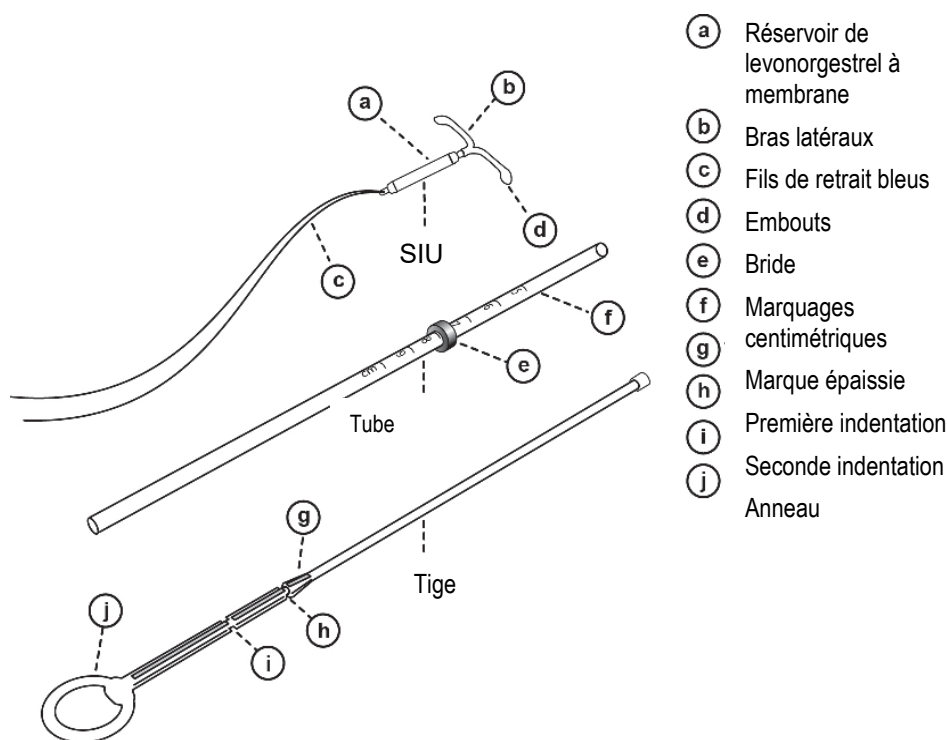


Figure 2: SIU avec inserteur



Comment insérer AVIBELA

AVIBELA devrait être inséré uniquement par un praticien de soins de santé formé. Les praticiens de soins de santé devraient se familiariser consciencieusement avec le produit, les supports de formation relatifs au produit, les instructions d'insertion du produit, les informations de prescription et l'étiquetage avant de procéder à l'insertion.

Procurez-vous les antécédents médicosociaux complets afin de déterminer les conditions susceptibles d'influencer la sélection d'AVIBELA pour la contraception. Si c'est indiqué, procédez à un examen médical et à des tests appropriés pour rechercher des infections génitales ou sexuellement transmissibles.

Consultez la date d'expiration sur la boîte avant de l'ouvrir. **Vous ne devez pas insérer AVIBELA après la date d'expiration**

Inspectez visuellement l'emballage (poche scellée) contenant AVIBELA afin de vérifier que le conditionnement n'est pas endommagé (ex. déchiré, perforé, etc.). Si l'emballage présente visuellement un quelconque dommage susceptible d'affecter la stérilité, ne procédez pas à l'insertion de l'unité. Procédez à l'examen pelvien, au placement du spéculum, au placement du tenaculum et au sondage de l'utérus avant d'ouvrir la poche d'AVIBELA.

N'ouvrez pas la poche pour insérer AVIBELA en présence des observations cliniques suivantes :

- le col ne peut pas être visualisé correctement
- l'utérus ne peut pas être correctement instrumenté (durant le sondage)
- l'utérus est sondé à moins de 5,5 cm

En cas de difficulté d'insertion ou de douleur exceptionnelle, voire de saignements, durant ou après l'insertion, référez-vous à la section 4.4.

Veillez lire les instructions d'utilisation suivantes attentivement car une différence est possible en termes de type d'inserteur, par comparaison avec d'autres SIU que vous avez pu utiliser précédemment.

Préparation pour l'insertion

Assurez-vous de disposer de tous les éléments nécessaires à l'insertion d'AVIBELA :

- Gants
- Spéculum stérile
- Sonde utérine stérile
- Tenaculum stérile
- Solution antiseptique
- AVIBELA avec inserteur dans poche scellée
- Ciseaux épointés stériles

Les éléments additionnels susceptibles de s'avérer utiles pourraient être :

- Anesthésie locale, aiguille et seringue
- Dilatateurs vaginaux ou localisateur d'orifice stériles
- Ultrason avec sonde abdominale

Excluez une grossesse et confirmez l'absence d'autres contre-indications à l'insertion et l'usage d'AVIBELA.

Respectez exactement les instructions d'insertion décrites afin d'assurer une insertion correcte.

Si vous rencontrez une sténose vaginale à un quelconque moment durant le sondage utérin ou l'insertion d'AVIBELA, utilisez les dilatateurs vaginaux sans forcer pour surmonter la résistance. Si nécessaire, la dilatation, le sondage et l'insertion peuvent être réalisés avec un guidage à ultrasons.

L'insertion peut être associée avec une certaine douleur ou des saignements, voire des réactions vagues (ex. diaphorèse, syncope, bradycardie ou convulsion), spécialement chez les personnes présentant une prédisposition à ces phénomènes. Envisagez l'administration d'analgésique avant l'insertion.

Utilisez une technique aseptique au cours de toute la procédure d'insertion. Le chargement et l'insertion d'AVIBELA ne nécessitent pas le port de gants stériles. Si vous n'utilisez pas de gants stériles, effectuez toutes les étapes de chargement du SIU (Étapes 1-7) dans la poche. Préservez la stérilité durant l'insertion : ne touchez pas AVIBELA ou une quelconque partie d'un instrument stérile susceptible de perforer les tissus (ex. tenaculum sur le col) ou d'entrer dans la cavité utérine.

Procédure d'insertion

Préparation de la personne pour l'insertion

- Une fois la personne confortablement en position gynécologique, effectuez un examen bimanuel pour établir la taille, la forme et la position de l'utérus et évaluer un quelconque signe d'infection utérine.
- Insérez délicatement le spéculum pour visualiser le col.
- Nettoyez soigneusement le col et le vagin avec une solution antiseptique.
- Administrez un anesthésiant du col, si nécessaire.
- Appliquez un tenaculum sur le col et exercez une traction délicate afin d'aligner le canal cervical avec la cavité utérine. En cas de rétroversion de l'utérus, il peut être approprié de saisir la lèvre inférieure du col.

Maintenez le tenaculum en position ainsi que la traction délicate sur le col tout au long de la procédure d'insertion.

- Sondez prudemment l'utérus afin de mesurer sa profondeur.
- L'utérus devrait afficher une profondeur d'au moins 5,5 cm. L'insertion d'AVIBELA dans une cavité utérine sondée à moins de 5,5 cm risque d'accroître l'incidence des expulsions, saignements, douleurs, perforations, voire des grossesses. AVIBELA ne devrait pas être inséré dans un utérus sondé à moins de 5,5 cm.
- Après s'être assuré qu'AVIBELA est approprié pour la personne, ouvrez la poche contenant AVIBELA en notant le numéro de lot.

IMPORTANT !

En cas de difficulté d'insertion ou de douleurs exceptionnelles, voire de saignements, durant ou après l'insertion, procédez à un examen physique et à ultrasons immédiatement afin d'exclure une perforation du col ou du corps de l'utérus. Si nécessaire, retirez le système et insérez un nouveau système stérile.

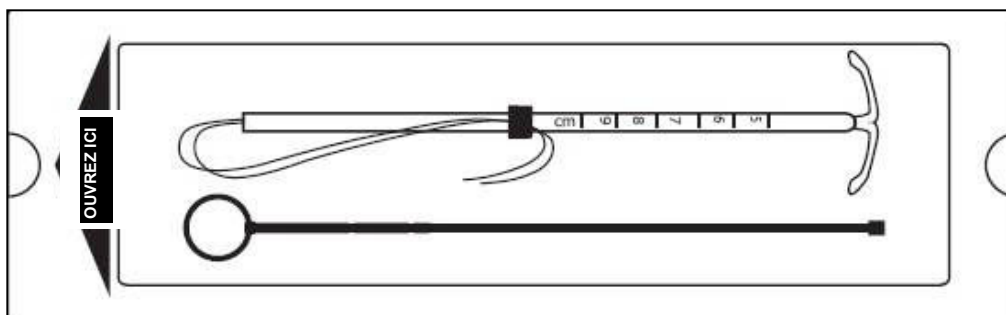
Veillez déclarer tout cas de perforation utérine ou de difficultés d'insertion via le système de signalement national ou le fournisseur.

Chargement du SIU dans l'inserteur

Étape 1

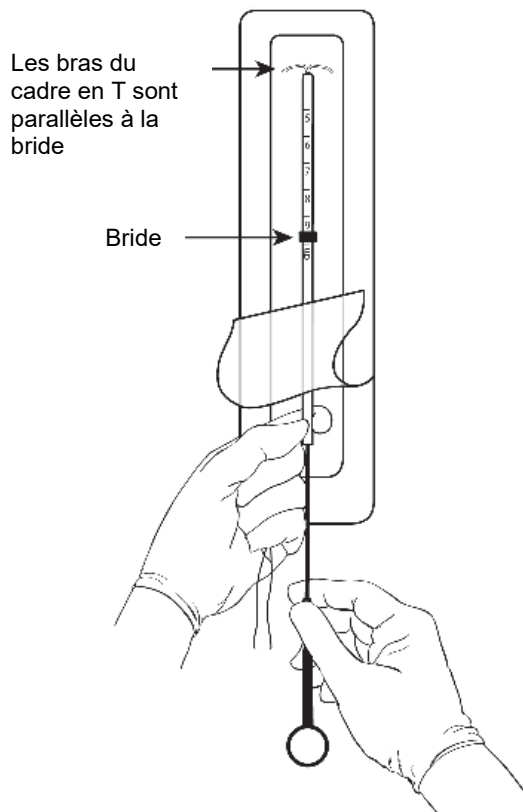
- Placez la poche d'AVIBELA sur une surface plane, le côté transparent de la poche dirigé vers le haut (Figure 3).

Figure 3: Placez la poche d'AVIBELA sur une surface plane.



- Ouvrez la poche stérile d'AVIBELA par le fond (extrémité avec l'anneau et la tige) à environ 1/3 d'ouverture pour exposer les extrémités inférieures des fils du SIU, la tige et le tube d'insertion (Figure 4). Si vous utilisez des gants stériles, vous pouvez ouvrir la poche complètement avant d'enfiler les gants stériles.

Figure 4: Libérez les fils de la bride et insérez la tige.



Étape 2

- Tirez en arrière les fils bleus afin de les déloger de la bride.
- Attention à ne pas tirer en même temps le SIU vers le bas (Figure 4).

Étape 3

- Tenez l'extrémité exposée du tube d'insertion contenant le SIU (Figure 4) tout en maintenant l'extrémité du tube d'insertion avec le SIU dans l'emballage.
- Retirez la tige de la poche.
- Ne touchez pas l'extrémité de la tige allant dans le tube d'insertion.
- Placez la tige dans le tube d'insertion (avec les fils du SIU) environ jusqu'au marquage de 5 cm (Figure 4).

Étape 4

- Tout en tenant le tube d'insertion et la tige fermement entre les doigts et le pouce d'une main, tirez vers le bas sur les deux fils bleus avec l'autre main afin de tirer le SIU dans le tube d'insertion (Figure 5).
- Les bras du SIU devraient rester à l'horizontale, parallèles au côté plat de la bride (voir Figure 4).
- Ne tirez pas le SIU complètement dans le tube d'insertion mais uniquement les fils de sorte que le SIU soit chargé dans le haut du tube d'insertion.

Note : Si vous retirez accidentellement le SIU complètement hors du tube d'insertion, **ne l'utilisez pas et abstenez-vous de le charger à nouveau.**

Figure 5: Tirez sur les fils afin de faire entrer le SIU dans le tube.

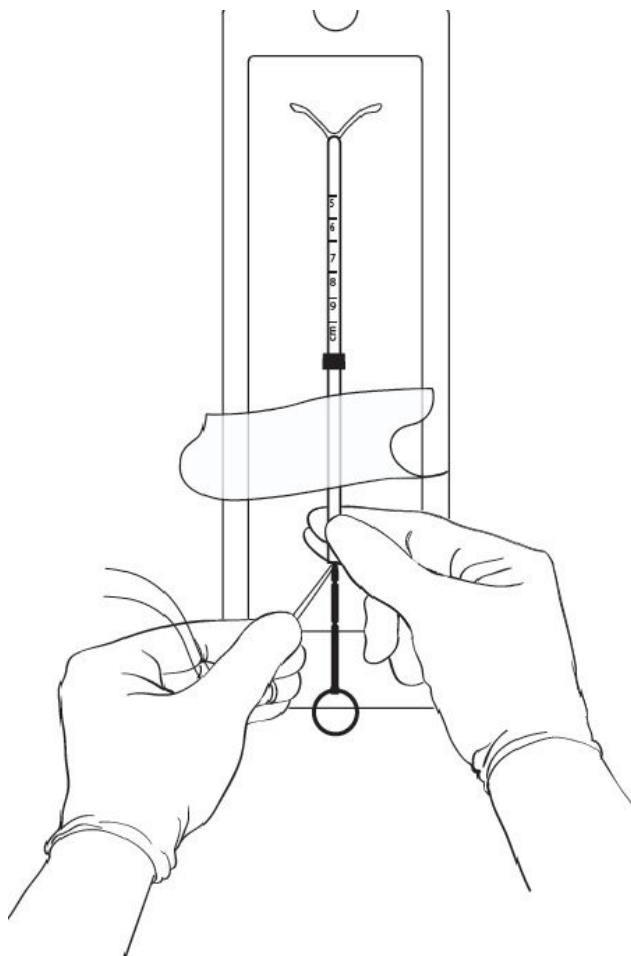
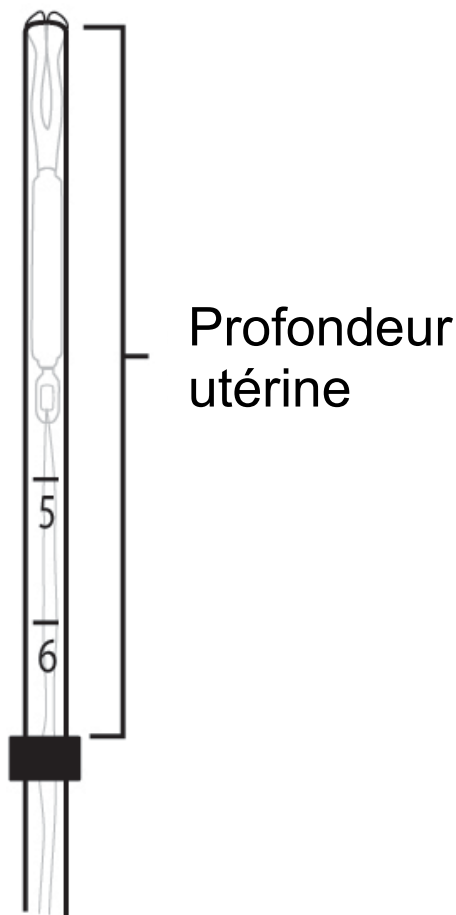


Figure 6: Ajustez la bride.



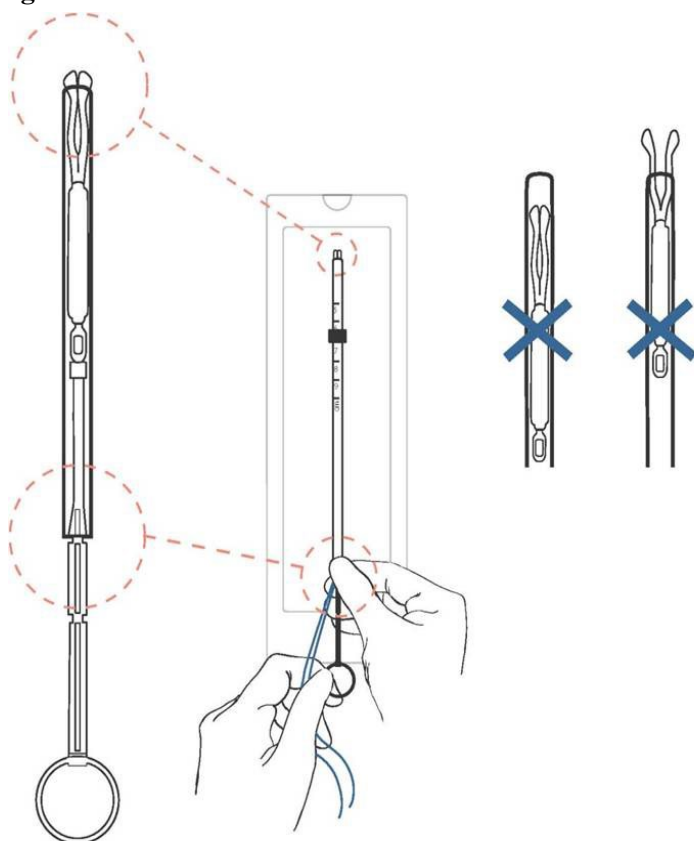
Étape 5

- Tenez le tube d'insertion et la tige fermement d'une main.
- De l'autre main, ajustez la position de la bride (à travers l'emballage stérile si vous n'utilisez pas de gants stériles) en bougeant le tube afin qu'il corresponde à la mesure de sondage (Figure 6).
- L'extrémité supérieure de la bride devrait se trouver sur la mesure correspondant à la profondeur sondée de l'utérus.

Étape 6

- Positionnement final du SIU : positionnez le SIU dans le tube de sorte que les embouts des bras latéraux soient opposés entre eux et saillent légèrement au-dessus de la pointe du tube d'insertion afin de former un dôme hémisphérique (Figure 7).
- Tenez le tube en son extrémité proximale entre les doigts et le pouce d'une main.
- De l'autre main, faites avancer la tige pour ajuster la position du SIU tout en tirant sur les fils bleus.
- Dès que les pointes du SIU sont en position correcte (légèrement saillantes), pincez et tenez fermement l'extrémité proximale du tube afin de maintenir la tige en position.
- L'extrémité proximale du tube d'insertion est approximativement au sommet de la première indentation sur la tige (Figure 7).

Figure 7: Positionnement final du SIU



ASSUREZ-VOUS D'AVOIR OBTENU UN DÔME HÉMISPHERIQUE. Si le SIU est en position correcte, l'extrémité inférieure du tube est approximativement alignée sur le bord supérieur de l'indentation supérieure de la tige.

Étape 7

Assurez-vous que le SIU est correctement chargé. Vous devriez noter les points suivants :

- Le SIU se trouve complètement dans le tube d'insertion avec les embouts des bras formant un dôme hémisphérique au sommet du tube.
- La partie supérieure de la tige touche la partie inférieure du SIU.
- Les fils bleus pendent à travers l'extrémité du tube d'insertion.
- La bride marque la profondeur de l'utérus sur la base du sondage préalable à l'insertion.

Étape 8

Retirez le tube d'insertion chargé avec le SIU hors de la poche tout en tenant fermement l'extrémité inférieure du tube entre vos doigts et votre pouce. Si vous n'utilisez pas de gants stériles, ne touchez pas la bride, ni une quelconque partie du tube d'insertion au-dessus de la bride durant cette étape et tout au long de la procédure d'insertion du SIU.

Insertion du SIU dans l'utérus

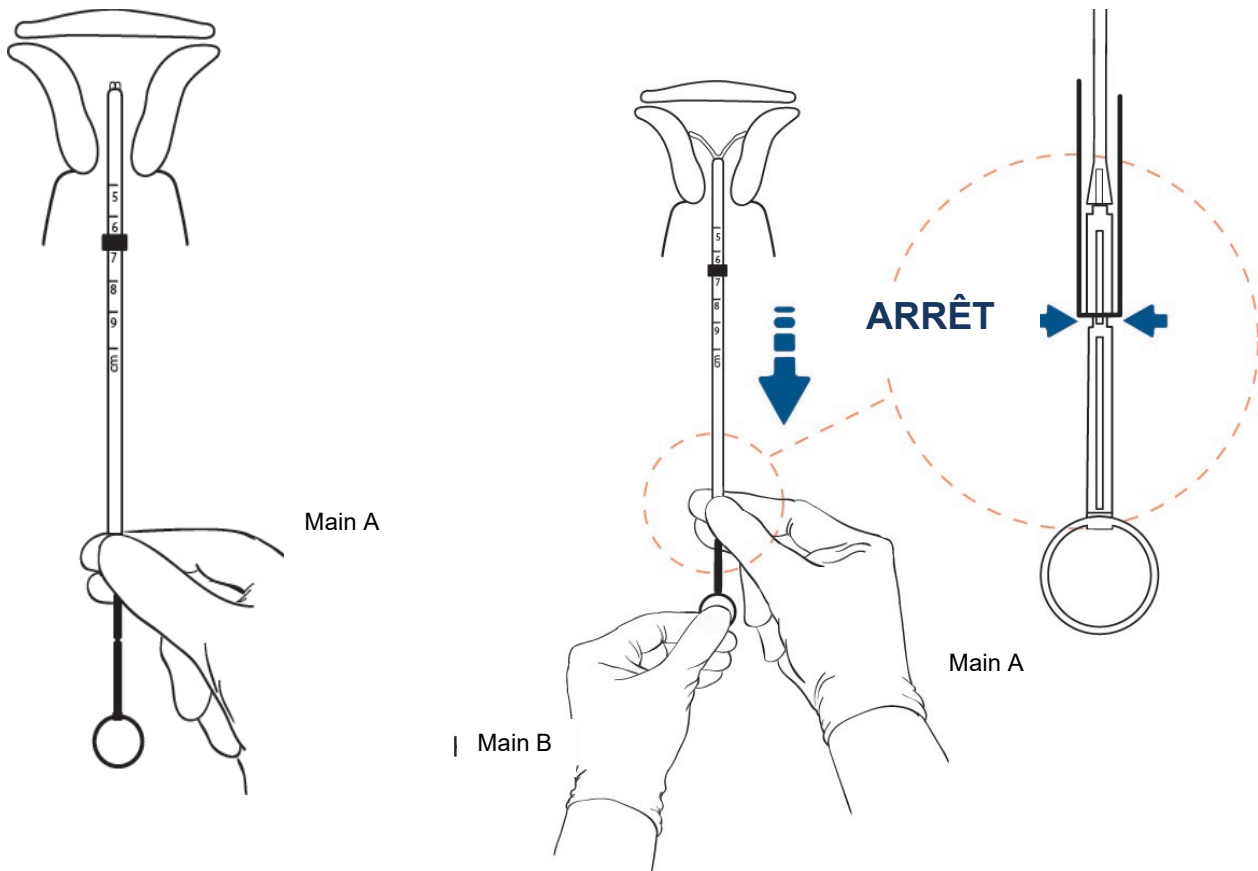
Étape 1

- Exercez une traction délicate sur le tenaculum afin de rectifier l'alignement du canal cervical et de la cavité utérine.
- Tout en pinçant fermement l'extrémité proximale du tube d'insertion afin de maintenir le SIU en position correcte (main A), glissez le tube d'insertion chargé avec le SIU à travers le canal cervical afin que le bord supérieur de la bride soit approximativement à 1,5 à 2,0 cm du col (Figure 8).
- NE FAITES PAS avancer la bride dans le col à ce stade.
- NE FORCEZ PAS l'inserteur. Si nécessaire, dilatez le canal cervical.

Figure 8: Tout en tenant la tige et le tube, avancez dans la cavité utérine.

Avancez à 1,5 à 2,0 cm du col.

Figure 9: Maintenez la tige immobile et tirez le tube en arrière jusqu'à la seconde indentation sur la tige.



Étape 2

- Relâchez la prise sur le tenaculum.
- Tenez le tube d'insertion avec les doigts d'une main (main A) et la tige avec les doigts de l'autre main (main B).
- Maintenez la tige immobile (main B), relâchez la fermeture du pincement sur le tube et tirez le tube d'insertion en arrière avec la main A jusqu'au bord de la seconde indentation de la tige (Figure 9).
- De la sorte, les bras du SIU s'ouvrent dans le segment utérin inférieur.

Étape 3

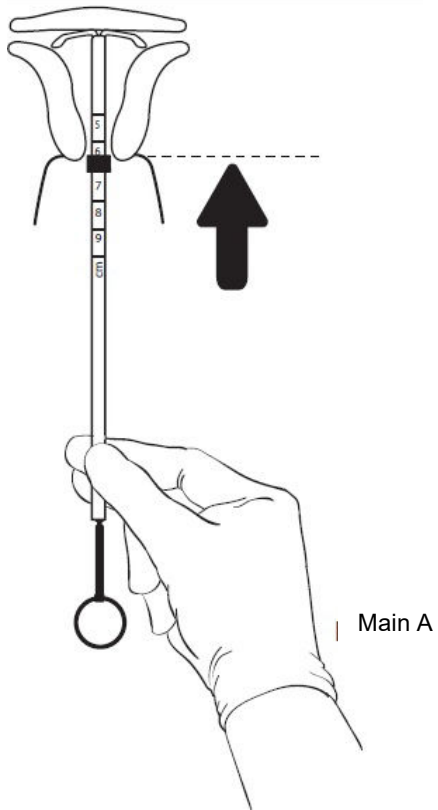
- Patientez 10 à 15 secondes afin que les bras du SIU soient totalement ouverts.

Étape 4

- Exercez une traction délicate avec le tenaculum avant de faire avancer le SIU.
- La main A maintenant immobile l'extrémité proximale du tube, faites avancer le tube d'insertion et la tige simultanément jusqu'au fond de l'utérus (Figure 10). Vous ressentez une légère résistance lorsque le SIU atteint le fond.
- La bride devrait toucher le col lorsque le SIU atteint le fond de l'utérus.

Note : Le positionnement au fond est important pour éviter une expulsion.

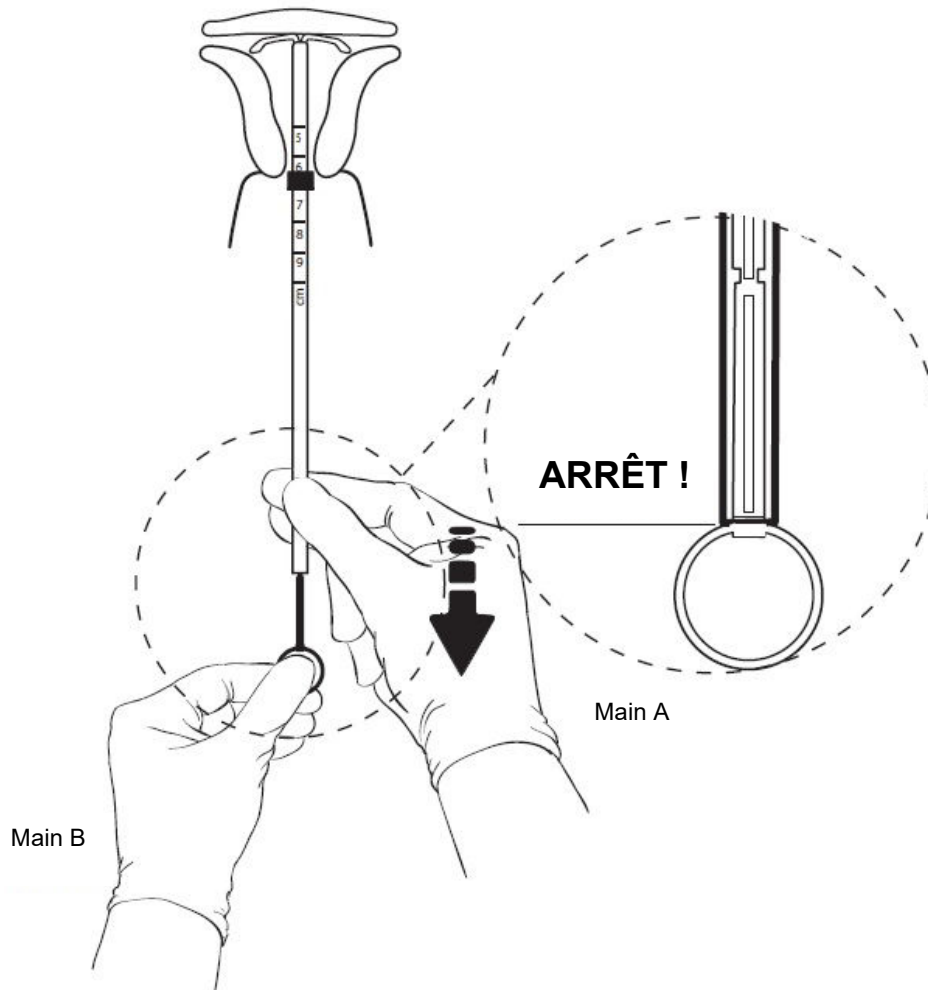
Figure 10: Après 10 à 15 secondes, avancez jusqu'au fond tout en tenant la tige et le tube.



Étape 5

- Maintenez la tige immobile (main B) tout en tirant le tube d'insertion en arrière de la main A sur l'anneau de la tige (Figure 11).

Figure 11: Maintenez la tige immobile et tirez le tube en arrière jusqu'à l'anneau sur la tige.



Étape 6

- Tout en tenant le tube d'insertion de la main A, retirez **complètement** la tige du tube d'insertion pour éviter que la tige ne soit piégée dans le nœud de l'extrémité inférieure du SIU.

Note : Assurez-vous que le tube est fermement maintenu en place jusqu'à ce que la tige soit complètement tirée hors du tube car vous allez rencontrer une légère résistance en retirant la tige du tube.

Étape 7

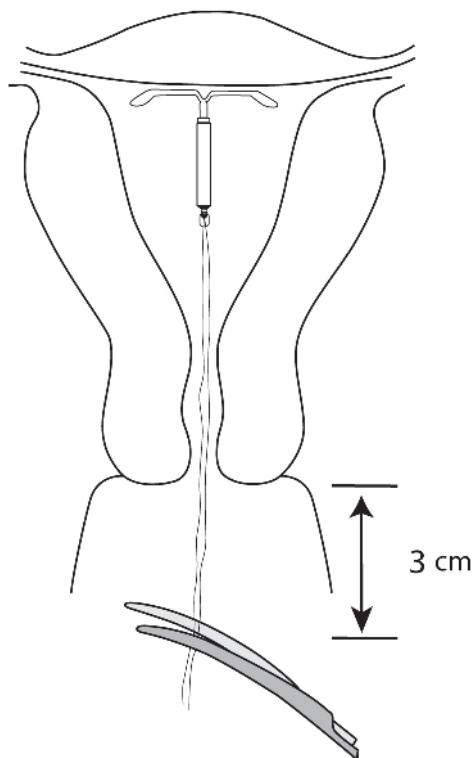
- Retirez complètement le tube d'insertion.

Étape 8

- Utilisez les ciseaux épointés pour couper les fils bleus perpendiculairement à la longueur des fils, en laissant environ 3 cm à l'extérieur du col de l'utérus (Figure 12).
- N'appliquez aucune tension et ne tirez pas sur les fils pendant la coupe afin d'éviter tout déplacement du SIU.

Note : Ne coupez pas les fils selon un angle au risque de laisser des extrémités pointues.

Figure 12: Coupez les fils à environ 3 cm du col.



L'insertion d'AVIBELA est maintenant terminée.

Si vous suspectez que le SIU n'est pas en position correcte, procédez comme suit :

- Vérifiez l'insertion aux ultrasons ou avec un autre test radiologique approprié.
- Si vous suspectez une insertion incorrecte, retirez AVIBELA. N'insérez pas à nouveau le même SIU AVIBELA après le retrait.

Insertion difficile

Si l'insertion est difficile car l'utérus ne peut pas être correctement instrumenté, envisagez les mesures suivantes :

- Usage d'une anesthésie cervicale pour rendre le sondage et la manipulation plus tolérables.
- Usage de dilateurs afin de dilater le col si cela s'avère nécessaire pour faciliter le passage de la sonde ou de l'inserteur.
- Guidage par ultrasons abdominaux durant la dilatation ou l'insertion.
- En cas de soucis cliniques, de douleur exceptionnelle ou des saignements durant ou après l'insertion, prenez immédiatement les mesures appropriées, notamment un examen physique et des ultrasons, pour exclure une perforation utérine.

Information de la personne et dossier médical

Conseillez la personne sur les suites de l'insertion d'AVIBELA. Discutez des profils de saignements attendus en utilisant AVIBELA. Passez en revue les signes et symptômes associés à une infection, une perforation et une expulsion possibles en utilisant AVIBELA.

Prescrivez des analgésiques, si cela s'avère indiqué.

Suivi de la personne

Le praticien de soins de santé devrait envisager un nouvel examen et une évaluation des personnes 4 à 6 semaines après l'insertion et durant les soins de routine, voire plus fréquemment en cas d'indications cliniques en ce sens. Les fils de SIU devraient être vérifiés durant chaque évaluation.

Retrait d'AVIBELA

Planification et moment du retrait

Si une grossesse est désirée, AVIBELA peut être retiré à tout moment.

Si une grossesse n'est pas désirée, AVIBELA peut être retiré à tout moment. En revanche, une méthode de contraception devrait être initiée avant le retrait d'AVIBELA. Informez les personnes qu'elles sont exposées à un risque de grossesse en cas de relations sexuelles la semaine avant le retrait au cas où elle n'emploie pas de méthode de contraception d'appoint.

Pour la contraception, AVIBELA devrait être retiré après 8 années. AVIBELA peut être remplacé au moment du retrait avec un nouvel AVIBELA si une protection contraceptive continue est souhaitée. Pour le traitement des saignements menstruels importants, remplacez AVIBELA vers la fin de la cinquième année si un traitement continu est nécessaire.

Préparation pour le retrait

Assurez-vous de disposer de tous les éléments nécessaires au retrait d'AVIBELA :

- Gants
- Spéculum stérile
- Forceps stériles

Éléments additionnels susceptibles de s'avérer nécessaires :

- Anesthésie locale, aiguille et seringue
- Dilatateurs vaginaux ou localisateur d'orifice stériles
- Ultrason avec sonde abdominale
- Tenaculum stérile
- Solution antiseptique
- Forceps longs, étroits et stériles ou extracteur de fils intrautérins

Le retrait peut être associé avec une certaine douleur ou des saignements, voire des réactions vagues (ex. syncope, bradycardie ou convulsion), spécialement chez les personnes présentant une prédisposition à ces phénomènes

Après le retrait d'AVIBELA, examinez le système afin de vous assurer qu'il est intact. Le cylindre hormonal peut glisser par-dessus et couvrir les bras horizontaux, donnant l'apparence de leur absence. Cela ne nécessite aucune intervention additionnelle si le système semble intact après vérification.

Une casse, une incrustation dans le myomètre ou une perforation d'AVIBELA peut rendre le retrait difficile. La casse du SIU peut être associée avec le retrait. Un analgésique, une anesthésie paracervicale, une dilatation cervicale, des pinces crocodiles ou un autre instrument de saisie, voire une hystérocopie, peuvent faciliter le retrait.

Procédure de retrait

Une fois la personne confortablement en position gynécologique, placez un spéculum et visualisez le col.

Si les fils d'AVIBELA sont visibles :

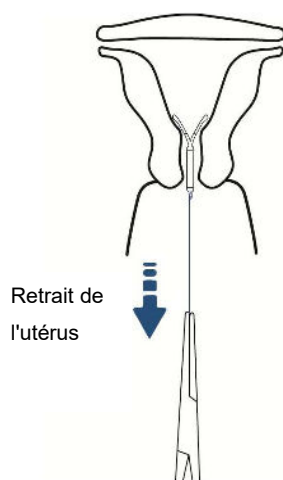
- Retirez le SIU en appliquant une traction sur les fils avec les forceps (Si le SIU se trouve dans la cavité utérine, nettoyez soigneusement le col et le vagin avec une solution antiseptique. Utilisez un extracteur de fils afin de capturer les fils ou des forceps longs et étroits (ex. pinces crocodiles) pour saisir AVIBELA. Envisagez l'usage d'un tenaculum, d'une anesthésie du col, de dilatateurs vaginaux et d'un guidage à ultrasons, si besoin est. Si AVIBELA ne peut pas être retiré selon les techniques précédentes, envisagez une évaluation hystérocopie pour le retrait.
- Si le SIU ne se trouve pas dans la cavité utérine, envisagez des rayons X de l'abdomen ou un tomodensitogramme afin d'évaluer si le SIU est dans la cavité abdominale. Envisagez une évaluation laparoscopique pour le retrait, selon les indications cliniques.
- Après le retrait, examinez le système afin de vous assurer qu'il est intact.
- Figure 13).
- Les bras du dispositif se replient vers le haut à mesure qu'il est retiré de l'utérus.
- Si vous n'arrivez pas à retirer le SIU en tirant sur les fils, effectuez un examen à ultrasons afin de confirmer la position du SIU, en appréciant notamment une perforation partielle ou totale. Si le SIU se trouve dans l'utérus, utilisez des forceps étroits pour saisir AVIBELA. Envisagez l'usage d'un tenaculum, d'une anesthésie du col, de dilatateurs vaginaux et d'un guidage à ultrasons, si besoin est.
- Après le retrait, examinez le système afin de vous assurer qu'il est intact.

Si les fils d'AVIBELA sont invisibles :

- Déterminez l'emplacement du SIU et excluez une incrustation ou une perforation avec un examen à ultrasons.

- Si le SIU se trouve dans la cavité utérine, nettoyez soigneusement le col et le vagin avec une solution antiseptique. Utilisez un extracteur de fils afin de capturer les fils ou des forceps longs et étroits (ex. pinces crocodiles) pour saisir AVIBELA. Envisagez l'usage d'un tenaculum, d'une anesthésie du col, de dilateurs vaginaux et d'un guidage à ultrasons, si besoin est. Si AVIBELA ne peut pas être retiré selon les techniques précédentes, envisagez une évaluation hystéroscopique pour le retrait.
- Si le SIU ne se trouve pas dans la cavité utérine, envisagez des rayons X de l'abdomen ou un tomodensitogramme afin d'évaluer si le SIU est dans la cavité abdominale. Envisagez une évaluation laparoscopique pour le retrait, selon les indications cliniques.
- Après le retrait, examinez le système afin de vous assurer qu'il est intact.

Figure 13: Retrait d'AVIBELA



Poursuite de la contraception après le retrait

Si une personne souhaite continuer d'utiliser AVIBELA, ou un autre contraceptif intrautérin, l'insertion peut suivre immédiatement le retrait.

Si une personne aux cycles réguliers veut débiter une méthode de contraception différente, planifiez le retrait et le début d'une nouvelle méthode pour assurer la continuité de la contraception. Soit retirez AVIBELA durant les 7 premiers jours du cycle menstruel et débitez la nouvelle méthode, soit débitez la nouvelle méthode au moins 7 jours avant le retrait d'AVIBELA si ledit retrait se produit à un autre moment du cycle menstruel.

Si une personne présentant des cycles irréguliers, voire une aménorrhée, souhaite démarrer une méthode de contraception différente, débitez la nouvelle méthode 7 jours au moins avant le retrait d'AVIBELA.

Si AVIBELA est retiré mais aucune autre méthode contraceptive n'est encore démarrée, la nouvelle méthode contraceptive peut débiter le jour du retrait d'AVIBELA. La personne devrait utiliser une méthode de contraception d'appoint (ex. préservatifs) ou s'abstenir de relations sexuelles vaginales pendant 7 jours pour éviter une grossesse.

4.3 Contre-indications

AVIBELA est contre-indiqué en présence de l'une ou de plusieurs des conditions suivantes :

- Grossesse
- Usage comme contraception post-coïtale (contraception d'urgence)
- Anomalie utérine congénitale ou acquise, notamment léiomyomes, déformant la cavité utérine et normalement incompatible avec un placement de SIU correct
- Maladie pelvienne inflammatoire (MIP) aiguë
- Endométrite postpartum ou avortement septique dans les 3 derniers mois
- Affection maligne utérine ou cervicale avérée ou suspectée
- Cancer du sein, avéré ou suspecté, ou autre cancer sensible aux hormones, présent ou passé
- Saignements utérins d'étiologie inconnue
- Cervicite ou vaginite aiguë non-traitée, notamment vaginose bactérienne, infection du col connue de type gonocoques ou chlamydias ou autres infections connues de l'appareil génital inférieur jusqu'à ce que l'infection soit maîtrisée

- Affection hépatique aiguë ou tumeur hépatique (bénigne ou maligne)
- Affections associées à une susceptibilité accrue aux infections pelviennes
- SIU précédemment inséré mais pas encore retiré
- Antécédents de réaction hypersensible à un quelconque composant d'AVIBELA. Les réactions peuvent inclure irritation, urticaire et angioœdème.

4.4 Avertissements spéciaux et précautions d'usage

Examen médical

Procurez-vous les antécédents médicosociaux complets, notamment le statut en termes de partenaire, afin de déterminer les questions de santé susceptibles d'influencer la sélection d'un SIU pour la contraception ou les saignements menstruels importants.

Excluez une pathologie endométriale sous-jacente (ex. polypes ou cancer) avant l'insertion d'AVIBELA chez les personnes présentant des saignements persistants ou non-caractéristiques. En effet, des saignements irréguliers /pertes vaginales légères sont communs durant les premiers mois d'usage d'AVIBELA et peuvent interdire une appréciation adéquate suite à l'insertion. AVIBELA est contre-indiqué chez les personnes présentant des saignements utérins d'étiologie inconnue

Excluez les anomalies utérines congénitales ou acquises, notamment léiomyomes, déformant la cavité utérine et normalement incompatibles avec un placement de SIU correct

Assurez-vous qu'un SIU inséré précédemment a été retiré avant l'insertion d'AVIBELA.

Appréciez si la personne présente un risque accru d'infection pelvienne (ex. sexe non-protégé, antécédents de MIP ou syndrome d'immunodéficience acquise [SIDA]). AVIBELA ne protège pas contre la transmission du SIDA et des IST.

Pathologies pour lesquelles AVIBELA peut être utilisé avec précaution

Utilisez AVIBELA avec précaution après une appréciation attentive en présence de l'une quelconque des pathologies suivantes et envisagez le retrait du SIU si l'une d'elles survient durant l'usage :

- Coagulopathie ou usage d'anticoagulants
- Migraine, migraine focales avec perte visuelle asymétrique ou autres symptômes indiquant une ischémie cérébrale passagère
- Maux de tête fréquents ou exceptionnellement graves
- Élévation marquée de la pression artérielle
- Pathologie artérielle grave comme un AVC ou un infarctus du myocarde

Envisagez le retrait d'AVIBELA si l'une quelconque des pathologies suivantes apparaît durant l'usage :

- Affection maligne utérine ou cervicale
- Ictère

Avertissements et précautions d'insertion /retrait

Informations générales

L'insertion et le retrait peuvent être associés avec une certaine douleur ou des saignements, voire des réactions vagales (ex. diaphorèse, syncope, bradycardie ou convulsion), spécialement chez les personnes présentant une prédisposition à ces phénomènes. En cas de difficulté d'insertion ou de douleurs exceptionnelles, voire de saignements, durant ou après l'insertion, procédez immédiatement à un examen physique et à ultrasons afin d'exclure une perforation du col ou du corps de l'utérus (voir aussi 'Perforation'). Envisagez l'administration d'analgésique avant l'insertion.

Sepsie :

Une sepsie ou une infection grave, y compris une septicémie à streptocoque du groupe A (SGA), a été signalée suite à l'insertion d'autres SIU à libération de levonorgestrel. Dans certains cas, des douleurs graves sont survenues dans les heures suivant l'insertion, suivies d'une sepsie dans les jours suivants. Comme un décès lié à une SGA est plus probable si le traitement est retardé, il est important de rester conscient de ces

infections rares mais graves. Des techniques aseptiques pendant l'insertion d'AVIBELA sont essentielles afin de minimiser les infections graves comme une SGA.

Perforation:

Une perforation (totale ou partielle, y compris une pénétration/incrustation d'AVIBELA dans la paroi utérine ou le col de l'utérus) peut survenir, la plupart du temps pendant l'insertion, même si la perforation ne peut être détectée que plus tard. Une perforation est aussi possible à tout moment durant l'usage du SIU. Une perforation peut réduire l'efficacité contraceptive et entraîner une grossesse. Elle peut être associée avec des douleurs graves et des saignements continus.

Le risque de perforation peut être accru si AVIBELA est inséré en présence d'une rétroversion fixe de l'utérus ou d'une involution incomplète de l'utérus durant la période post-partum. Retardez l'insertion d'AVIBELA d'au moins quatre semaines ou attendez que l'involution soit complète suite à un accouchement ou un avortement du second trimestre.

En cas de suspicion de perforation, le SIU devrait être retiré dès que possible. Une chirurgie peut être nécessaire. Une détection ou un retrait tardif d'AVIBELA en cas de perforation peut se traduire par la migration vers l'extérieur de la cavité utérine, des adhérences, une péritonite, des perforations intestinales, une obstruction intestinale, des abcès et l'érosion des viscères adjacents.

Dans le cadre d'une vaste étude de cohorte non-interventionnelle, comparative et prospective avec un autre SIU, l'incidence de perforation utérine a été déclarée à hauteur de 6,3 pour 1000 insertions chez les personnes allaitantes, par comparaison avec 1,0 pour 1 000 insertions chez les personnes non-allaitantes.

L'incidence d'une perforation durant ou après l'insertion d'AVIBELA lors des études cliniques pour la contraception, excluant les personnes allaitantes, était de 0,1%

Maladie pelvienne inflammatoire ou endométrite :

L'insertion d'AVIBELA est contre-indiquée en présence d'endométrite ou de MIP avérée ou suspectée. Elle est aussi contre-indiquée chez les personnes présentant une cervicite ou une vaginite aiguë non-traitée (notamment vaginose bactérienne), une infection du col avérée de type gonocoques ou chlamydias ou d'autres infections connues de l'appareil génital inférieur jusqu'à ce que l'infection soit maîtrisée. Les SIU ont été associés à une augmentation du risque de MIP, très probablement en raison d'organismes introduits dans l'utérus pendant l'insertion. Appréciez les facteurs de risque d'infection en conséquence :

Les personnes qui utilisent AVIBELA devraient être conseillées de notifier promptement un professionnel des soins de santé si elles développent des douleurs pelviennes ou de l'abdomen inférieur, fièvres, frissons, décharges inhabituelles ou malodorantes, saignements inexplicables, lésions, voire plaies, génitales ou dyspareunie. Dans ces circonstances, effectuez promptement un examen pelvien afin d'évaluer la présence d'une infection pelvienne possible. Retirez AVIBELA en cas d'endométrite ou de MIP récurrente ou si une infection pelvienne aiguë se révèle grave, voire ne répond pas au traitement.

Dans le cadre de l'étude clinique de contraception avec AVIBELA, une infection pelvienne a été diagnostiquée chez 0,8% des participants. Une infection pelvienne a été diagnostiquée comme une MIP chez 0,5% des participants et comme une endométrite chez 0,3% des participants. Les infections sont apparues après des durées d'usage variables. Un participant diagnostiqué avec une MIP et deux participant avec une endométrite ont développé l'infection dans la semaine suivant l'insertion d'AVIBELA. Un cas d'endométrite a été diagnostiqué 39 jours après l'insertion d'AVIBELA. Les autres 11 cas de MIP et d'endométrite ont été diagnostiqués plus de six mois après l'insertion, notamment un cas 30 jours après le retrait du SIU. Dans les études cliniques sur les saignements menstruels importants avec AVIBELA, un participant a été diagnostiqué avec une MIP environ 5 mois après l'insertion d'AVIBELA.

Endométrite et MIP sont souvent associées à une infection sexuellement transmissible (IST) contre laquelle AVIBELA n'offre pas de protection. Le risque de MIP ou d'endométrite est supérieur pour les personnes ayant de multiples partenaires sexuels et chez celles dont le ou les partenaires sexuels ont de multiples partenaires sexuels. Les personnes ayant eu une MIP ou une endométrite présentent un risque accru de récurrence ou de nouvelle infection. Pour ces infections, les autres facteurs de risque incluent le sexe non-protégé et le syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA).

Une MIP ou une endométrite peut être asymptomatique mais se traduire tout de même par des lésions tubaires et leurs séquelles.

Chez les personnes présentant une MIP ou une endométrite suspectée, prélevez des spécimens microbiens, notamment ceux pour les infections sexuellement transmissibles, et initiez dans les meilleurs délais un traitement antibiotique. Après le début du traitement antibiotique, le SIU peut être retiré ou rester en place. La personne devrait continuer à recevoir le traitement antibiotique selon les recommandations en vigueur et bénéficier d'un suivi rapproché.

Si la personne souhaite interrompre l'usage du SIU, retirez AVIBELA après le démarrage du traitement antibiotique pour éviter le risque potentiel de propagation bactérienne résultant de la procédure de retrait.

Si la personne opte pour la poursuite de la contraception avec le SIU, elle peut renoncer au retrait immédiat d'AVIBELA après le début du traitement antibiotique. Cependant, la personne devrait bénéficier d'un suivi clinique rapproché. En l'absence d'amélioration clinique dans les 48–72 heures du début du traitement, le retrait du SIU est approprié en poursuivant la thérapie par antibiotiques, comme indiqué.

Dans le cadre de l'étude clinique de contraception avec AVIBELA, 12 des 14 participants ayant développé une MIP ou une endométrite ont été traités avec succès sans retrait d'AVIBELA (l'un des 14 participants a développé une MIP 30 jours après le retrait).

L'actinomyose a été associée à l'usage du SIU. Pour les personnes symptomatiques avec une actinomyose avérée, AVIBELA devrait être retiré et des antibiotiques être administrés. Des actinomycètes peuvent être retrouvés dans les cultures d'appareil génital chez les personnes en bonne santé sans SIU. Le caractère significatif des organismes de types actinomycètes sur le test de Pap chez une utilisatrice de SIU asymptomatique est inconnu. Cette seule découverte n'implique pas systématiquement le retrait d'AVIBELA et un traitement. Si possible, confirmez un diagnostic de test Pap avec des cultures.

Complications entraînant une défaillance

Expulsion :

Une expulsion partielle ou complète d'AVIBELA peut se produire, entraînant la perte de la protection contraceptive. Dans le cadre de l'étude clinique de contraception avec AVIBELA, un taux d'expulsion global de 4,1% sur 8 ans a été déclaré, avec un taux de 2,4% chez les participants nullipares et de 6,4% chez les participants parés. La majorité (70,4%) s'est produite durant les 12 premiers mois, avec 23,9% lors des trois premiers mois et 42,3% dans les six premiers mois, en cumul. Le risque d'expulsion est accru chez les personnes présentant des antécédents de saignements menstruels importants avec un IMC supérieur à la normale au moment de l'insertion. Dans une étude clinique sur le traitement des saignements menstruels importants avec AVIBELA, 8,6% des participants ont expérimenté des expulsions, les deux tiers dans les 90 premiers jours. Environ 90% des expulsions concernaient des participants obèses ou en surpoids.

L'expulsion peut être associée avec des symptômes de saignements ou de douleur, voire être asymptomatique et passer inaperçue. AVIBELA réduit typiquement les saignements menstruels au fil du temps. Dès lors, une augmentation des saignements menstruels peut indiquer une expulsion. Envisagez une imagerie diagnostique approfondie, ainsi une échographie ou des rayons X, afin de confirmer l'expulsion si vous ne trouvez pas AVIBELA dans l'utérus.

Le risque d'expulsion est accru pour des insertions exécutées immédiatement après un accouchement. Il semble être accru pour les insertions exécutées après un avortement au second trimestre, selon des données limitées.

Retirez un AVIBELA partiellement expulsé. En cas d'expulsion, un nouvel AVIBELA peut être inséré en cas de certitude raisonnable que la personne n'est pas gravide.

Fils perdus :

Lors du retrait, si les fils sont invisibles ou significativement raccourcis, ils peuvent s'être cassés ou rétractés dans l'utérus ou le canal cervical. Envisagez la possibilité que le SIU peut s'être déplacé (ex. expulsion ou perforation de l'utérus). Excluez une grossesse et vérifiez l'emplacement d'AVIBELA en employant une méthode de diagnostic appropriée (ex. échographie, rayons X ou exploration délicate du canal cervical avec un instrument adapté). Si AVIBELA s'est déplacé, retirez-le. Un nouvel AVIBELA peut être inséré à ce

moment ou durant les menstruations suivantes en cas de certitude d'absence de grossesse. Si AVIBELA est en place sans preuve de perforation, aucune intervention n'est indiquée.

Altérations de profils de saignements

AVIBELA peut altérer le profil des saignements et entraîner des pertes vaginales légères, des saignements irréguliers ou importants, une oligoménorrhée ou une aménorrhée. Durant les trois à six premiers mois d'usage d'AVIBELA, le nombre de jours de saignements et de pertes vaginales légères peut s'élever et des profils de saignements irréguliers se développer. Ensuite, le nombre de jours de saignements et de pertes vaginales légères baisse habituellement mais les saignements peuvent demeurer irréguliers.

Étude de contraception :

Les taux d'aménorrhée observés dans l'étude clinique AVIBELA sur la contraception sont indiqués dans le Tableau 2. Les jours de saignements et de pertes légères, sur la base des équivalents de cycle de 28 jours, sont indiqués dans le Tableau 3. Dans le cadre de cette étude, 2,5% des participants ont arrêté AVIBELA du fait des griefs de saignements.

Tableau 2 : Taux d'aménorrhée Derniers 90 jours Intervalle d'un an

Année	1	2	3	4	5	6	7	8
Taux d'aménorrhée*	19%	27%	37%	37%	40%	40%	39%	39%

*L'aménorrhée est définie comme l'absence de saignements ou de pertes légères.

Tableau 3 : Jours de saignements ou pertes légères par équivalent de cycle de 28 jours

Équivalent de cycle de 28 jours N*	Cycle 1		Cycle 4		Cycle 7		Cycle 13		Cycle 26	
	N=1,691		N=1,593		N=1,519		N=1,395		N=1,109	
Jours de traitement	1-28		85-112		169-196		337-364		674-728	
	Moyenne	SD	Moyenne	SD	Moyenne	SD	Moyenne	SD	Moyenne	SD
Nombre de jours de saignements	5,8	5,2	2,3	3,3	1,6	2,7	1,2	2,4	0,8	1,8
Nombre de jours de pertes légères	9,0	5,9	4,3	4,2	3,2	3,6	2,7	3,4	1,9	2,8

*N inclut tous les participants AVIBELA à l'étude clinique sur la contraception.

Étude de saignements menstruels importants :

Les taux d'aménorrhée observés dans l'étude clinique AVIBELA sur le traitement des saignements menstruels importants (SMI) aux États-Unis sont indiqués dans le Tableau 4. Développement d'aménorrhée chez 19% des participants à l'étude AVIBELA dès le Cycle 6.

Tableau 4 : Taux d'aménorrhée pour Cycles de traitement de 28 jours

Cycle de 28 jours N	Ligne de base N=87	Cycle 1 N=87	Cycle 2 N=88	Cycle 3 N=88	Cycle 4 N=82	Cycle 5 N=82	Cycle 6 N=79
Taux d'aménorrhée*	0%	3%	8%	11%	13%	17%	19%

*L'aménorrhée est définie comme l'absence de saignements ou de pertes légères. Les pourcentages dans chaque cycle reposent sur le nombre de participants ayant terminé le cycle.

Les jours de saignements et de pertes légères, sur la base des équivalents de cycle de 28 jours, sont indiqués dans le Tableau 5. Dans le cadre de cette étude, 3,8% des participants AVIBELA ont arrêté du fait des griefs de saignements.

Tableau 5 : Jours de saignements et de pertes légères de la ligne de base aux Cycles de traitement 3 et 6

Cycle de 28 jours N*	Ligne de base N=87		Cycle 3 N=88		Cycle 6 N=79	
	Moyenne	SD	Moyenne	SD	Moyenne	SD
Nombre de jours de saignements	4,9	1,5	3,7	3,8	2,2	3,5
Nombre de jours de pertes légères	1,8	1,1	7,3	7,0	5,1	5,8

*N inclut les participants ayant terminé au moins un cycle de 28 jours complet d'usage du produit. Les calculs reposent sur des cycles de 28 jours complets (longs d'au moins 23 jours).

Reprise des menstruations après interruption :

Dans l'étude clinique AVIBELA sur la contraception, 651 des 652 participants (99,8%) entre 16 et 35 ans à l'inscription faisant l'objet d'une évaluation ont retrouvé leurs menstruations après le retrait d'AVIBELA. Douze participants sont exclus (9 entamant une grossesse, 2 subissant une hystérectomie et 1 connaissant une dysfonction ovulatoire).

Autres changements des profils de saignements :

En cas de développement d'un changement significatif des saignements durant un usage prolongé, prenez les mesures de diagnostic appropriées pour apprécier la possibilité d'une pathologie endométriale. Envisagez la possibilité d'une grossesse, notamment une grossesse ectopique, si les menstruations ne surviennent pas dans les six mois du début des menstruations précédentes. Une fois la grossesse exclue, la répétition des tests de grossesse n'est généralement pas nécessaire chez les personnes aménorrhéiques sauf si c'est indiqué, notamment en cas d'autres signes de grossesse ou de douleur pelvienne.

Autres risques durant l'usage

Grossesse ectopique :

Évaluez la possibilité d'une grossesse ectopique si la personne tombe enceinte avec AVIBELA en place car la probabilité de grossesse ectopique s'accroît en cas d'usage d'un SIU. Environ la moitié des grossesses se produisant avec un SIU en place devraient être ectopiques. Envisagez aussi la possibilité d'une grossesse ectopique en cas de douleur abdominale basse, spécialement en association avec une absence de menstruations ou de reprise des saignements chez une personne aménorrhéique. Si une grossesse ectopique est confirmée, AVIBELA devrait être retiré.

L'incidence de grossesse ectopique dans le cadre de l'étude clinique de contraception avec AVIBELA, excluant les participants présentant des antécédents de grossesse ectopique et n'ayant pas eu de grossesse intrautérine ultérieure, approchait 0,12 pour 100 personnes-ans. Les études cliniques sur les saignements menstruels importants avec AVIBELA n'ont constaté aucune grossesse ectopique. Le risque de grossesse ectopique chez les personnes ayant des antécédents de grossesse ectopique et utilisant AVIBELA est inconnu. Les personnes ayant des antécédents de grossesse ectopique, de chirurgie tubaire ou d'infection pelvienne présentent un risque plus élevé de grossesse ectopique. La grossesse ectopique peut nécessiter une chirurgie et entraîner une perte de fertilité.

Les personnes utilisant AVIBELA devraient être informées, afin de les reconnaître et de les signaler dans les meilleurs délais à leur praticien de soins de santé sur les signes et symptômes d'une grossesse ectopique mais aussi sur les risques associées à une grossesse ectopique (ex. perte de fertilité).

Kystes ovariens :

Comme l'effet contraceptif d'AVIBELA est principalement dû à ses effets locaux dans l'utérus, des cycles ovariens avec rupture folliculaire apparaissent habituellement chez les personnes en âge de procréer utilisant AVIBELA. La plupart des kystes ovariens se produisant durant l'usage de SIU diffusant du LNG sont asymptomatiques et disparaissent spontanément au cours des deux ou trois mois d'observation. Les kystes susceptibles d'occasionner des symptômes cliniques peuvent entraîner des douleurs pelviennes ou abdominales, voire une dyspareunie. Dans l'étude clinique sur la contraception, des kystes ovariens symptomatiques ont été rencontrés chez 4,7% des participants utilisant AVIBELA au fil de 8 années et 0,3% des participants ont arrêté l'usage d'AVIBELA du fait d'un kyste ovarien. Dans l'étude clinique sur le

traitement des saignements menstruels importants aux États-Unis, des kystes ovariens symptomatiques ont été rencontrés chez 1,0% des participants utilisant AVIBELA durant 6 mois.

Évaluez les kystes ovariens persistants. Une intervention chirurgicale n'est pas habituellement nécessaire mais peut l'être dans certains cas et s'est produite chez 1 participant (0,06%) dans l'étude clinique AVIBELA sur la contraception. Discutez de ce risque avec les personnes, selon les indications.

Cancer du sein :

Les personnes ayant actuellement, ou ayant eu, un cancer du sein, avéré ou suspecté, ne devraient pas utiliser une contraception hormonale, notamment AVIBELA, car certains cancers du sein sont sensibles aux hormones.

Des signalements spontanés de cancer du sein ont été reçus durant l'expérience post-mise sur le marché avec un SIU diffusant du LNG. Les études observationnelles n'ont pas fourni de preuves cohérentes de risque accru de cancer du sein avec un usage de SIU diffusant du LNG.

Informations générales

Contraception post-coïtale : AVIBELA ne doit pas être utilisé comme contraceptif post-coïtal.

4.5 Interaction avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Aucune étude d'interaction médicamenteuse n'a été conduite avec AVIBELA. L'effet contraceptif d'AVIBELA passe par la diffusion directe de levonorgestrel dans la cavité utérine. Il ne devrait probablement pas être affecté par des interactions médicamenteuses via inhibition ou induction d'enzymes.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

AVIBELA est contre-indiqué chez les personnes enceintes et peut entraîner des conséquences défavorables pour la grossesse. En cas de grossesse durant l'usage d'AVIBELA, déterminez si AVIBELA se trouve dans l'utérus. Si AVIBELA se trouve dans l'utérus, retirez AVIBELA car le laisser en place peut augmenter le risque d'avortement spontané ou d'accouchement prématuré. Le retrait d'AVIBELA ou le sondage de l'utérus peut provoquer un avortement spontané. En cas de grossesse intrautérine avec AVIBELA, envisagez les options suivantes :

Avortement septique :

Si une personne tombe enceinte avec un SIU en place, un avortement septique—incluant potentiellement une septicémie, un choc septique et un décès—est possible. Un avortement septique nécessite habituellement une hospitalisation et un traitement antibiotique par intraveineuse. Un avortement septique peut entraîner un avortement spontané ou une indication médicale d'interruption de grossesse. En cas d'infection grave de l'utérus, une hystérectomie peut être nécessaire, entraînant une infertilité permanente. AVIBELA est contre-indiqué chez les personnes ayant connu un avortement septique dans les 3 mois précédents.

Poursuite de la grossesse :

Si une personne tombe enceinte avec AVIBELA en place et si AVIBELA ne peut pas être retiré ou si la personne choisit de ne pas le retirer, avertissez-la que le non-retrait d'AVIBELA augmente le risque de fausse couche, de sepsie, de travail prématuré et d'accouchement prématuré. Les soins prénataux devraient inclure des conseils sur ces risques et des instructions de signalement immédiat de tous symptômes grippaux, fièvres, frissons, crampes, douleurs, saignements, décharges vaginales ou fuites de fluides ou autres symptômes quelconques suggérant des complications liées à la grossesse

Exposition locale au levonorgestrel :

Les études publiées n'indiquent aucun effet nocif sur le développement fœtal associé à l'usage à long terme de doses de contraceptif de progestérone par voie orale chez une personne enceinte. Des cas isolés ont été relevés de virilisation des organes génitaux externes du fœtus femelle suite à l'exposition locale au LNG durant la grossesse avec un SIU au LNG en place. Aucune étude sur la reproduction animale n'a été menée avec AVIBELA.

Allaitement

Des études publiées signalent la présence de LNG dans le lait humain. De faibles quantités de progestérone (environ 0,1% des doses maternelles totales) ont été détectées dans le lait des mères allaitantes ayant utilisé d'autres SIU diffusant du LNG. Des cas isolés de baisse de la production de lait ont été signalés avec d'autres SIU diffusant du LNG. Aucun effet nocif n'a été signalé chez les bébés allaités en cas d'usage maternel de contraceptifs uniquement à la progestérone. Le développement des bébés et les avantages sanitaires de l'allaitement devraient être envisagés en même temps que les besoins cliniques de la mère envers AVIBELA, les affections maternelles sous-jacentes et l'ensemble des effets potentiels nocifs d'AVIBELA sur le bébé.

L'incidence de perforation utérine semble supérieure chez les personnes allaitantes.

Fertilité

Il n'a pas été démontré que l'usage d'un SIU au levonorgestrel modifie l'évolution de la fertilité féminine après le retrait du SIU. Dans l'étude clinique AVIBELA sur la contraception, 651 des 652 participants (99,8%) entre 16 et 35 ans à l'inscription faisant l'objet d'une évaluation ont retrouvé leurs menstruations après le retrait d'AVIBELA. Douze participants sont exclus (9 entamant une grossesse, 2 subissant une hystérectomie et 1 connaissant une dysfonction ovulatoire).

4.7 Effets sur la capacité à conduire et utiliser des machines

AVIBELA n'a aucune influence connue sur la capacité à conduire ou utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Comme les études cliniques ont été conduites sous des conditions très variables, les taux de réaction défavorable observés dans le cadre des études cliniques d'un médicament ne peuvent pas être directement comparés aux taux des études cliniques d'un autre médicament et pourraient ne pas refléter les taux observés dans la pratique.

Étude clinique sur la contraception

Les données décrites à la suite reflètent l'exposition de 1 751 participants généralement en bonne santé, âgés de 16 à 45 ans, à AVIBELA dans le cadre d'une grande étude de contraception multicentrique aux États-Unis. Les participants ont inclus 1 401 personnes exposées pendant 1 ans et 380 ayant atteint 8 années d'usage ; 58% étaient nullipares (âge moyen $25,1 \pm 4,3$ ans) et 42% pares (âge moyen $30,3 \pm 6,1$ ans). Pour la plupart, les participants ayant reçu AVIBELA étaient Caucasiens (78,4%) ou Noirs/Afroaméricains (13,3%) ; 14,7% des participants appartenaient à la communauté hispanique. L'IMC moyen des participants AVIBELA était de $26,9 \text{ kg/m}^2$ (plage $15,8 - 61,6 \text{ kg/m}^2$) ; 25,1% présentaient un IMC de $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ parmi lesquels 5,3% avec un IMC de $\geq 40 \text{ kg/m}^2$. Les données couvrent plus de 80 221 cycles de 28 jours d'exposition à AVIBELA. Les fréquences des réactions défavorables au médicament déclarées représentent des incidences brutes.

Les réactions défavorables les plus fréquentes durant l'étude clinique AVIBELA sur la contraception (occurrence $\geq 5\%$ de participants) sont indiquées dans le Tableau 6. Les réactions défavorables les plus fréquentes durant la première année d'usage étaient l'acné (11,4%), la vaginite bactérienne (9,0%) et l'infection mycosique vulvovaginale (7,9%).

Le tableau suivant signale les réactions indésirables par classe des systèmes organiques de MedDRA (MedDRA SOCs). Les fréquences reposent sur les données de l'étude clinique AVIBELA sur la contraception.

Tableau 6 : Réactions défavorables les plus fréquentes chez les participants AVIBELA dans la Phase 3 de l'étude clinique sur la contraception

Système organique	Très commun : >1/10	Commun : $\geq 1/100$ à <1/10	Peu commun : $\geq 1/1000$ à <1/100	Rare : $\geq 1/10000$ à <1/1000
Troubles gastrointestinaux	<ul style="list-style-type: none"> Nausées ou vomissements 	<ul style="list-style-type: none"> Distension abdominale Constipation Dyspepsie Diarrhée 	<ul style="list-style-type: none"> Œdème abdominal Œdème périphérique 	

	<ul style="list-style-type: none"> • Douleur /inconfort abdominal 			
Infections et infestations	<ul style="list-style-type: none"> • Infections bactériennes vaginales • Infections mycosiques vulvovaginales 		<ul style="list-style-type: none"> • Maladie pelvienne inflammatoire • Endométrite 	
Blessure, empoisonnement et complications procédurales	Saignement procédural	<ul style="list-style-type: none"> • Expulsion de dispositif contraceptif intrautérin • Douleur procédurale 	<ul style="list-style-type: none"> • Perforation • Migration de dispositif contraceptif intrautérin 	
Investigations		Prise de poids		
Troubles du tissu conjonctif et locomoteurs		<ul style="list-style-type: none"> • Mal de dos • Douleur aux extrémités 		
Troubles du système nerveux		<ul style="list-style-type: none"> • Céphalées • Migraine • Présyncope • Vertiges • Syncope 		
Pathologies durant la grossesse et les périodes puerpérale et périnatale			Grossesse ectopique	
Troubles psychiatriques		<ul style="list-style-type: none"> • Anxiété • Dépression • Humeur changeante • Insomnie • Élévation de la libido 	<ul style="list-style-type: none"> • Exacerbation de trouble bipolaire • Tendances suicidaires 	
Troubles mammaires et du système reproducteur		<ul style="list-style-type: none"> • Dysménorrhée • Dyspareunie • Sensibilité /douleur mammaire • Menstruations irrégulières • Métrorragie • Kystes ovariens • Douleur /inconfort pelvien • Spasmes utérins • Décharge vaginale • Sécheresse /inconfort vulvovaginal • Kyste ovarien • Ménorrhagie • Saignement coïtal • Odeur vaginale • Hémorragie vaginale 	<ul style="list-style-type: none"> • Aménorrhée • Polyménorrhée 	
Troubles des tissus cutanés et sous-cutanés	Acné	Alopécie		

Dans le cadre de l'étude clinique, 20,1% des participants AVIBELA ont arrêté prématurément du fait des griefs réaction défavorable. Les réactions défavorables les plus fréquentes déclarées par les participants comme raison de l'arrêt étaient l'expulsion (4,1%), les saignements (2,5%), l'acné (1,4%), la dysménorrhée(1,0%), la prise de poids (1,0%), les sautes d'humeur (0,8%), les spasmes utérins (0,7%), la dyspareunie (0,6%) et les douleurs pelviennes (0,6%). Deux participants ont arrêté l'étude clinique du fait de MIP et une en raison d'une endométrite. Les réactions défavorables les plus fréquentes déclarées par les

participants comme raison de l'arrêt durant la première année d'usage étaient l'expulsion (2,9%) et l'acné (0,7%).

Dans le cadre de l'étude clinique, les réactions défavorables graves relatives à AVIBELA étaient les grossesses ectopiques, les kystes ovariens et la perforation de SIU nécessitant une chirurgie laparoscopique.

Études cliniques sur le traitement des saignements menstruels importants

Les données pour les réactions défavorables vécues par les participants à l'étude traités pour des saignements menstruels importants incluent l'exposition de 385 participants à un SIU diffusant du LNG, dont 246 utilisaient AVIBELA, sur deux études cliniques. Le profil de réaction défavorable dans les études cliniques sur les saignements menstruels importants était cohérent avec celui des participants AVIBELA de l'étude de contraception comme indiqué dans le Tableau 6.

Une étude clinique ouverte non-comparative menée aux États-Unis a exposé 105 participants généralement en bonne santé, âgés de 18 à 50 ans, à AVIBELA jusqu'à 6 mois. Les participants ne présentaient aucune contre-indication à AVIBELA et avaient des saignements menstruels importants confirmés (Pertes de sang menstruel [PSM] \geq 80 mL par menstruation), déterminés selon la méthode de l'hématine alcaline. Les participants présentant une quelconque condition pathophysiologique diagnostiquée ou structurelle (ex. léiomyomes $>$ 2 cm au diamètre supérieur ou plus de 3 léiomyomes $>$ 1,5 cm au diamètre supérieur) susceptible de causer des saignements utérins importants avaient été exclus. La population de l'étude était à 64,8% blanche, 23,8% afroaméricaine et à 11,4% autre ; 9,5% des participants inscrits étaient d'ethnicité hispanique. L'IMC médian était de 29,7 kg/m² (avec 23,8% de surpoids et 48,6% d'obésité). La valeur médiane de PSM de la ligne de base était de 143,2 mL. Environ 11% des participants à l'étude AVIBELA ont arrêté prématurément du fait d'une réaction défavorable. Les réactions défavorables les plus fréquentes entraînant un arrêt étaient les expulsions (4,8%) et les altérations des profils de saignements (3,8%).

Une étude clinique en parallèle, multicentrique, randomisée et à simple insu en Europe orientale était menée pour apprécier l'équivalence thérapeutique d'AVIBELA et de MIRENA chez des participants avec des saignements menstruels importants avec une phase d'extension durant trois années d'usage. Un total de 280 participants ont été randomisés, dont 141 exposés à AVIBELA. Environ 17% des participants à l'étude AVIBELA ont arrêté prématurément du fait d'une réaction défavorable.

Signalement de réactions indésirables suspectées

Le signalement de réactions défavorables suspectées après autorisation du médicament est important. Il assure un suivi continu du bilan risque /avantage du médicament. Il est demandé aux professionnels des soins de santé de déclarer toutes les réactions défavorables suspectées via le système de signalement national ou au partenaire local. Les personnes sont encouragées à appeler leur praticien de soins de santé en cas de préoccupations envers AVIBELA et peuvent aussi déclarer toute réaction défavorable suspectée via le système de signalement national ou le partenaire local. Vous retrouvez les informations de contact des systèmes de signalement nationaux et des partenaires locaux sur le site www.avibelapv.com.



Expérience postérieure à la mise sur le marché

Les réactions défavorables suivantes ont été identifiées durant l'usage post-agrément des SIU diffusant du LNG. Comme ces réactions correspondent à des signalements volontaires d'une population d'une ampleur

incertaine, il n'est pas systématiquement possible d'estimer avec fiabilité leur fréquence ou d'établir un lien de causalité avec l'exposition au médicament.

- Événements thromboemboliques veineux et thrombotiques artériels, notamment des cas d'embolie pulmonaire, de thrombose veineuse profonde et d'AVC
- Hypersensibilité (notamment irritation, urticaire et angioœdème)
- Élévation de pression artérielle
- Casse de dispositif
- Vertiges

4.9 Surdose

Sans objet.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Le mécanisme local par lequel le LNG diffusé en continu assure la contraception n'a pas été démontré de manière conclusive. Les études des SIU diffusant du LNG suggèrent plusieurs mécanismes de prévention de la grossesse : prévention de la fertilisation du fait de l'épaississement de la glaire cervicale, inhibant le passage des spermatozoïdes via le col, et inhibition de la fonction (capacitation) et de la mobilité des spermatozoïdes ainsi qu'altération de l'endomètre.

AVIBELA présente principalement des effets progestogéniques locaux dans la cavité utérine, modifiant l'endomètre et pouvant entraîner des altérations du profil des saignements menstruels. Des concentrations locales élevées de LNG provoquent des changements morphologiques, notamment une pseudo-décidualisation stromale, une atrophie glandulaire, une infiltration leucocytaire et une baisse des mitoses glandulaires et stromales.

Dans des études cliniques avec d'autres SIU diffusant du LNG présentant un taux de diffusion de LNG similaire à celui d'AVIBELA, environ 45-75% des cycles menstruels étaient ovulatoires.

Efficacité clinique

Étude clinique sur la contraception :

L'efficacité d'AVIBELA pour la contraception a été étudiée dans le cadre d'une étude clinique ouverte randomisée et multicentrique menée aux États-Unis, comptant 1 910 participants généralement en bonne santé, âgés de 16 à 45 ans, dont 1 751 recevaient AVIBELA. AVIBELA était inséré chez 1 011 (58%) participants nullipares et 740 (42%) pares. Les participants présentant des antécédents de grossesse ectopique, de MIP ou de maladie trophoblastique sans grossesse intrautérine postérieure, moins de 4 semaines après une grossesse, positifs au VIH ou pas dans une relation monogame mutuelle au début de l'étude avaient été exclus. Le profil démographique des participants inscrits ayant reçu AVIBELA est le suivant : Blanc 78,4%, Noir ou Afroaméricain 13,3%, Asiatique 3,9%, Amérindien ou Autochtone d'Alaska 1,2%, Autochtone hawaïen ou autres Polynésiens 0,3% ; 2,9% identifiés comme de races multiples ; 14,7% indiquant une ethnicité hispanique. L'étude clinique n'avait pas de limite de poids (minimum ou maximum) ou d'IMC (plage de 15,8 – 61,6 kg/m²). L'IMC moyen des participants AVIBELA était de 26,9 kg/m² ; 24% étaient en surpoids, 24% obèses (IMC \geq 30 kg/m²) et 5% avec une obésité morbide (IMC \geq 40 kg/m²).

Le taux de grossesse calculé selon l'indice Pearl (PI - Pearl Index) chez les participants entre 16 et 35 ans (inclus) a constitué le critère d'efficacité principal pour apprécier la fiabilité contraceptive. Le PI a été calculé sur la base de cycles d'exposition équivalents à 28 jours. Les cycles évaluable ont exclu ceux pendant lesquelles une contraception d'appoint a été utilisée sauf en cas de grossesse durant ledit cycle. Le PI de l'An 1 s'est basé sur deux grossesses et le taux de grossesse en cumul sur 8 ans a été calculé avec la méthode de la table de survie, sur le fondement d'un total d'onze grossesses s'étant produites au début du traitement et dans les 7 jours suivant le retrait ou l'expulsion d'AVIBELA. Le Tableau 7 indique le PI annuel pour chacune des huit années et les taux de grossesse de la table de survie cumulative calculée les années 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 et 8. Pour les années 7 et 8, les participants âgés de plus de 39 ans au début de l'année d'étude concernée étaient exclus de l'analyse d'efficacité.

Tableau 7 : Efficacité contraceptive : Taux de grossesse

Année	Nombre de cycles de 28 jours d'exposition Par année	Année par année Indice Pearl Taux de grossesse (95% CI)	Cumul de cycles de 28 jours d'exposition	Cumul d'année Table de survie Taux de grossesse (95% CI)
Année 1	17175	0,15 (0,02, 0,55)	17175	0,14 (0,04, 0,57)
Année 2	14205	0,37 (0,10, 0,94)	31380	0,50 (0,22, 1,10)
Année 3	11760	0,11 (0,00, 0,62)	43140	0,60 (0,29, 1,27)
Année 4	9891	0,13 (0,00, 0,73)	53031	0,73 (0,36, 1,48)
Année 5	8337	0,16 (0,00, 0,87)	61368	0,89 (0,45, 1,74)
Année 6	6916	0,00 (0,00, 0,69)	68284	0,89 (0,45, 1,74)
Année 7*	5280	0,49 (0,06, 1,78)	73564	1,37 (0,71, 2,62)
Année 8*	3657	0,00 (0,00, 1,31)	77221	1,37 (0,71, 2,62)

*Participants exclus >39 ans au début de l'année concernée.

Les taux de grossesse après le retrait d'AVIBELA avaient été appréciés et semblaient cohérents avec ceux de la population générale ayant des rapports sexuels non-protégés réguliers sur 12 mois.

Sur 244 participants ayant souhaité une grossesse après interruption de l'étude, 63,1% ont conçu dans les 6 mois suivant le retrait d'AVIBELA et 83,2% dans les 12 mois suivant le retrait d'AVIBELA.

Études cliniques sur le traitement des saignements menstruels importants :

L'efficacité d'AVIBELA pour le traitement des saignements menstruels importants était évaluée par deux études cliniques.

Aux États-Unis, l'efficacité d'AVIBELA pour le traitement des saignements menstruels importants était évaluée par une étude clinique ouverte non-comparative. L'étude comptait 105 participants généralement en bonne santé, âgés entre 18 et 50 ans, sans contre-indications à AVIBELA et avec des saignements menstruels importants confirmés (Pertes de sang menstruel [PSM] \geq 80 mL par menstruation), déterminés selon la méthode de l'hématine alcaline. Les participants présentant une quelconque condition pathophysiologique diagnostiquée ou structurelle (ex. léiomyomes > 2 cm au diamètre supérieur ou plus de 3 léiomyomes > 1,5 cm au diamètre supérieur) susceptible de causer des saignements utérins importants avaient été exclus. La population de l'étude était à 64,8% blanche, 23,8% afroaméricaine et à 11,4% autre ; 9,5% des participants inscrits étaient d'ethnicité hispanique. L'IMC médian était de 29,7 kg/m² (avec 23,8% de surpoids et 48,6% d'obésité). La valeur médiane de PSM de la ligne de base était de 143,2 mL.

Le critère d'efficacité principal était la proportion de participants pour lesquels le traitement était un succès, défini comme (1) un volume de PSM en fin d'étude < 80 mL et (2) une réduction des PSM \geq 50% de la ligne de base à la fin de l'étude.

Les Figures 14 et 15 synthétisent les résultats du traitement avec AVIBELA. La proportion de participants respectant les deux critères définissant le succès du traitement était de 80% à la fin de l'étude, avec un intervalle de confiance de 95% de 71-88% (Figure 17). La réduction quantitative du volume de PSM médian de la ligne à mi-étude et à la fin de l'étude est indiquée en Figure 18. La réduction en pourcentage de volume de PSM médian de la ligne de base à mi-étude était de 91% et de 96% à la fin de l'étude.

Figure 14 : Proportion de participants avec traitement réussi de SMI au fil du temps

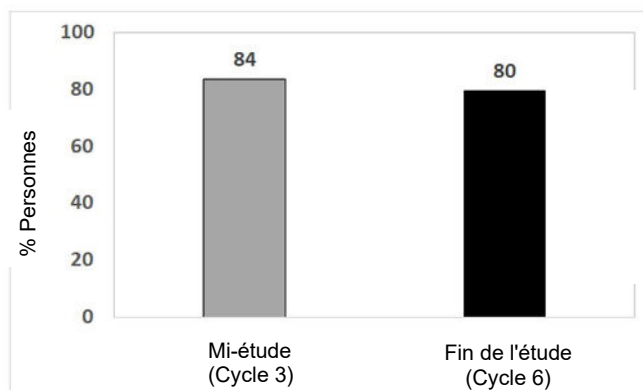
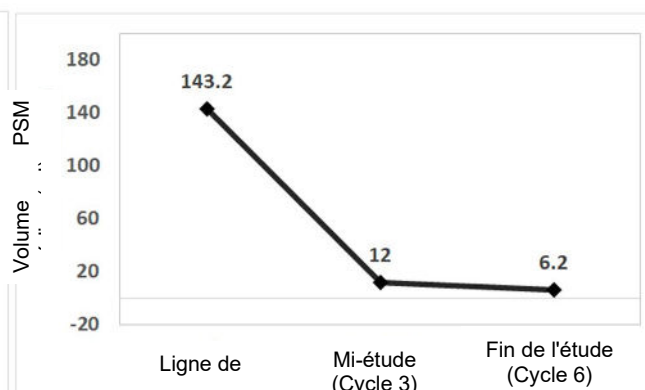


Figure 15 : Volume de pertes de sang menstruel (PSM) médian au fil du temps



En Europe orientale, dans une étude clinique évaluant des participants ayant des saignements menstruels importants (≥ 80 mL par cycle menstruel), AVIBELA a atteint une réduction significative des pertes de sang menstruelles dans les 3 à 6 mois du traitement. Le volume des saignements menstruels était réduit de 88% chez les participants présentant des saignements menstruels importants au bout de trois mois d'usage et une réduction de 82% était obtenue sur la durée de l'étude (12 mois), 15% devenant aménorrhéiques à la fin de la première année et 29% à la fin de la troisième année.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

De faibles doses de LNG sont administrées dans la cavité utérine avec le système de diffusion intrautérin AVIBELA. Le taux de diffusion *in vivo* initial est de 20,4 mcg/jour et baisse à 17,7 mcg/jour après 1 an, 15,3 mcg/jour après 2 ans, 13,3 mcg/jour après 3 ans, 11,5 mcg/jour après 4 ans, 10,0 mcg/jour après 5 ans, 8,7 mcg/jour après 6 ans, 7,5 mcg/jour après 7 ans et 6,5 mcg/jour après 8 ans.

Dans l'étude clinique sur la contraception, les concentrations en LNG dans le plasma systémique étaient appréciées dans un sous-ensemble de participants jusqu'au mois 30 et chez tous les participants de l'étude à partir du mois 36. Les concentrations en LNG dans le plasma suivant l'insertion d'AVIBELA sont indiquées dans le Tableau 8.

Tableau 8 : Concentrations en LNG dans le plasma (moyenne \pm SD, pg/mL) suivant l'insertion d'AVIBELA

7 jours (n=40)	6 mois (n=36)	12 mois (n=33)	24 mois (n=30)	36 mois (n=914)	48 mois (n=793)	60 mois (n=608)	72 mois (n=243)	84 mois (n=211)	96 mois (n=142)
252 \pm 123	195 \pm 68	168 \pm 51	150 \pm 47	132 \pm 54	114 \pm 52	101 \pm 42	92 \pm 43	90 \pm 38	88 \pm 37

Distribution

Le volume de distribution apparent du LNG à état stable suivant l'administration par voie orale est déclaré comme approchant 1,8 L/kg. Il est fixé sur les protéines à environ 98,9%, principalement sur la globuline liant la testostérone (TeBG) et, dans une moindre mesure, sur la sérumalbumine.

Élimination

La demi-vie d'élimination du LNG après une administration unique par voie orale est d'environ 13.9 ± 3.2 heures. Les taux de clairance métabolique peuvent différer de plusieurs ordres de grandeur entre les individus, ce qui peut expliquer, en partie, les amples variations individuelles de concentrations en LNG constatées chez les individus utilisant des produits de contraception renfermant du LNG.

Métabolisme

Après absorption, le LNG est conjugué sur la position 17b-OH pour former des sulfoconjugués et, dans une moindre mesure, des glucuroconjugués dans le sérum. Des quantités significatives de 3a et 5b-tétrahydrolevonorgestrel, conjugué ou non, sont aussi présentes dans le sérum ainsi que des quantités

moindres de 3a et 5a-tétrahydrolevonorgestrel et de 16b-hydroxylevonorgestrel. Des études *In vitro* ont démontré que le métabolisme oxydant du LNG est catalysé par les enzymes CYP, spécialement CYP3A4.

Excrétion

Environ 45% du LNG et de ses métabolites sont excrétés dans l'urine et près de 32% dans les fèces, principalement des glucuroconjugués.

Populations spécifiques

Groupes raciaux ou ethniques :

L'effet de la race sur les concentrations en LNG dans le plasma après insertion d'AVIBELA a été apprécié chez 731 (80%) participants blancs, 106 (12%) participants noirs, 40 (4%) participants asiatiques, 8 (1%) participants amérindiens/autochtones d'Alaska et 21 (2%) de participants de races multiples. La race ne semble pas affecter les concentrations en LNG après l'insertion d'AVIBELA.

IMC/Poids corporel :

L'effet de l'IMC sur l'exposition au LNG a été apprécié chez 687 participants non-obèses (IMC < 30 kg/m²) et 225 participants obèses (IMC ≥ 30 kg/m²). Les concentrations en LNG dans le plasma étaient d'environ 21-34% inférieures chez les participants obèses par rapport aux participants non-obèses sur la base des données collectées des mois 36 à 96. Cependant, comme AVIBELA présente un effet progestogénique principalement local dans la cavité utérine, la pertinence clinique de l'exposition systémique réduite n'est pas claire.

5.3 Données d'innocuité préclinique

Les données non-cliniques n'ont révélé aucun danger spécial pour l'humain autre que les informations déjà incluses dans les autres sections du RCP. Ces données reposent sur des études conventionnelles de pharmacologie d'innocuité, de toxicité à doses répétées, de génotoxicité, de potentiel cancérogène, de toxicité pour la reproduction et le développement et des évaluations de toxicité des composants du dispositif.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

AVIBELA se compose d'un cadre en polyéthylène en T (cadre en T) avec un réservoir de médicament autour de la tige verticale (voir Figure 1). Le cadre en T comporte un anneau à une extrémité de la tige verticale et deux bras horizontaux à l'autre extrémité. Le réservoir de médicament comprend un cylindre composé d'un mélange de 52 mg de levonorgestrel et de polydiméthylsiloxane (PDMS) formé sur une base en silicone, de silicate tétra-n-propyle et d'octoate stanneux. Le réservoir de médicament est couvert par une membrane en PDMS translucide. Le polyéthylène basse densité du cadre en T forme un composé avec du sulfate de baryum qui le rend opaque aux rayonnements. Un fil de retrait monofilament en polypropylène bleu est fixé sur un œillet au bout de la tige verticale du cadre en T. Le polypropylène du fil de retrait contient un pigment cuivré comme colorant. Les composants d'AVIBELA, incluant son conditionnement, ne sont pas fabriqués avec du latex de caoutchouc naturel.

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

5 ans

6.4 Précautions spéciales de conservation

AVIBELA est fourni stérile. AVIBELA est stérilisé à l'oxyde d'éthylène. Ne restérilisez pas. N'utilisez pas si l'emballage est ouvert ou endommagé. Insérez avant le mois indiqué sur l'emballage. Stockez entre 20°C et 25°C (68°F et 77°F), avec des excursions permises entre 15°C et 30°C (59°F et 86°F) [Voir la température ambiante contrôlée UPS]. Conservez dans l'emballage d'origine. Conservez le blister dans le carton extérieur pour le protéger de la lumière. Conservez ce médicament hors de portée et de vue des enfants.

6.5 Nature et contenu du conteneur

Le SIU AVIBELA avec le dispositif d'insertion est conditionné individuellement dans une poche pelable et disponible dans un carton contenant une unité stérile.

6.6 Précautions spéciales de mise au rebut et de manipulation

Comme la technique d'insertion est différente de celle des dispositifs intrautérins, il convient de souligner la nécessité d'une formation à la technique d'insertion correcte. Des instructions spéciales pour l'insertion sont fournies dans l'emballage.

AVIBELA est conditionné dans un emballage stérile qui ne devrait pas être ouvert avant que cela ne soit nécessaire pour l'insertion. Chaque système devrait être manipulé en employant des précautions aseptiques. Si le scellage de l'enveloppe stérile est rompu, le système à l'intérieur devrait être mis au rebut selon les directives locales de manipulation des déchets à risque biologique. De même, l'AVIBELA retiré et l'inserteur devraient être mis au rebut de la même manière. L'emballage en carton et l'emballage du blister intérieur peuvent être traités comme des déchets ménagers.

AVIBELA n'est pas destiné à la revente ou la redistribution.

7. FOURNISSEUR ET FABRICANT

Fournit par :

Impact RH360 LLC,
une filiale de Medicines360
49 Stevenson St., Suite 1150
San Francisco, CA 94105
Téléphone : 1-415-951-8700

Fabriqué par :

Odysea Pharma SPRL
Rue du Travail, 16
B-4460
Grâce-Hollogne, Belgique

Date de révision du texte : 4 août 2023

Copyright 2023 Impact RH360 LLC. Tous droits réservés.
Avibela[®] est une marque commerciale de Medicines360.