

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO PRODUTO**  
**e**  
**INFORMAÇÃO DE PRESCRIÇÃO**

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

AVIBELA® 20 microgramas/Dispositivo de libertação intrauterino de 24 horas

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

A substância ativa é o levonorgestrel (LNG).

O dispositivo de libertação intrauterino contém 52 mg levonorgestrel. A libertação inicial de levonorgestrel é de aproximadamente 20 microgramas por dia. Esta taxa diminui progressivamente para aproximadamente 8,6 microgramas/dia após 6 anos. A taxa de libertação média *in vivo* de LNG é de aproximadamente 14,3 microgramas/dia num período de 6 anos.

Para consultar a lista completa de excipientes, consulte a secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Dispositivo de libertação intrauterino (DIU).

O produto consiste num insersor e DIU de levonorgestrel, carregado na ponta do insersor. Os componentes do insersor são um tubo de inserção, haste e flange. O dispositivo consiste num núcleo de elastómero de hormona branco ou quase branco, montado numa estrutura em T e coberto com um tubo opaco, que regula a libertação de levonorgestrel. A estrutura em T tem um circuito na extremidade da haste vertical e dois braços horizontais na outra extremidade. Remoção dos fios presos ao circuito.

## 4. PARTICULARIDADES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

Contraceção.

Tratamento de hemorragia menstrual excessiva. AVIBELA pode ser particularmente útil em mulheres com hemorragia menstrual excessiva que requeiram contraceção (reversível).

### 4.2 Posologia e método de administração

#### Início do tratamento

Nas mulheres em idade fértil, AVIBELA é inserido na cavidade uterina no prazo de sete dias após o início da menstruação. Pode ser substituído por um novo dispositivo em qualquer altura do ciclo. Se AVIBELA não for inserido durante os primeiros 7 dias do ciclo menstrual e se o prestador poder razoavelmente estar seguro de que a paciente não está grávida, deve ser usada abstinência ou um método barreira de contraceção (como preservativos e espermicida) durante 7 dias para evitar a gravidez.

*Inserção pós parto:* Para reduzir o risco de perfuração, as inserções pós-parto devem ser adiadas até o útero estar totalmente involutivo. Não insira antes de 4 semanas após o parto. Se a paciente tiver hemorragia significativa pós-parto e/ou dor e infeção ou outras causas, a inserção deverá ser excluída. AVIBELA também pode ser inserido de imediato depois de um aborto no primeiro trimestre.

AVIBELA é eficaz durante 6 anos nas indicações de contraceção e hemorragia menstrual excessiva. Por isso, deve ser removido após 6 anos de uso.

Se a utilizadora pretender continuar a usar o mesmo método, pode ser inserido um novo dispositivo na mesma consulta, caso em que não será necessária proteção adicional.

#### Altura da inserção

Consulte a Tabela 1 para instruções sobre quando começar a usar AVIBELA.

### **Tabela 1: Quando inserir AVIBELA**

|                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Começar AVIBELA em mulheres que não usam atualmente contraceção hormonal ou intrauterina</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• AVIBELA pode ser inserido em qualquer altura em que o prestador possa razoavelmente assegurar que a paciente não está grávida. Considere a possibilidade de ovulação e conceção antes de iniciar o uso deste produto.</li> <li>• Se AVIBELA for inserido após os primeiros 7 dias do ciclo menstrual, a paciente deve usar um método barreira de contraceção (como preservativos e espermicida) ou abster-se de ter relações sexuais vaginais durante 7 dias após a inserção para evitar a gravidez.</li> </ul> |
| <b>Mudar para AVIBELA de um contracetivo hormonal oral, transdérmico ou vaginal</b>             | <ul style="list-style-type: none"> <li>• AVIBELA pode ser inserido em qualquer altura. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pode ser inserido durante o intervalo isento de hormonas do método anterior.</li> <li>• Se inserido durante o uso ativo do método anterior, continue esse método durante sete dias após inserção de AVIBELA ou até ao fim do atual ciclo de tratamento.</li> </ul> </li> <li>• Se usar a contraceção hormonal contínua, interrompa esse método sete dias após a inserção de AVIBELA.</li> </ul>                          |
| <b>Mudar para AVIBELA de um contracetivo de progestina injetável</b>                            | <ul style="list-style-type: none"> <li>• AVIBELA pode ser inserido em qualquer altura.</li> <li>• Se AVIBELA for inserido mais de 3 meses (13 semanas) após a última injeção, deve ser também usado um método barreira de contraceção (como preservativos e espermicida) durante 7 dias após a inserção.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Mudar para AVIBELA de um implante contracetivo ou outro DIU</b>                              | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Insira AVIBELA no mesmo dia que o implante ou DIU for removido.</li> <li>• AVIBELA pode ser inserido em qualquer altura durante o ciclo menstrual.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Inserir AVIBELA após um aborto ou aborto espontâneo</b>                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Primeiro trimestre</b></li> </ul>                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• AVIBELA pode ser inserido de imediato depois de um aborto ou aborto espontâneo no primeiro trimestre.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |

|                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Segundo trimestre</b></li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Não insira AVIBELA até ter decorrido o mínimo de 4 semanas após um aborto ou aborto espontâneo no segundo trimestre ou até o útero estar totalmente involutivo. Se a involução tiver sido retardada, aguarde até a involução estar concluída antes da inserção.</li> <li>• Se a paciente ainda não tiver tido a menstruação, considere a possibilidade de ocorrência de ovulação e concepção antes da inserção de AVIBELA. AVIBELA pode ser inserido em qualquer altura em que o prestador possa razoavelmente assegurar que a paciente não está grávida.</li> <li>• Se AVIBELA não for inserido durante os primeiros 7 dias do ciclo menstrual, deve ser usado um método barreira de contraceção ou a paciente deve abster-se de ter relações sexuais vaginais durante 7 dias após a inserção para evitar a gravidez.</li> </ul>                                           |
| <p><b>Inserir AVIBELA após o parto</b></p>                                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Não insira AVIBELA até ter decorrido o mínimo de 4 semanas após o parto ou até o útero estar totalmente involutivo. Se a involução tiver sido retardada, aguarde até a involução estar concluída antes da inserção.</li> <li>• Se a paciente ainda não tiver tido a menstruação, considere a possibilidade de ocorrência de ovulação e concepção antes da inserção de AVIBELA. AVIBELA pode ser inserido em qualquer altura em que o prestador possa razoavelmente assegurar que a paciente não está grávida.</li> <li>• Se AVIBELA não for inserido durante os primeiros 7 dias do ciclo menstrual, deve ser usado um método barreira de contraceção ou a paciente deve abster-se de ter relações sexuais vaginais durante 7 dias após a inserção para evitar a gravidez.</li> <li>• Parece existir um risco acrescido de perfuração em mulheres que amamentam.</li> </ul> |

#### *População pediátrica*

AVIBELA não foi estudado em pacientes com idade inferior a 16 anos. AVIBELA não está indicado para uso antes da menarca.

#### *Insuficiência hepática*

AVIBELA está contraindicado em pacientes com tumor hepático ou doença hepática aguda ou severa (ver secção 4.3).

#### *Instruções para uso e manuseamento*

AVIBELA é fornecido numa embalagem estéril que não deve ser aberta até necessário para inserção. O produto exposto deve ser manuseado com precauções antissépticas. Se o selo da embalagem estéril estiver violado, o produto deve ser eliminado (ver secção 6.6 para instruções de eliminação).

**Figura 1: Dispositivo contraceptivo intrauterino (DIU)**

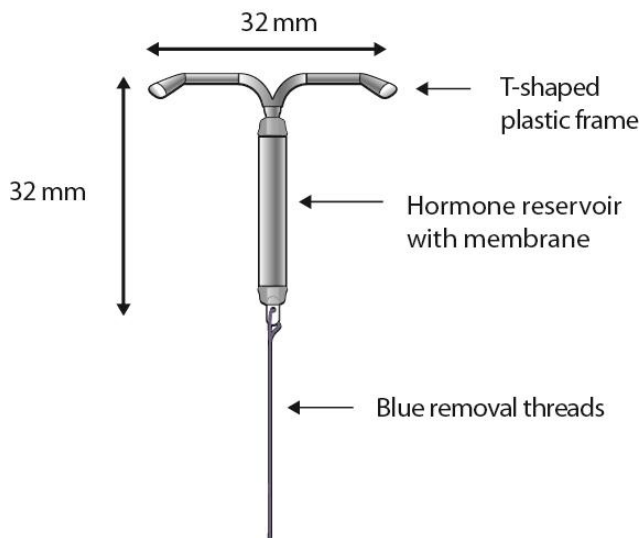
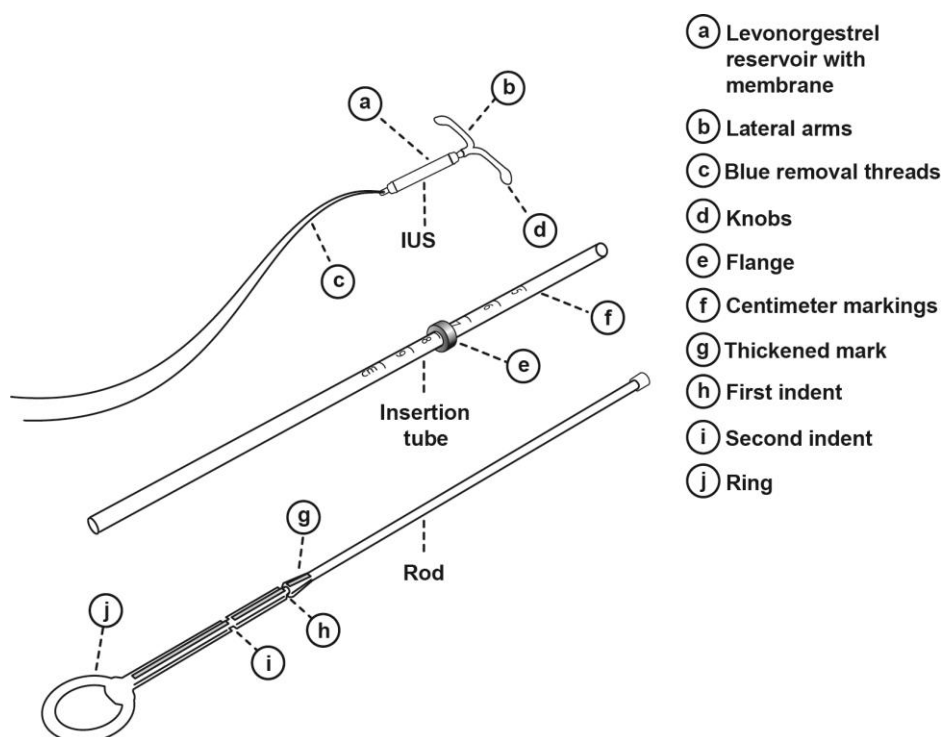


**Figura 2: DIU com insersor**



### Como inserir AVIBELA

AVIBELA apenas deve ser inserido por um prestador de cuidados de saúde com formação. Os prestadores de cuidados de saúde devem familiarizar-se bem com o produto, materiais informativos do produto, instruções de inserção do produto, informação de prescrição e rótulos para a paciente antes de tentarem efetuar a inserção.

- Obtenha um histórico médico e social completo para determinar as condições que podem influenciar a seleção de um dispositivo intrauterino de libertação de levonorgestrel para contraceção. Se indicado, efetue um exame físico e testes apropriados genitais ou de infeções transmitidas sexualmente.
- Verifique a data de validade na caixa antes de a abrir. Não insira após a data de validade.
- Inspeção visualmente a embalagem (bolsa selada) que contém AVIBELA para verificar se esta não se encontra danificada (p. ex., rasgada, furada, etc.). Se a embalagem apresentar qualquer dano visual que possa comprometer a esterilidade, não use a unidade para inserção.

- Conclua o exame pélvico, localização do espécuro, localização do tenáculo e inspeção do útero antes de abrir a bolsa.
- Não abra a bolsa para inserir AVIBELA se o colo do útero não puder ser devidamente visualizado, se o útero não puder ser adequadamente instrumentado (durante a inspeção) ou se o útero tiver espessura inferior a 5,5 cm.
- No caso de dificuldade de inserção e/ou dor ou hemorragia excepcionais durante ou após a inserção, consulte a secção 4.4.
- AVIBELA é fornecido estéril tendo sido esterilizado com óxido de etileno. Não volte a esterilizar. Apenas para utilização única. Não use se a embalagem interior estiver danificada ou aberta. Insira antes do mês indicado no rótulo.
- AVIBELA é inserido com o insersor fornecido (Figura 2) na cavidade uterina seguindo cuidadosamente as instruções de inserção.

A seguinte instrução de inserção é fornecida na caixa que contém o DIU.

**Leia as seguintes instruções para uso cuidadoso dado que podem existir algumas diferenças no tipo de dispositivo insersor em comparação com outros DIU que já tenha usado anteriormente.**

#### Planeamento da inserção

- Assegure que todos os itens para inserção de AVIBELA estão prontamente disponíveis:
  - Luvas
  - Espécuro estéril
  - Dispositivo uterino estéril
  - Tenáculo estéril
  - Solução antisséptica
  - AVIBELA com insersor em bolsa selada
  - Tesoura estéril, com pontas rombas
  - Alguns itens adicionais que podem ser úteis podem incluir:
    - Anestesia local, agulha e seringa
    - OS Finder e/ou dilatadores cervicais estéreis
    - Ultrassons com sonda abdominal
- Exclua a gravidez e confirme que não existem outras contraindicações para a inserção e uso de AVIBELA.
- Siga exatamente as instruções de inserção tal como descrito de forma a assegurar a correta inserção.
- Se detetar estenose cervical durante a inspeção uterina ou inserção de AVIBELA, use os dilatadores cervicais, não force, para vencer a resistência. Se necessário, pode ser efetuada dilatação, inspeção e inserção com orientação por ultrassons.
- A inserção pode ser associada a alguma dor e/ou hemorragia ou reações vasovagais (p. ex., diaforese, síncope, bradicardia ou convulsões), especialmente em pacientes com predisposição para essas condições. Considere a administração de analgésicos antes da inserção.

Use uma técnica antisséptica durante todo o procedimento de inserção. O carregamento e inserção de AVIBELA não requer luvas estéreis. Se não usar luvas estéreis, conclua todos os passos para carregamento do DIU (Passos 1-7) dentro da bolsa. Mantenha a esterilidade durante a inserção; não toque em AVIBELA ou em partes de qualquer instrumento estéril que possam perfurar o tecido (p. ex., um tenáculo no colo do útero) ou entrar na cavidade uterina.

#### Preparação para inserção

- Com a paciente confortavelmente na posição de litotomia, efetue um exame bimanual para estabelecer o tamanho, forma e posição do útero e avaliar quaisquer sinais de infeção uterina.
- Insira com cuidado um espécuro para visualizar o colo do útero.
- Limpe bem colo do útero e vagina com solução antisséptica.
- Administre anestésico cervical, se necessário.
- Aplique um tenáculo ao colo do útero e use uma tração suave para alinhar o canal cervical com a cavidade uterina. Mantenha o tenáculo posicionado e uma tração ligeira no colo do útero através de todo o procedimento de inserção.
- Inspeccione com cuidado o útero para medir a sua profundidade.

- O útero deve ter uma profundidade de, pelo menos, 5,5 cm. A inserção de AVIBELA na cavidade uterina com profundidade inferior a 5,5 cm pode aumentar a incidência de expulsão, hemorragia, dor, perfuração e possivelmente gravidez. AVIBELA não deve ser inserido se o útero tiver profundidade inferior a 5,5 cm.
- Após confirmar que a paciente se adequa a AVIBELA, abra a bolsa que contém AVIBELA.

### **IMPORTANTE!**

No caso de dificuldade de inserção e/ou dor ou hemorragia excepcionais durante ou após a inserção, deve ser efetuado um exame físico e com ultrassons de imediato para excluir perfuração do corpo uterino ou do colo do útero. Se necessário, remova o dispositivo e insira um novo dispositivo estéril.

Comunique qualquer caso de perfuração uterina ou dificuldade de inserção através do sistema de informação nacional ou ao fornecedor.

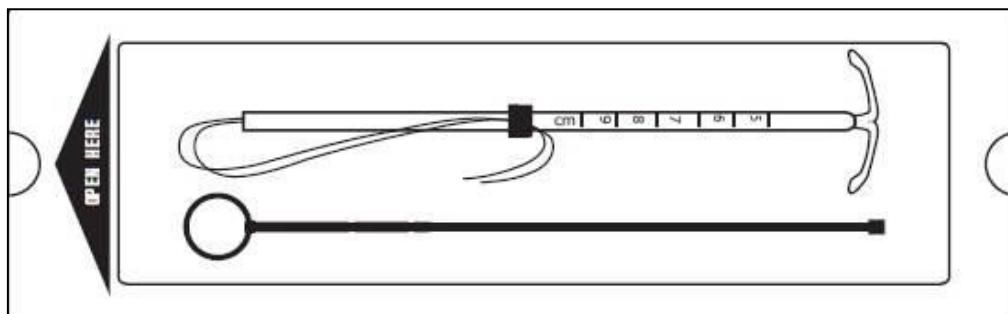
### **Procedimento de inserção**

#### *Carregamento do DIU no insersor*

##### Passo 1

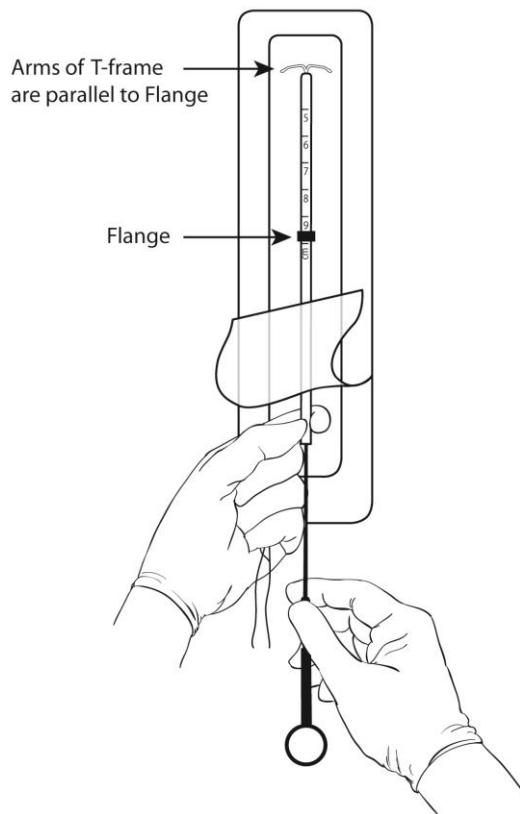
- Coloque a bolsa de AVIBELA numa superfície plana com o lado transparente da bolsa voltado para cima (Figura 3).

**Figura 3: Coloque a bolsa de AVIBELA numa superfície plana.**



- Abra a bolsa estéril de AVIBELA a partir de baixo (extremidade com anel com haste) aproximadamente 1/3 até as extremidades inferiores dos fios do DIU, a haste e o tubo de inserção ficarem expostos (Figura 4).
- Se usar luvas estéreis, abra a bolsa completamente antes de colocar as luvas estéreis.

**Figura 4: Solte os fios da flange e insira a haste.**



Passo 2

- Puxe para trás os fios azuis para os soltar da flange.
- Tenha cuidado para não puxar o DIU para baixo ao mesmo tempo (Figura 4).

Passo 3

- Segure a extremidade exposta do tubo de inserção que contém o DIU (Figura 4) mantendo a extremidade do tubo de inserção com o DIU dentro da embalagem.
- Remova a haste da bolsa.
- Não toque na extremidade da haste que irá entrar no tubo de inserção.
- Coloque a haste no tubo de inserção (juntamente com os fios do DIU) a cerca de 5 cm da marcação (Figura 4).

Passo 4

- Segurando o tubo de inserção e a haste com firmeza entre os dedos e o polegar com uma mão, puxe para baixo ambos os fios azuis com a outra mão retirando o DIU do tubo de inserção (Figura 5).
- Os braços do DIU devem ser mantidos num plano horizontal, paralelos ao lado chato da flange (consulte Figura 4).
- Não puxe o DIU completamente pelo tubo de inserção; puxe apenas os fios até o DIU ser carregado na parte superior do tubo de inserção. *Nota: Se acidentalmente remover o DIU completamente para fora do tubo de inserção, não use nem tente voltar a carregar.*

**Figura 5: Puxe os fios para puxar o DIU para o tubo.**

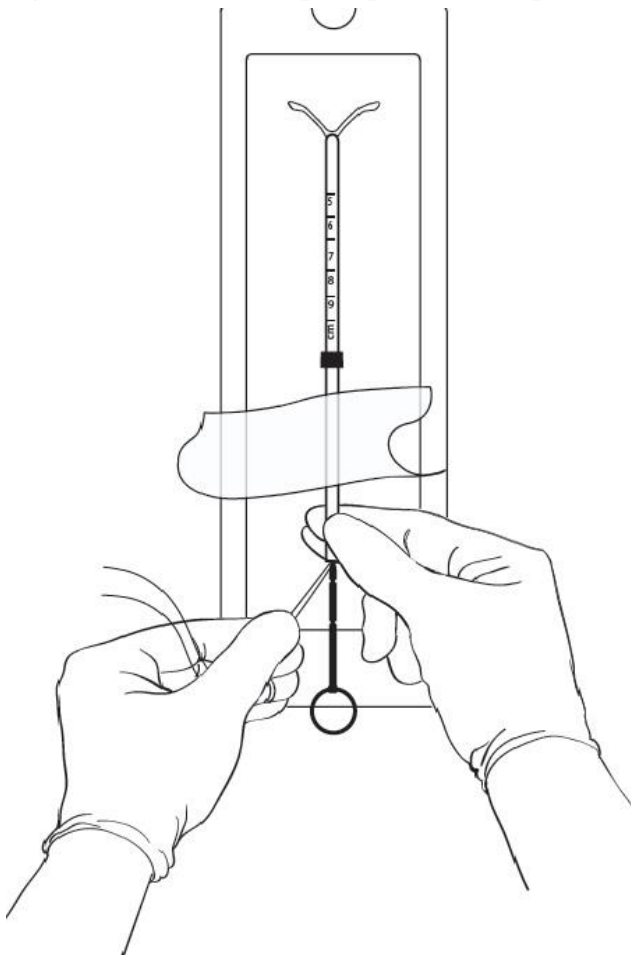
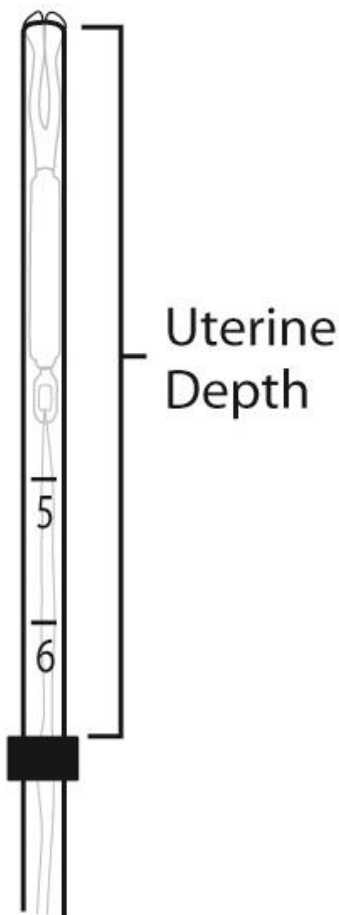


**Figura 6: Ajuste a flange.**



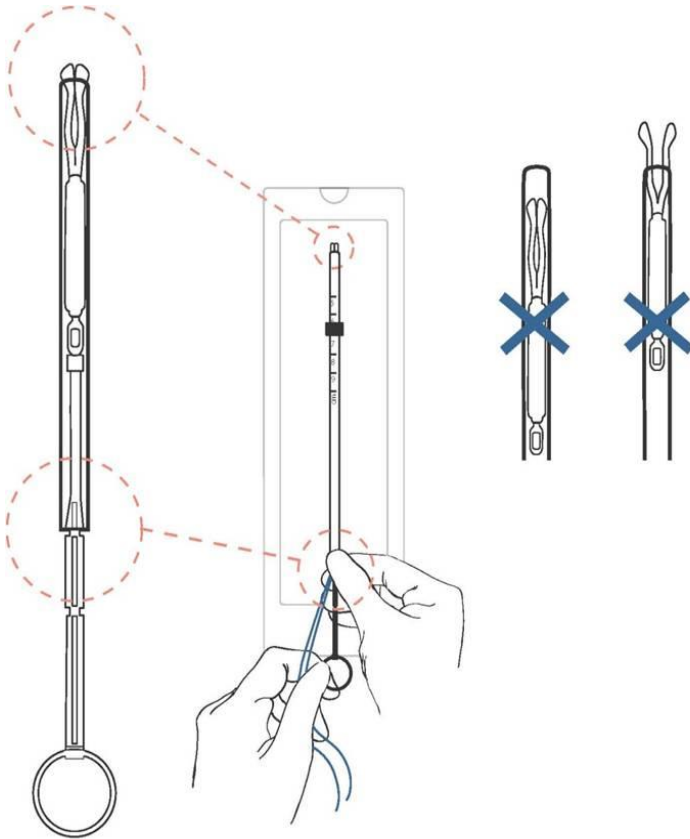
#### Passo 5

- Segure o tubo de inserção e a haste com firmeza com uma mão.
- Com a outra mão, ajuste a posição da flange (através da embalagem estéril se não usar luvas estéreis) movendo o tubo para corresponder à medição do dispositivo ([Figura 6](#)).
- A extremidade superior da flange deve ficar na medição correspondente à profundidade examinada do útero.

#### Passo 6

- Posicionamento final do DIU: posicione o DIU no tubo de forma a que os pinos dos braços laterais fiquem opostos um ao outro e sobressaiam ligeiramente acima da ponta do tubo de inserção formando uma cúpula hemisférica ([Figura 7](#)).
- Segure o tubo na sua extremidade proximal entre os seus dedos e o polegar com uma mão.
- Com a outra mão, enquanto puxa os fios azuis, avance lentamente a haste para a frente para ajustar a posição do DIU.
- Quando as extremidades do DIU estiverem na posição correta (ligeiramente salientes), aperte e segure a extremidade proximal do tubo com firmeza para manter a posição da haste.
- A extremidade proximal do tubo de inserção fica aproximadamente na parte superior do primeiro entalhe da haste ([Figura 7](#)).

**Figura 7: Posicionamento final do DIU**



**ASSEGURE QUE OBTÉM UMA CÚPULA HEMISFÉRICA.**

**Quando o DIU estiver na posição correta, a extremidade inferior do tubo fica alinhada aproximadamente com a extremidade superior do entalhe superior na haste.**

Passo 7

Assegure que o DIU está corretamente carregado. Deve notar o seguinte:

- O DIU está completamente dentro do tubo de inserção formando os pinos dos braços uma cúpula hemisférica na parte superior do tubo.
- A parte superior da haste toca na parte inferior do DIU.
- Os fios azuis pendem pela extremidade do tubo de inserção.
- A flange marca a profundidade do útero com base numa inspeção de pré-inserção.

Passo 8

Remova o tubo de inserção do DIU carregado da bolsa enquanto segura na extremidade inferior do tubo com firmeza entre os seus dedos e o polegar. Se não usar luvas estéreis, não toque na flange e em qualquer parte do tubo de inserção acima da flange durante este passo e em todo o procedimento de inserção do DIU.

*Inserção do DIU no útero*

Passo 1

- Aplique uma ligeira tração no tenáculo para endireitar o alinhamento do canal cervical e a cavidade uterina.
- Enquanto aperta firmemente a extremidade proximal do tubo de inserção para manter o DIU na posição correta (Mão A), faça deslizar o tubo de inserção do DIU carregado através do canal cervical até a extremidade superior da flange ficar a aproximadamente 1,5 – 2,0 cm do colo do útero (**Figura 8**).
- NÃO avance a flange para o colo do útero neste passo.
- Não force o insensor. Se necessário, dilate o canal cervical.

**Figura 8:** Enquanto segura a haste e o tubo, avance para a cavidade uterina. Avance 1,5 – 2,0 cm do colo do útero.

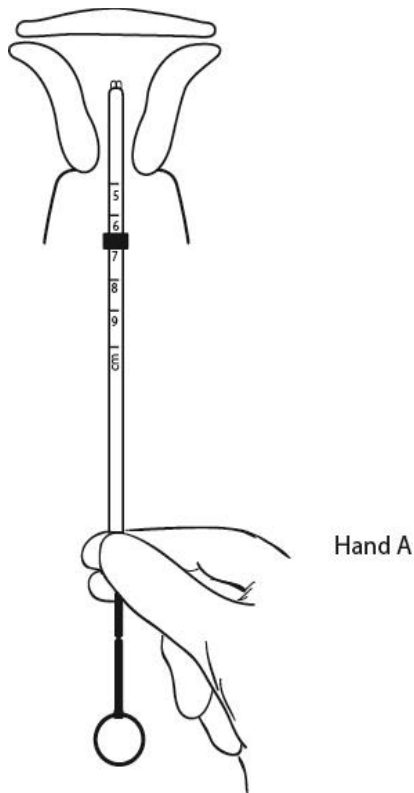
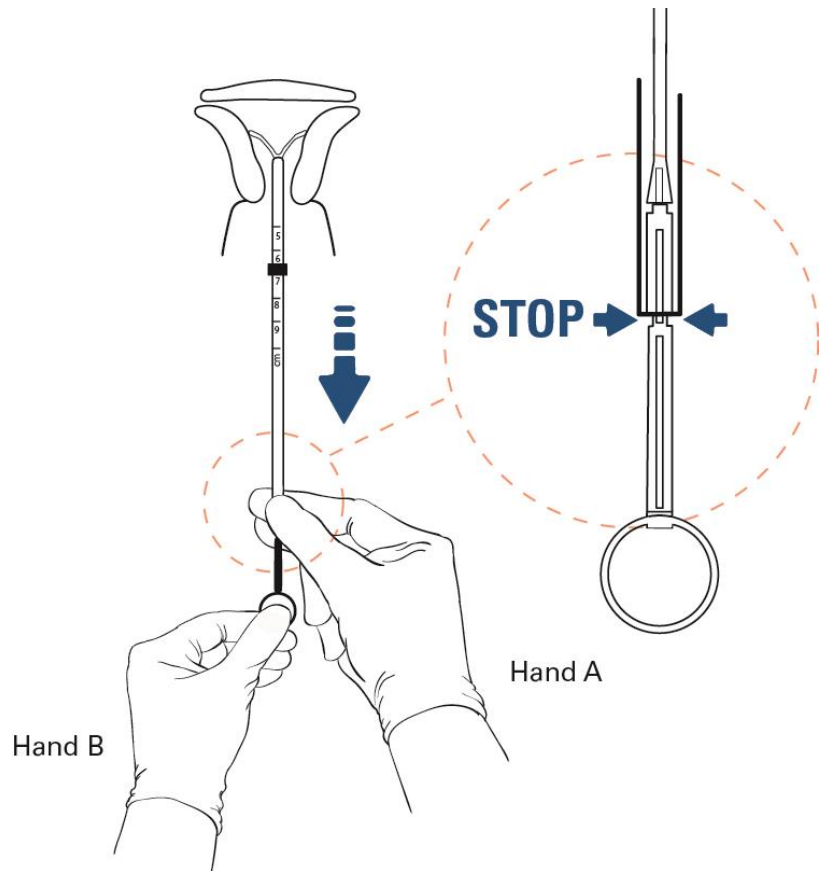


**Figura 9:** Segure fixando a haste e puxe para trás o tubo até ao segundo entalhe na haste.



#### Passo 2

- Solte mantendo o tenáculo.
- Segure o tubo de inserção com os dedos de uma mão (Mão A) e a haste com os dedos da outra mão (Mão B).
- Segure fixando a haste (Mão B), relaxe a firmeza do aperto no tubo e puxe o tubo de inserção para trás com a Mão A até à extremidade do segundo entalhe na haste (Figura 9).
- Assim permite que os braços do DIU abram no segmento uterino inferior.

#### Passo 3

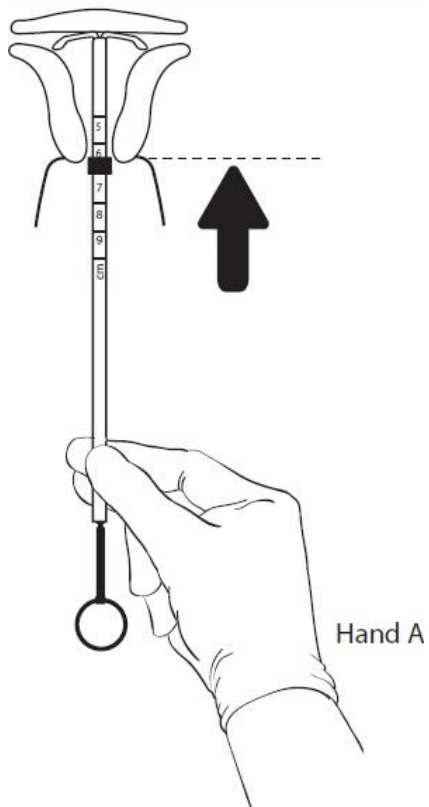
- Aguarde 10 – 15 segundos para que os braços do DIU se abram totalmente.

#### Passo 4

- Aplique uma ligeira tração com o tenáculo antes de avançar o DIU.
- Com a Mão A ainda a segurar a extremidade proximal do tubo, avance tanto o tubo de inserção como a haste simultaneamente para cima no sentido do fundo uterino (Figura 10). Irá sentir uma ligeira resistência quando o DIU estiver no fundo.
- A flange deve tocar o colo do útero quando o DIU atingir o fundo uterino.

*Nota: O posicionamento fundo é importante para evitar a expulsão.*

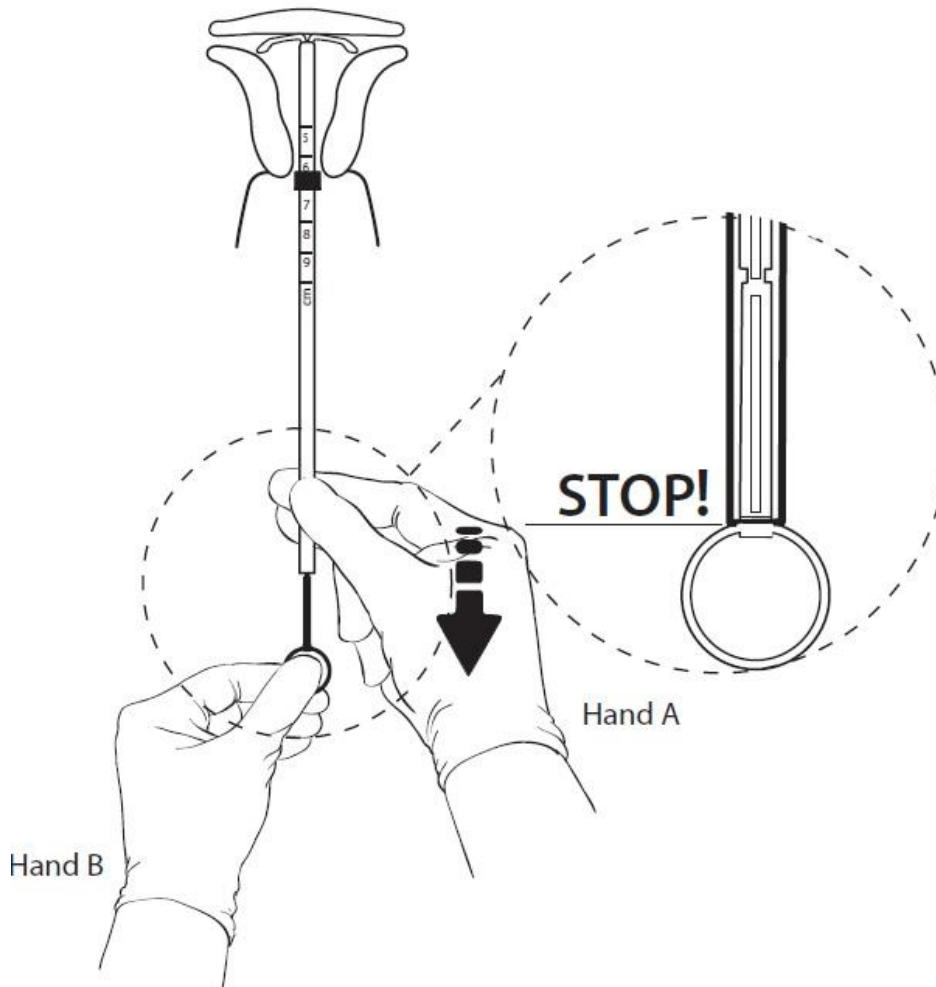
**Figura 10: Após 10 – 15 segundos, avance para o fundo segurando a haste e o tubo.**



Passo 5

- Segure fixando a haste (Mão B) enquanto puxa o tubo de inserção para trás com a Mão A para o anel da haste ([Figura 11](#)).

**Figura 11: Segure fixando a haste e puxe para trás o tubo para o anel na haste.**



Passo 6

- Enquanto segura o tubo insersor com a Mão A, retire a haste do tubo de inserção completamente para fora para evitar que a haste fique presa no pino da extremidade inferior do DIU.

*Nota: Assegure que o tubo é mantido em posição com firmeza até a haste ser totalmente retirada para fora do tubo dado que pode haver uma ligeira resistência ao remover a haste do tubo.*

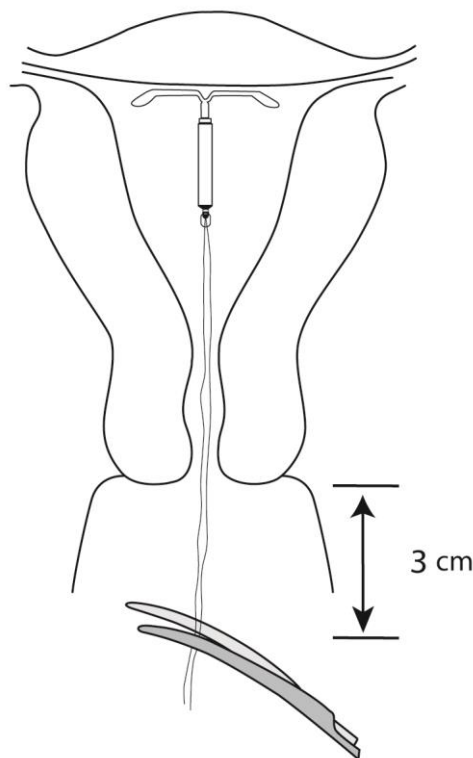
Passo 7

- Remova completamente o tubo de inserção.

Passo 8

- Use uma tesoura com pontas rombas para cortar os fios do DIU perpendicularmente ao comprimento do fio, deixando cerca de 3 cm para fora do colo do útero ([Figura 12](#)). *Nota: O corte dos fios angularmente pode deixar extremidades pontiagudas.*
- Não aplique tensão nem puxe os fios quando cortar para evitar deslocar o DIU.

**Figura 12: Corte os fios a cerca de 3 cm do colo do útero.**



A inserção de AVIBELA está agora concluída.

Informação importante a considerar durante ou depois da inserção:

- Se suspeitar que o DIU não está na posição correta:
  - Verifique a inserção com um exame por ultrassons ou outro exame radiológico.
  - Se suspeitar de uma inserção incorreta, remova AVIBELA. Um AVIBELA removido não pode ser reinserido.

Inserção difícil

- Se a inserção for difícil porque o útero não pode ser apropriadamente instrumentado, as seguintes medidas podem ser consideradas:
  - Use anestesia cervical para efetuar uma inspeção e tornar a manipulação mais tolerável.
  - Use dilatares para dilatar o colo do útero se necessário para permitir a passagem do dispositivo.
  - Orientação por ultrassons abdominal durante a dilatação e/ou inserção.
  - Se houver uma preocupação clínica, dor excecional ou hemorragia durante ou depois da inserção, tome as medidas apropriadas, como um exame físico e com ultrassons, imediatamente para excluir a perfuração.

Aconselhamento da paciente e manutenção de registos

- Aconselhe a paciente sobre o que deve esperar depois de uma inserção de AVIBELA. Reveja os sinais e sintomas de expulsão.
- Prescreva analgésicos, se indicado.

Acompanhamento da paciente

Volte a examinar e avaliar a paciente 4 a 6 semanas após a inserção e uma vez por ano daí em diante, ou com mais frequência se clinicamente indicado. O prestador de cuidados de saúde deve verificar os fios durante cada consulta de rotina e acompanhamento.

Remoção de AVIBELA

Altura da remoção

- Se for desejada a gravidez, AVIBELA pode ser removido em qualquer altura.
- Se a gravidez não for desejada, AVIBELA pode ser removido em qualquer altura; no entanto, deve ser iniciado um método de contraceção antes da remoção de AVIBELA. Aconselhe a sua paciente sobre o risco de gravidez se tiver relações sexuais na semana anterior à remoção sem o uso de um método de contraceção auxiliar.

- AVIBELA deve ser removido após 6 anos. AVIBELA pode ser substituído em qualquer altura da remoção por um novo AVIBELA se for desejada proteção de contraceção continuada.

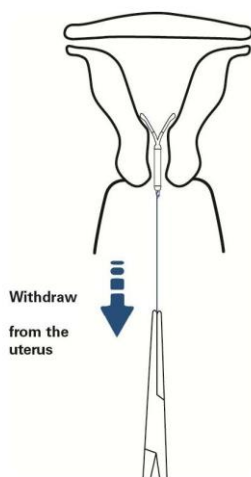
#### *Planeamento para remoção*

- Assegure que todos os itens para remoção de AVIBELA estão prontamente disponíveis:
  - Luvas
  - Espéculo estéril
  - Fórceps estéril
  - Alguns itens adicionais que podem ser necessários podem incluir:
    - Anestesia local, agulha e seringa
    - Os finder e/ou dilatadores cervicais estéreis
    - Ultrassons com sonda abdominal
    - Tenáculo estéril
    - Solução antisséptica
    - Fórceps comprido, estreito ou recuperador de fios intrauterino
- A remoção pode ser associada a alguma dor e/ou hemorragia ou reações vasovagais (p. ex., síncope, bradicardia ou convulsões), especialmente em pacientes com predisposição para essas condições.
- Após remoção de AVIBELA, examine o dispositivo para assegurar que está intacto.

#### *Instruções de remoção*

- Com a paciente confortavelmente na posição de litotomia, coloque um espéculo e visualize o colo do útero.
- Quando os fios de AVIBELA estiverem visíveis:
  - Remova o DIU aplicando tração sobre os fios com fórceps (Figura 13).
  - Os braços do dispositivo dobras-se para cima quando este é retirado do útero.
  - Se o DIU não puder ser removido com tração nos fios, efetue um exame com ultrassons para confirmar a localização do DIU, incluindo a avaliação de perfuração parcial ou total. Se o DIU estiver no útero, use um fórceps comprido e estreito para agarrar AVIBELA. Considere o uso de um tenáculo, anestesia cervical, dilatadores cervicais e/ou orientação por ultrassons, conforme necessário.
  - Após remoção, examine o dispositivo para assegurar que está intacto.
- Se os fios de AVIBELA não forem visíveis:
  - Determine a localização do DIU por exame de ultrassons.
  - Se o DIU estiver na cavidade uterina, limpe bem o colo do útero e a vagina com solução antisséptica. Use um recuperador de fios para capturar os fios ou um fórceps comprido e estreito (p. ex., fórceps de crocodilo) para agarrar AVIBELA. Considere o uso de um tenáculo, anestesia cervical, dilatadores cervicais e/ou orientação por ultrassons, conforme necessário. Se AVIBELA não puder ser removido usando as técnicas acima, considere uma avaliação por histeroscopia para remoção.
  - Se o DIU não estiver na cavidade uterina, considere um raio X abdominal ou um exame por TC para avaliar se o DIU está na cavidade abdominal. Considere a avaliação laparoscópica para remoção, conforme clinicamente indicado.
  - Após remoção, examine o dispositivo para assegurar que está intacto.

**Figura 13: Remoção de AVIBELA**



*Continuação da contraceção após remoção*

- Se a paciente pretender continuar a usar AVIBELA ou outros contraceptivos intrauterinos, a inserção pode ocorrer imediatamente após a remoção.
- Se uma paciente com ciclos regulares quiser iniciar um método contraceptivo diferente, planeie a remoção e início de um novo método para assegurar uma contraceção contínua. Remova AVIBELA durante os primeiros 7 dias do ciclo menstrual e inicie o novo método ou inicie o novo método pelo menos 7 dias antes da remoção de AVIBELA se a remoção ocorrer noutra altura durante o ciclo.
- Se a paciente com ciclos irregulares ou amenorreia quiser iniciar um método contraceptivo diferente, comece o novo método pelo menos 7 dias antes da remoção de AVIBELA.
- Se AVIBELA for removido mas ainda não tiver sido iniciado qualquer outro método contraceptivo, o novo método contraceptivo pode ser iniciado no dia em que AVIBELA for removido. A paciente deve usar um método barreira de contraceção auxiliar (p. ex., preservativos e espermicida) ou abster-se de ter relações sexuais vaginais durante 7 dias para evitar a gravidez.

#### **4.3 Contraindicações**

- Gravidez
- Para uso como contraceção após o coito (contraceção de emergência)
- Doença inflamatória pélvica (DIP) ou endometriose ou histórico de DIP exceto se tiver havido uma gravidez intrauterina subsequente
- Aborto com infeção nos últimos 3 meses
- Neoplasia uterina ou cervical conhecida ou suspeitada
- Doença hepática grave ou tumor hepático (benigno ou maligno)
- Condições associadas com suscetibilidade acrescida a infeções pélvicas
- Anomalia uterina congénita ou adquirida, incluindo miomas, que distorce a cavidade uterina sendo incompatível com o correto posicionamento do DIU
- Hemorragia uterina de etiologia desconhecida
- Cervicite ou vaginite não tratada aguda, incluindo vaginose bacteriana, conhecida como infeção cervical por clamídias ou gonococos, ou outra infeção do trato genital inferior até a infeção ser controlada
- Cancro da mama conhecido ou suspeito ou outro cancro sensível a hormonas, atualmente ou no passado (ver secção 4.4)
- DIU anteriormente inserido que não foi removido
- Histórico de reação de hipersensibilidade a qualquer componente de AVIBELA. As reações podem incluir exantema, urticária e angioedema.

#### **4.4 Aviso e precauções de uso especiais**

Exame médico

Obtenha um histórico médico e social completo, incluindo o estado do parceiro, para determinar as condições que podem influenciar a seleção de um DIU para contraceção e/ou hemorragia menstrual excessiva.

Exclua qualquer patologia endometrial subjacente (p. ex., pólipos ou cancro) antes da inserção de AVIBELA em mulheres com hemorragia persistente ou pouco usual porque uma hemorragia/perdas de sangue irregulares são comuns durante os primeiros meses do uso de AVIBELA e podem impedir uma avaliação adequada após a inserção. AVIBELA é contraindicado nas mulheres com hemorragia uterina de etiologia desconhecida.

Exclua anomalias uterinas adquiridas ou congénitas subjacentes, incluindo miomas, que distorcem a cavidade uterina sendo incompatíveis com o correto posicionamento do DIU.

Assegure que o DIU anteriormente inserido foi removido antes da inserção de AVIBELA.

Avalie se a paciente está em risco acrescido de infeção (p. ex., leucemia, síndrome de imunodeficiência adquirida [SIDA], abuso de drogas intravenosas), ou se tem histórico de DIP exceto se tiver havido uma gravidez intrauterina subsequente. AVIBELA não protege da transmissão de VIH/ITS.

#### Condições sob as quais AVIBELA pode ser usado com precaução

Use AVIBELA com precaução após avaliação cuidadosa da existência de qualquer uma das seguintes condições, e considere a remoção do DIU se qualquer uma surgir durante o uso:

- Coagulopatia ou uso de anticoagulantes
- Enxaqueca, enxaqueca localizada com perda visual assimétrica, ou outros sintomas que indicam uma isquemia cerebral transiente
- Dor de cabeça excecionalmente grave ou frequente
- Aumento notório da pressão arterial
- Doença arterial grave como AVC ou enfarte do miocárdio

Considere a remoção de AVIBELA se alguma das seguintes condições surgir durante o uso:

- Malignidade uterina ou cervical
- Icterícia

#### Avisos e precauções de inserção/remoção

##### *Informação geral:*

A inserção e remoção podem ser associadas a alguma dor e/ou hemorragia ou reações vasovagais (p. ex., diaforese, síncope, bradicardia ou convulsões), especialmente em pacientes com predisposição para essas condições.

No caso de dificuldade de inserção e/ou dor ou hemorragia excecionais durante ou após a inserção deve ser efetuado um exame físico e com ultrassons de imediato para excluir perfuração do corpo uterino ou do colo do útero (ver também 'Perfuração'). Considere a administração de analgésicos antes da inserção.

##### *Perfuração:*

Pode ocorrer a perfuração (total ou parcial, incluindo penetração/integração de AVIBELA na parede uterina ou colo do útero), muitas vezes durante a inserção, embora a perfuração apenas possa ser detetada posteriormente. A perfuração pode reduzir a eficácia de contraceção e resultar em gravidez. Pode ser associada a dor grave e hemorragia contínua.

A incidência de perfuração durante ou após a inserção de AVIBELA em ensaio clínico de contraceção, excluindo mulheres em amamentação, foi de 0,1%.

No caso de suspeita de perfuração o DIU deve ser removido logo que possível; pode ser necessária cirurgia. A deteção ou remoção retardadas de AVIBELA no caso de perfuração pode resultar em migração para fora da cavidade uterina, adesões, peritonite, perfuração intestinal, obstrução intestinal, abcessos e erosão das vísceras adjacentes.

Num amplo estudo prospectivo comparativo não intervencional de coorte com outro DIU a incidência de perfuração uterina foi reportada como 6,3 por 1000 inserções em mulheres que amamentam, em comparação com 1,0 por 1000 inserções em mulheres que não amamentam.

O risco de perfuração pode ser acrescido se AVIBELA for inserido quando o útero está fixamente retrovertido ou não completamente involutivo durante o período pós parto. Atrase a inserção de AVIBELA pelo menos quatro semanas ou até a involução estar concluída após um parto ou um aborto no segundo trimestre.

#### *Infeção pélvica:*

A inserção de AVIBELA é contraindicada na presença de DIP ou endometriose conhecida ou suspeita ou com histórico de DIP exceto se tiver havido uma gravidez intrauterina subsequente. Da mesma forma, está contraindicada em pacientes com cervicite ou vaginite não tratada aguda (incluindo vaginose bacteriana), conhecida como infecção cervical por clamídias ou gonococos, ou outra infecção conhecida do trato genital inferior até a infecção ser controlada. Os DIU têm sido associados a um risco acrescido de DIP, provavelmente devido aos organismos introduzidos no útero durante a inserção. Avalie os fatores de risco de infecção em consequência.

No ensaio clínico de contraceção com AVIBELA, a infecção pélvica foi diagnosticada em 0,8% das mulheres. A infecção pélvica foi diagnosticada como DIP em 0,5% das mulheres e como endometriose em 0,3% das mulheres. Infecções ocorridas após duração de uso variável. Uma mulher diagnosticada com DIP e duas mulheres diagnosticadas com endometriose desenvolveram a infecção no espaço de uma semana após inserção de AVIBELA. Um caso de endometriose foi diagnosticado 39 dias após inserção de AVIBELA. Os restantes 11 casos de DIP e endometriose foram diagnosticados mais de seis meses após inserção, incluindo um 30 dias após remoção do DIU.

As mulheres que usam AVIBELA devem ser aconselhadas a notificar de imediato um profissional de cuidados de saúde se desenvolverem dor abdominal inferior ou pélvica, febre, arrepios, corrimentos invulgares ou fétidos, hemorragia inexplicável, lesões ou feridas genitais ou dispareunia. Nessas circunstâncias, efetue um exame pélvico de imediato para avaliar uma possível infecção pélvica. Remova AVIBELA nos casos de DIP ou endometriose recorrentes, ou se uma infecção pélvica aguda se revelar grave ou não responder ao tratamento.

A DIP e endometriose são normalmente associadas a uma infecção transmitida sexualmente (ITS) e AVIBELA não protege das ITS. O risco de DIP ou endometriose é maior nas mulheres com vários parceiros sexuais e nas mulheres cujo parceiro tenha vários parceiros sexuais. As mulheres com DIP ou endometriose têm um risco acrescido de uma recorrência ou reinfeção. Outros fatores de risco destas infecções incluem leucemia, síndrome de imunodeficiência adquirida (SIDA) e uso ilícito de drogas intravenosas.

A DIP ou endometriose podem ser assintomáticas mas resultarem em danos nas trompas e respetivas sequelas.

Após um diagnóstico de DIP ou endometriose, ou suspeita de DIP ou endometriose, efetue um teste apropriado para infeções transmitidas sexualmente e inicie de imediato uma terapia com antibióticos. AVIBELA não necessita de ser removido de imediato se a paciente precisar de contraceção contínua. No ensaio clínico de contraceção com AVIBELA, 12 de 14 mulheres que desenvolveram DIP ou endometriose foram tratadas com sucesso sem a remoção de AVIBELA (uma das 14 mulheres desenvolveu DIP 30 dias após remoção).

Reavalie a paciente dentro de 48-72 horas. Se não ocorrem melhorias clínicas, continue com antibiótico e considere a remoção de AVIBELA. Se a paciente quiser interromper o uso, remova AVIBELA depois de o antibiótico ter sido iniciado para evitar o risco potencial de propagação bacteriana resultante do procedimento de remoção.

Foi associada actinomicose ao uso de DIU. Nas mulheres sintomáticas com infecção por actinomicose conhecida deve ser removido AVIBELA e prescrito antibiótico. Podem ser encontrados actinomicetos nas culturas do trato genital em mulheres saudáveis sem DIU. A significância de organismos como os actinomicetos no teste de Papanicolau numa utilizadora de DIU assintomática é desconhecida e por isso este dado por si só nem sempre exige a remoção de AVIBELA e tratamento. Quando possível, confirme um diagnóstico com um teste de Papanicolau com culturas.

### Complicações que levam à falha

#### *Expulsão:*

A expulsão de AVIBELA parcial ou completa pode ocorrer, resultando na perda de proteção de contraceção. No ensaio clínico de contraceção com AVIBELA, uma taxa global de expulsão de 4,0% em 6 anos foi reportada, com uma taxa de 2,2% em mulheres nulíparas e 6,2% em mulheres pariu. A maioria (73,5%) ocorreu nos primeiros 12 meses, ocorrendo 25% nos primeiros três meses e 44,1% nos primeiros seis meses, cumulativamente. A expulsão pode estar associada a sintomas de hemorragia ou dor ou pode ser assintomática e passar despercebida. AVIBELA normalmente diminui a hemorragia menstrual ao longo do tempo; por isso, um aumento da hemorragia menstrual pode ser indicativo de uma expulsão. Considere outros exames de imagiologia de diagnóstico, como sonografia ou raios X, para confirmar a expulsão se AVIBELA não for detetado no útero.

O risco de expulsão pode ser acrescido quando o útero não está completamente involutivo na altura da inserção. Atrase a inserção de AVIBELA pelo menos quatro semanas ou até a involução uterina estar concluída após um parto ou um aborto no segundo trimestre.

#### *Fios perdidos:*

Se os fios de recuperação não forem visíveis no colo do útero no exame de acompanhamento, exclua primeiro a gravidez.

Se a gravidez tiver sido excluída, os fios podem ser normalmente localizados examinando com cuidado com instrumento adequado. Se não forem detetados, podem-se ter rompido, estar retidos no útero ou o dispositivo pode ter sido expelido. Podem ser usados ultrassons ou raios X para localizar o DIU.

Se AVIBELA for deslocado, remova-o. Um novo AVIBELA pode ser inserido nessa altura ou nas próximas menstruações se confirmado que não ocorreu concepção. Se AVIBELA estiver posicionado sem evidência de perfuração, não está indicada qualquer intervenção.

### Irregularidades hemorrágicas

O uso de AVIBELA pode alterar o padrão de hemorragia menstrual e resultar em perdas de sangue, hemorragia irregular, hemorragia excessiva, oligomenorreia ou amenorreia. Durante os primeiros três a seis meses do uso de AVIBELA, o número de dias de hemorragia ou perdas de sangue pode aumentar e desenvolverem-se padrões de hemorragia irregulares. A partir daí, o número de dias de hemorragia e perdas de sangue normalmente diminui mas a hemorragia pode manter-se irregular.

No ensaio clínico de contraceção com AVIBELA, a amenorreia desenvolveu-se em aproximadamente 19% das utilizadoras de AVIBELA no final do primeiro ano de uso, 27% no final do segundo ano de uso, 37% no final do terceiro ano de uso, 37% no final do quarto ano de uso, 40% no final do quinto ano de uso e 40% no final do sexto ano de uso. No ensaio, 2,3% das utilizadoras de AVIBELA interromperam o uso devido a queixas de hemorragia.

No ensaio clínico de contraceção com AVIBELA, 537 de 538 (99,8%) das mulheres avaliaram as menstruações sentidas depois da remoção de AVIBELA. Isto exclui catorze mulheres que engravidaram (9 mulheres), que tiveram uma histerectomia (3 mulheres), que foram consideradas na menopausa após remoção (1 mulher) ou que apresentaram uma disfunção ovulatória (1 mulher).

Um fluxo menstrual acrescido ou hemorragia inexplicável, especialmente com aumento de cáibras, pode ser indicativo de expulsão e deve ser efetuada uma avaliação clínica como indicado. No caso de desenvolvimento de uma alteração significativa na hemorragia durante o uso prolongado, tome as medidas de diagnóstico apropriadas para excluir uma patologia do endométrio. Considere a possibilidade de gravidez se a menstruação não ocorrer dentro de seis semanas após o início da menstruação anterior. Uma gravidez foi excluída, não sendo normalmente necessário repetir testes de gravidez em mulheres com amenorreia exceto se indicado, por exemplo, por outros sinais de gravidez ou dor pélvica.

### Outros riscos durante o uso

#### *Gravidez ectópica:*

O risco absoluto de gravidez ectópica nas utilizadoras de DIU de levonorgestrel é baixo. No entanto, quando uma mulher engravida com AVIBELA *in situ*, a probabilidade relativa de gravidez ectópica é acrescida. Aproximadamente metade das gravidezes que ocorrem com AVIBELA colocado provavelmente são ectópicas. A possibilidade de gravidez ectópica deve ser considerada no caso de dor abdominal inferior,

especialmente relacionada com a falhas menstruais ou se uma mulher com amenorreia iniciar uma hemorragia. Se uma gravidez ectópica for confirmada, AVIBELA deve ser removido.

A incidência de gravidez ectópica no ensaio clínico de contraceção com AVIBELA, excluída em mulheres com histórico de gravidez ectópica que não tiveram uma gravidez intrauterina subsequente, foi de aproximadamente 0,12 por 100 mulheres-anos. O risco de gravidez ectópica em mulheres com histórico de gravidez ectópica e o uso de AVIBELA é desconhecido. As mulheres com histórico de gravidez ectópica anterior, cirurgia das trompas ou infecção pélvica têm um risco mais elevado de gravidez ectópica. A gravidez ectópica pode requerer cirurgia e resultar na perda de fertilidade.

As mulheres que usam AVIBELA devem ser informadas sobre a necessidade de reconhecer os sinais e sintomas de gravidez ectópica e reportar o facto de imediato ao seu prestador de cuidados de saúde, e sobre os riscos associados a uma gravidez ectópica (p. ex., perda de fertilidade).

#### *Quistos ováricos:*

Dado que o efeito de contraceção de DIU de levonorgestrel é principalmente devido ao seu efeito local, os ciclos ovulatórios com rutura folicular normalmente ocorrem em mulheres em idade fértil. Por vezes a atresia do folículo é retardada e a foliculogénese pode continuar. A maioria dos quistos ováricos que ocorre durante o uso de DIU libertador de levonorgestrel são assintomáticos e desaparecem espontaneamente dentro de dois a três meses de observação. Os quistos ováricos que causam sintomas clínicos podem resultar em dor pélvica ou abdominal ou dispareunia. Ocorreram quistos ováricos sintomáticos em 4,5% das mulheres que usam AVIBELA durante 6 anos e 0,3% das mulheres com uso descontinuado de AVIBELA devido a um quisto ovárico.

Recomenda-se a avaliação persistente dos quistos ováricos. A intervenção cirúrgica não é normalmente necessária mas pode ser necessária em alguns casos. Discuta este risco com as pacientes que escolham usar AVIBELA.

#### *Cancro da mama:*

As mulheres que presentemente têm ou já tiveram cancro da mama, ou com suspeitas de cancro da mama, não devem usar contraceção hormonal, incluindo AVIBELA, porque alguns cancros da mama são sensíveis às hormonas.

Foram recebidos relatórios espontâneos de cancro da mama durante a experiência de pós-comercialização com outros DIU libertadores de LNG. Os estudos de observação não fornecerem evidência consistente de risco acrescido de cancro da mama com o uso de um DIU libertador de LNG.

#### Informação geral

*Contraceção após o coito:* AVIBELA não se destina ao uso como contraceção após o coito.

### **4.5 Interação com outros medicamentos e outras formas de interação**

Não foram efetuados estudos de interação medicamentosa com AVIBELA.

O efeito contracetivo de AVIBELA é mediado através da libertação direta de levonorgestrel na cavidade uterina e não é provável que seja afetado por interações medicamentosas através da indução ou inibição enzimática.

### **4.6 Fertilidade, gravidez e amamentação**

#### Gravidez

O uso de AVIBELA durante uma gravidez existente ou suspeita é contraindicado (ver secção 4.3). No caso de gravidez accidental com AVIBELA *in situ* (ver secção 5: propriedades farmacológicas), aconselhe uma mulher dos riscos acrescidos de complicações na gravidez, incluindo aborto, trabalho de parto prematuro, parto prematuro, infecção e seps. A gravidez ectópica deve ser excluída (ver secção 4.4) devendo ser considerada a remoção do dispositivo.

A remoção de AVIBELA ou o exame do útero poderão resultar em aborto espontâneo. Se estes procedimentos não forem possíveis ou se a paciente pretender continuar a gravidez, a paciente deve ser informada sobre estes riscos e, conseqüentemente, essas gravidezes devem ser monitorizadas atentamente. Os cuidados pré-natais devem incluir aconselhamento sobre estes riscos e que a paciente deve reportar de

imediatos quaisquer sintomas de tipo gripe, febre, arrepios, câibras, dor, hemorragia, corrimento vaginal ou perdas de fluidos, ou qualquer outro sintoma que sugira complicações da gravidez.

#### *Exposição local ao levonorgestrel:*

A experiência clínica dos resultados de gravidezes com DIU de levonorgestrel *in situ* é limitada. No entanto, até à data, não existe evidência de malformações causadas pelo uso local de DIU de levonorgestrel nos casos de a gravidez continuar até termo com o DIU colocado.

#### Amamentação

O levonorgestrel é excretado em quantidades muito pequenas para o leite materno após o uso de DIU de levonorgestrel. Dado que não é esperado qualquer risco para o bebé, pode prosseguir-se com a amamentação durante o uso de AVIBELA.

#### Fertilidade

O uso de DIU de levonorgestrel não demonstrou alterar a fertilidade feminina após a remoção do DIU. No ensaio clínico em mulheres que usam AVIBELA para contraceção, 99,8% das mulheres apresentaram uma rápida retoma das menstruações após remoção do DIU. Isto exclui catorze mulheres que engravidaram (9 mulheres), que tiveram uma histerectomia (3 mulheres), que foram consideradas na menopausa após remoção (1 mulher) ou que apresentaram uma disfunção ovulatória (1 mulher). Das 191 mulheres que pretenderam engravidar após a descontinuação do estudo, 79% conceberam no espaço de 6 meses após a remoção de AVIBELA e 85% conceberam no espaço de 12 meses após a remoção de AVIBELA.

#### **4.7 Efeitos na capacidade de condução e uso de máquinas**

AVIBELA não possui influência conhecida na capacidade de condução ou uso de máquinas.

#### **4.8 Efeitos indesejáveis**

Os efeitos indesejáveis são mais comuns durante os primeiros meses após a inserção e, normalmente, diminuem com o uso prolongado.

#### *Ensaio clínico de contraceção*

Num grande ensaio clínico de 1751 mulheres que usam AVIBELA para contraceção, alguns efeitos indesejáveis muito comuns (que ocorrem em mais de 10% das utilizadoras) incluem infeções bacterianas vaginais, infeções micóticas vulvovaginais, náuseas ou vômitos, hemorragia processual e acne (ver secção 5.1).

A tabela abaixo reporta as reações adversas pela classe de órgãos do sistema MedDRA (MedDRA SOCs). As frequências baseiam-se nos dados de ensaio clínico de contraceção com AVIBELA.

| <b>Sistema de órgãos</b>                                       | <b>Muito comum:<br/>&gt;1/10</b>                                                                                              | <b>Comum:<br/>≥1/100 a &lt;1/10</b>                                                                                                                                                                                      | <b>Invulgar:<br/>≥1/1000 a<br/>&lt;1/100</b>                                                            | <b>Raro:<br/>≥1/1000<br/>0 a<br/>&lt;1/1000</b> |
|----------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| <b>Distúrbios gastrointestinais</b>                            | Náuseas ou vômitos                                                                                                            | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dor/desconforto abdominal</li> <li>• Distensão abdominal</li> <li>• Obstipação</li> <li>• Dispepsia</li> <li>• Diarreia</li> </ul>                                              |                                                                                                         |                                                 |
| <b>Infeções e infestações</b>                                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Infeções bacterianas vaginais</li> <li>• Infeções micóticas vulvovaginais</li> </ul> |                                                                                                                                                                                                                          | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Doença inflamatória pélvica</li> <li>• Endometriose</li> </ul> |                                                 |
| <b>Ferimentos, envenenamento e complicações processuais</b>    | Hemorragia processual                                                                                                         | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Expulsão do dispositivo de contraceção intrauterino</li> <li>• Dor processual</li> </ul>                                                                                        | Perfuração                                                                                              |                                                 |
| <b>Investigações</b>                                           |                                                                                                                               | Aumento de peso                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                         |                                                 |
| <b>Perturbações musculoesqueléticas e do tecido conjuntivo</b> |                                                                                                                               | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dor nas costas</li> <li>• Dor nas extremidades</li> </ul>                                                                                                                       |                                                                                                         |                                                 |
| <b>Perturbações do sistema nervoso</b>                         |                                                                                                                               | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dor de cabeça</li> <li>• Enxaqueca</li> <li>• Pré-síncope</li> <li>• Tonturas</li> <li>• Síncope</li> </ul>                                                                     |                                                                                                         |                                                 |
| <b>Gravidez, puerpério e condições perinatais</b>              |                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                          | Gravidez ectópica                                                                                       |                                                 |
| <b>Perturbações psiquiátricas</b>                              |                                                                                                                               | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ansiedade</li> <li>• Depressão</li> <li>• Alterações de humor</li> <li>• Insónia</li> <li>• Diminuição da libido</li> </ul>                                                     | Exacerbação da perturbação bipolar                                                                      | Ideias suicidas                                 |
| <b>Perturbações do sistema reprodutor e da mama</b>            |                                                                                                                               | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dismenorreia</li> <li>• Dispareunia</li> <li>• Sensibilidade/dor na mama</li> <li>• Desconforto/dor pélvica</li> <li>• Espasmo uterino</li> <li>• Corrimento vaginal</li> </ul> |                                                                                                         |                                                 |

|                                                     |      |                                                                                                                                                                                                                          |  |  |
|-----------------------------------------------------|------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--|
|                                                     |      | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Secura/desconforto vulvovaginal</li> <li>• Quisto ovárico</li> <li>• Menorragia</li> <li>• Hemorragia no coito</li> <li>• Odor vaginal</li> <li>• Hemorragia vaginal</li> </ul> |  |  |
| <b>Perturbações da pele ou do tecido subcutâneo</b> | Acne | Alopecia                                                                                                                                                                                                                 |  |  |

*Ensaio clínico de hemorragia menstrual excessiva*

Foi efetuado um ensaio clínico cego simples de grupo paralelo aleatório de centro múltiplo para avaliação da equivalência terapêutica de AVIBELA e do produto de referência MIRENA em pacientes com hemorragia menstrual excessiva. Um total de 280 pacientes foi randomizado, das quais 141 pacientes usam AVIBELA.

A tabela abaixo reporta as reações adversas avaliadas em relação ao medicamento pelo investigador, pela classe de órgãos do sistema MedDRA (MedDRA SOCs).

| <b>Sistema de órgãos</b>                                       | <b>Muito comum:<br/>≥1/10</b> | <b>Comum:<br/>≥1/100 a &lt;1/10</b>                                                                                                                                                             | <b>Invulgar:<br/>≥1/1000 a &lt;1/100</b>                                                         | <b>Raro:<br/>≥1/10000 a &lt;1/1000</b> |
|----------------------------------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|
| <b>Distúrbios gastrointestinais</b>                            |                               | Dor abdominal                                                                                                                                                                                   |                                                                                                  |                                        |
| <b>Perturbações gerais e condições locais de administração</b> |                               |                                                                                                                                                                                                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Edema do abdómen</li> <li>• Edema periférico</li> </ul> |                                        |
| <b>Ferimentos, envenenamento e complicações processuais</b>    |                               | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Expulsão do dispositivo de contraceção intrauterino</li> <li>• Migração do dispositivo contraceptivo intrauterino</li> <li>• Dor processual</li> </ul> |                                                                                                  |                                        |
| <b>Investigações</b>                                           |                               | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aumento de peso</li> <li>• Ultrassom de anomalia ovárica</li> </ul>                                                                                    |                                                                                                  |                                        |
| <b>Perturbações musculoesqueléticas e do tecido conjuntivo</b> |                               |                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                  |                                        |
| <b>Perturbações do sistema nervoso</b>                         |                               | Dor de cabeça                                                                                                                                                                                   |                                                                                                  |                                        |
| <b>Perturbações psiquiátricas</b>                              |                               |                                                                                                                                                                                                 | Depressão                                                                                        |                                        |

|                                                     |                                                                                                               |                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                              |  |
|-----------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| <b>Perturbações do sistema reprodutor e da mama</b> | Hemorragia uterina/vaginal incluindo perdas de sangue, oligomenorreia, amenorreia, ciclo menstrual prolongado | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Quistos ováricos</li> <li>• Dismenorreia</li> <li>• Sensibilidade da mama</li> <li>• Hemorragia menstrual excessiva</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Parametrite</li> <li>• Dor pélvica</li> <li>• Salpingo-ooforite</li> <li>• Polimenorreia</li> </ul> |  |
|-----------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|

Foram reportados casos de sepse (incluindo sepse por estreptococos do grupo A) após inserções com DIU hormonais (ver secção 4.4).

As seguintes reações adversas foram reportadas relacionadas com o procedimento de inserção ou remoção de AVIBELA: dor, hemorragia e reação vasovagal relacionada com a inserção com tonturas ou síncope (ver secção 4.4). O procedimento também pode precipitar convulsões em pacientes com epilepsia.

Os fios pode ser sentida pelo parceiro durante as relações sexuais.

#### Comunicação de reações adversas suspeitas

A comunicação de reações adversas suspeitas após autorização do medicamento é importante. Permite a monitorização contínua do equilíbrio benefício/risco do medicamento. Os profissionais de saúde deverão reportar quaisquer reações adversas suspeitas através do sistema de informação nacional ou do parceiro local. Os pacientes são encorajados a contactar o seu prestador de cuidados de saúde no caso de dúvidas sobre AVIBELA e deverão, igualmente, reportar quaisquer reações adversas suspeitas através do sistema de informação nacional ou parceiro local. A informação de contacto do sistema de informação nacional ou parceiros locais pode ser encontrada em [www.avibelapv.com](http://www.avibelapv.com).



#### *Experiência pós-marketing*

Eventos de trombose arterial e tromboembólicos venosos, incluindo casos de embolia pulmonar, trombose venosa profunda e AVC

Hipersensibilidade (incluindo exantema, urticária e angioedema)

Aumento da pressão arterial

Rutura do dispositivo

Tonturas

#### **4.9 Sobredosagem**

Não aplicável.

### **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

#### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

O mecanismo local principal através do qual levonorgestrel é continuamente libertado no útero oferecendo contraceção não foi demonstrado de forma conclusiva; no entanto, é amplamente aceite que o mecanismo de ação contraceptiva de AVIBELA é baseado principalmente nos efeitos hormonais que produzem as seguintes alterações:

- Espessamento do muco cervical inibindo, assim, a passagem do esperma
- Prevenção da proliferação do endométrio
- Supressão da ovulação em algumas mulheres.

Também é expectável que a presença física do dispositivo no útero também dê um pequeno contributo para o seu efeito de contraceção.

Na hemorragia menstrual excessiva, a prevenção da proliferação do endométrio é o mecanismo provável de ação de AVIBELA na redução da perda de sangue.

### Eficácia clínica

#### *Ensaio de contraceção*

Quando colocado de acordo com as instruções de inserção, AVIBELA oferece proteção contracetiva não parecendo variar por paridade, raça ou índice de massa corporal. A eficácia contracetiva de AVIBELA foi investigada num amplo ensaio clínico. A taxa de gravidez calculada de acordo com o Índice de Pearl (PI) em mulheres com 16 a 35 anos, inclusive, foi o objetivo principal da eficácia usado para avaliar a fiabilidade contracetiva. O PI foi calculado com base em ciclos de exposição equivalentes a 28 dias; os ciclos avaliáveis excluíram aqueles em que foi usada contraceção auxiliar exceto no caso de ter ocorrido uma gravidez nesse ciclo. O PI do Ano 1 foi baseado em duas gravidezes e a taxa de gravidez cumulativa a 6 anos foi calculada pelo método de tábua de mortalidade, com base num total de nove gravidezes que ocorreram após o início do tratamento e dentro de 7 dias após a remoção ou expulsão de AVIBELA. A taxa de gravidez cumulativa foi de 0,14 (95% CI: 0,04, 0,57) no final do Ano 1 e a taxa de gravidez da tábua de mortalidade foi de 0,87 (95% CI: 0,44, 1,70) no final do Ano 6.

No ensaio clínico de AVIBELA de avaliação da contraceção, durante os primeiros três a seis meses do uso de AVIBELA, o número de dias de hemorragia e perdas de sangue pode ter aumentado e os padrões de hemorragia podem ser irregulares. A partir daí, o número de dias de hemorragia e perdas de sangue normalmente diminui mas a hemorragia pode manter-se irregular. A amenorreia desenvolveu-se em aproximadamente 19% das utilizadoras de AVIBELA no final do primeiro ano de uso, 27% no final do segundo ano de uso, 37% no final do terceiro ano de uso, 37% no final do quarto ano de uso, 40% no final do quinto ano de uso e 40% no final do sexto ano de uso.

Após a remoção de AVIBELA, 99,87% das mulheres avaliadas no estudo de contraceção tiveram menstruações no espaço de 3 meses. Das 191 mulheres que pretenderam engravidar após a descontinuação do estudo, 79% conceberam no espaço de 6 meses após a remoção de AVIBELA e 85% conceberam no espaço de 12 meses após a remoção de AVIBELA.

#### *Ensaio de hemorragia menstrual excessiva*

No ensaio clínico de avaliação de mulheres com hemorragia menstrual excessiva ( $\geq 80$  ml por ciclo menstrual), AVIBELA atingiu uma redução significativa da hemorragia menstrual no espaço de 3 a 6 meses de tratamento. O volume da hemorragia menstrual diminui cerca de 88% nas mulheres com hemorragia menstrual excessiva no final de três meses de uso e uma redução de 82% foi obtida durante o estudo (12 meses), tendo 15% apresentado amenorreia no final do primeiro ano e 29% no final do terceiro ano. A hemorragia menstrual excessiva causada por miomas submucosos pode responder de forma menos favorável. A diminuição de hemorragia promove um aumento da hemoglobina no sangue nas pacientes com hemorragia menstrual excessiva.

### **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

A taxa de libertação inicial *in vivo* é de 20,1 mcg/dia e diminui para 17,5 mcg/dia no primeiro ano, 15,2 mcg/dia no segundo ano, 13,2 mcg/dia no terceiro ano, 11,4 mcg/dia no quarto ano, 9,9 mcg/dia no quinto ano e 8,6 mcg/dia no sexto ano. Levonorgestrel é libertado diretamente na cavidade uterina com baixas concentrações de plasma ( $252 \pm 123$  pg/ml 7 dias após inserção e  $93 \pm 45$  pg/ml após 6 anos) resultando apenas em reduzidos efeitos sistémicos.

A farmacocinética de levonorgestrel em si tem sido amplamente investigada e reportada na literatura. Levonorgestrel é extensamente metabolizado num amplo número de metabolitos inativos excretados pela urina e fezes. A meia-vida de eliminação de levonorgestrel foi estimada em aproximadamente 20 horas, embora existam diferenças marcadas nas taxas de absorção metabólica em indivíduos resultantes de alguns estudos que reportam valores de meia-vida de 9 a 80 horas. O levonorgestrel no plasma está amplamente ligado às proteínas de circulação (principalmente globulina transportadora de hormonas sexuais [SHBG]).

### **5.3 Dados de segurança pré-clínicos**

Os dados não clínicos não revelaram risco especial para os seres humanos para além da informação já incluída noutras secções do resumo das características do produto. Estes dados baseiam-se em estudos

convencionais de segurança farmacológica, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, potencial carcinogénico, toxicidade para a reprodução e desenvolvimento e avaliações de toxicidade dos componentes do dispositivo.

## **6. PARTICULARIDADES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Elastómero de polidimetilsiloxano

Tubagem de polidimetilsiloxano

Estrutura em T de polietileno com 20-24% de sulfato de bário

Fio de polipropileno

Azul de ftalocianina de cobre

### **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável

### **6.3 Prazo de validade**

5 anos

### **6.4 Precauções especiais de armazenamento**

Armazene na embalagem original. Mantenha o blister na caixa de cartão exterior, para proteção da luz. Mantenha este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

### **6.5 Natureza e conteúdo da embalagem**

O DIU AVIBELA com dispositivo insersor é embalado individualmente numa bolsa destacável e está disponível numa caixa de uma unidade estéril.

### **6.6 Precauções especiais de eliminação e outro manuseamento**

Dado que a técnica de inserção difere entre dispositivos intrauterinos, dever dar-se especial ênfase à formação da técnica correta de inserção. Encontram-se na embalagem instruções especiais para inserção.

AVIBELA é fornecido numa embalagem estéril que não deve ser aberta até necessário para inserção. Cada dispositivo deve ser manuseado com precauções antissépticas. Se o selo do envelope estéril tiver sido violado, o dispositivo deve ser eliminado de acordo com as diretrizes locais para manuseamento de resíduos que apresentam riscos biológicos. De igual modo, um AVIBELA e insersor removidos devem ser eliminados da mesma forma. A embalagem exterior de cartão e a embalagem do blister interior podem ser eliminadas com os resíduos domésticos.

AVIBELA não se destina a revenda ou redistribuição.

## **7. FORNECEDOR E FABRICANTE**

Titular de autorização de comercialização:

Fornecido por:

Impact RH360 LLC

49 Stevenson St., Suite 1100

San Francisco, CA 94105

Telefone: 1-415-951-8700

Fabricado por:

Odyssea Pharma SPRL

Rue du Travail, 16

B-4460

Grâce-Hollogne, Bélgica

Importador:

**DKT Mozambique**

Av. Cahora Bassa nr. 26,

Bairro da Sommerschild

Maputo - Moçambique

Data de revisão do texto: 07/06/2022

Copyright 2022 Impact RH360 LLC. Todos os direitos reservados.  
Avibela® é uma marca comercial da Medicines360.