

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

*Ce résumé des caractéristiques du produit décrit principalement les utilisations médicinales couvertes par le Groupe de préqualification des médicaments de l'Organisation mondiale de la santé. Les recommandations d'utilisation sont basées sur les lignes directrices de l'Organisation mondiale de la santé et les informations fournies par les organismes de réglementation stricts **

Les autorités nationales de réglementation des médicaments peuvent autoriser le médicament pour d'autres utilisations ou pour des utilisations différentes.

*https://extranet.who.int/pqweb/sites/default/files/documents/75%20SRA%20clarification_Feb2017_newtempl.pdf

1. NOM DU MÉDICAMENT

Levoplant

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Le produit est un ensemble de deux bâtonnets, chacun contenant 75 mg de lévonorgestrel, l'ingrédient actif, pour un total de 150mg.

Pour une liste complète des excipients, voir la section 6.1

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Implant sous-dermique

L'implant est un ensemble de deux tiges flexibles, cylindriques, fermées hermétiquement, blanches ou blanc cassé. Chaque implant a une longueur d'environ 44 mm et un diamètre de 2,4 mm.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Contraception

La sécurité et l'efficacité de Levoplant ont été démontrées pendant 3 ans d'utilisation.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Pour utilisation sous-cutanée.

Levoplant est une méthode contraceptive pour trois ans d'utilisation. Une fois les implants insérés, ils peuvent être enlevés à la demande de l'utilisatrice à tout moment (voir 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

Méthode d'administration

Instructions pour l'insertion et le retrait des implants

Une poche de Levoplant contient deux tiges stériles. Seuls les professionnels de la santé formés à la fois à l'insertion et au retrait devraient effectuer ces procédures. Une technique aseptique doit être suivie pendant l'insertion et le retrait de l'implant pour prévenir l'infection. Les déchets contaminés doivent être éliminés de façon appropriée et les instruments et d'autres articles doivent être décontaminés, nettoyés à fond et stérilisés par autoclavage ou à la chaleur sèche ou désinfectés à haut niveau.

Préparation pour l'insertion d'implants

Les instruments stériles suivants sont nécessaires pour l'insertion des implants :

- Drap chirurgical sec stérile;
- Un plateau stérile pour l'équipement ;
- Un bol pour les boules de coton imbibées d'antiseptique ;
- Une paire de gants chirurgicaux stériles (sans talc) ;
- Une seringue de 3 à 5 ml et une aiguille de 5 à 5,5 cm de long (calibre 22) ;
- Une aiguille filtrante (si l'anesthésique local est fourni en ampoule de verre) ;
- Un scalpel à lame;
- Des pinces à épiler;
- Une fermeture cutanée ou un bandage adhésif ou une gaze avec ruban chirurgical ;
- Des Gazes et compresses et
- Un ensemble de deux tiges en poche stérile.

Le matériels non stériles suivants sont recommandés pour l'insertion des implants :

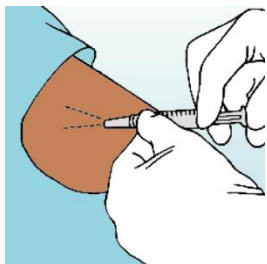
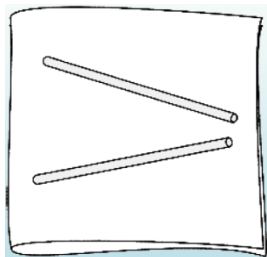
- Table d'examen sur laquelle la patiente doit s'allonger ;
- Savon pour laver le bras ;
- Stylo à bille ou marqueur ;
- Solution antiseptique pour la peau et
- 2ml d'anesthésique local.

Préparation à la procédure d'insertion



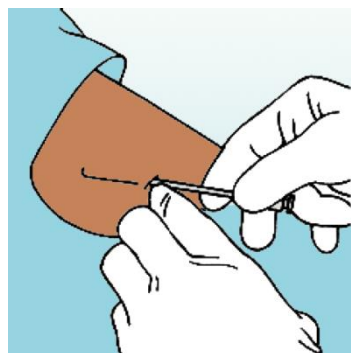
- Expliquer la procédure à la cliente et encourager les questions.
- Déterminer la présence d'instruments et d'implants stériles ou minutieusement désinfectés.
- Se laver soigneusement les mains et les sécher.
- S'assurer que la cliente a bien lavé et rincé son bras entier.
- Positionner le bras de la femme et placer une serviette propre et sèche sous le bras.
- Marquer la position sur le bras pour insérer les tiges de 6 à 8 cm au-dessus du pli du coude (cela devrait former un motif en "V").
- Mettre une paire de gants stériles.

Tâches pré-insertion

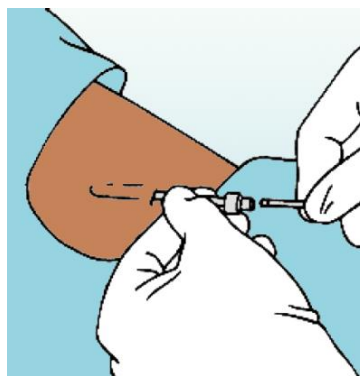


- Mettre en place un champ stérile et placer les tiges d'implant et le trocart dessus.
- Préparer l'emplacement d'insertion avec une solution antiseptique.
- Placer un drap stérile ou minutieusement désinfecté, sur le bras.
- Injecter 2 ml d'anesthésique local appliqué juste sous la peau, en soulevant la peau au point d'insertion et en avançant jusqu'à 5 cm le long de la première voie d'insertion, en injectant 1ml d'anesthésique local le long de la marque alors que vous retirez. Sans retirer complètement l'aiguille, réorienter vers la deuxième voie d'insertion, avancer jusqu'à 5 cm, et injecter de nouveau 1ml d'anesthésique local le long de la voie alors que l'aiguille est retirée. Laisser reposer le bras pendant environ 5 minutes et vérifier l'effet anesthésique avant de faire une incision cutanée.

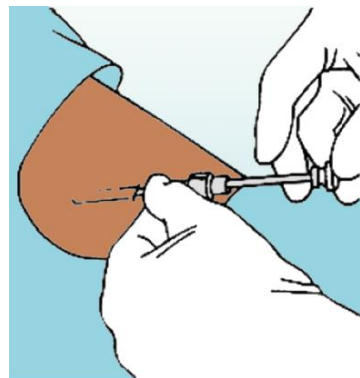
Instructions d'insertion de l'implant étape par étape :



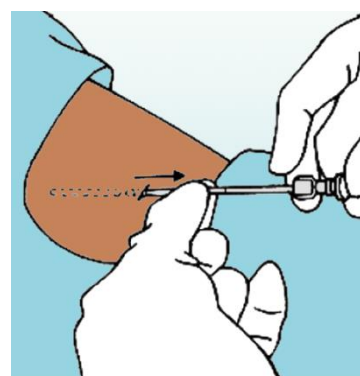
Étape 1 : Faire une petite incision avec un scalpel dans la peau à l'intérieur de la partie supérieure du bras. Sinon, utiliser le trocart pour perforer la peau. Insérer la pointe du trocart sous la peau à un angle peu profond. Avancer doucement le trocart superficiellement sous la peau avec le biseau vers le haut tout en soulevant la peau. Le soulèvement de la peau permet à l'implant d'être placé sous la peau et non plus profondément dans le bras. La tige doit être placée parallèlement à la peau. *Faire très attention à ne pas insérer le trocart dans le muscle du bras.* Note : Le trocart a deux marques. La marque la plus proche du centre indique jusqu'où le trocart doit être introduit sous la peau pour placer les implants. La marque la plus proche de la pointe indique jusqu'où le trocart doit rester sous la peau après le placement du premier implant.



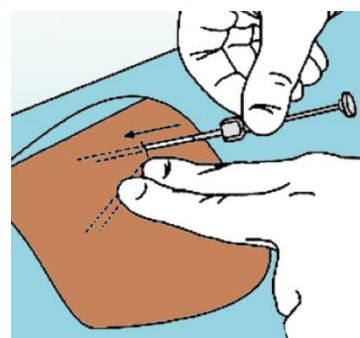
Étape 2 : Lorsque le trocart a été inséré dans la marque la plus proche du centre, retirer l'obturateur et charger le premier implant dans le trocart, utilisant le pouce et l'index.



Étape 3 : En utilisant l'obturateur pour pousser, avancer doucement l'implant vers la pointe du trocart jusqu'à ce que vous sentiez la résistance. Ne jamais forcer l'obturateur.



Étape 4 : En maintenant l'obturateur stationnaire, retirer le trocart jusqu'à la marque la plus proche de la pointe du trocart. L'implant devrait être libéré sous la peau à ce point. Il est important de garder l'obturateur immobile et d'éviter de pousser l'implant dans le tissu. Ne pas retirer complètement le trocart tant que les deux implants n'ont pas été placés.

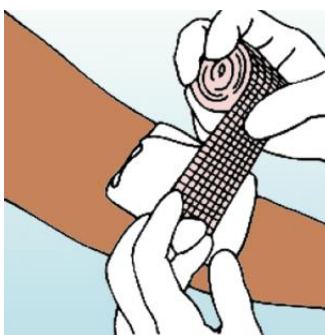
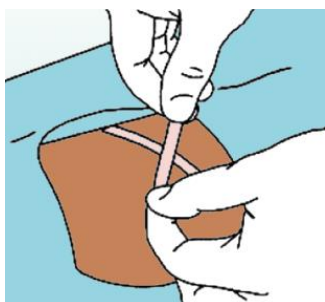


Étape 5 : Pour placer le deuxième implant, aligner le trocart de sorte que le deuxième implant soit positionné à un angle d'environ 30° par rapport au premier implant. Répéter les étapes 3-4. Les tiges sont placées sous la forme d'une ouverture en V vers l'épaule. Laisser une distance d'environ 5 mm entre l'incision et les extrémités des implants. Retirer le trocart et jeter immédiatement dans un conteneur pour objets tranchants.

Tâches post-insertion



- Retirer le drap et essuyer la peau de la cliente avec de l'alcool.
- Rapprocher les bords de l'incision et fermer à l'aide d'un ruban chirurgical, puis recouvrir d'un ruban adhésif sur une gaze stérile (2x2) ou un bandage adhésif.
- Appliquer un pansement sous pression.



- Informer la cliente au sujet des soins de la plaie :
 - Garder l'emplacement autour de l'insertion, sec et propre pendant au moins 48 heures.
 - Laisser le bandage de pression en place pendant 48 heures et la bande chirurgicale ou le bandage adhésif en place jusqu'à ce que l'incision guérisse (normalement 3-5 jours).
- Discuter avec la cliente sur ce qu'il faut faire si elle éprouve des problèmes à la suite de l'insertion ou des effets secondaires de l'implant.
- Conseiller à la cliente qu'elle peut faire enlever les tiges à tout moment si elle le désire.
- Planifier un rendez-vous de contrôle, si nécessaire.
- Observer la cliente pendant au moins 15 à 20 minutes avant de la renvoyer.

Planification de l'insertion

Les implants peuvent être insérés à tout moment pendant le cycle menstruel quand il est raisonnablement certain que la cliente n'est pas enceinte ou risque d'être enceinte.

Note sur les méthodes de contraception d'appoint

Des précautions contraceptives supplémentaires "de secours" doivent être conseillées dans de nombreuses circonstances, comme indiqué ci-dessous. Ces méthodes doivent être décrites au patient comme incluant les méthodes de barrière (par exemple les préservatifs) et l'abstention totale de rapports sexuels. Le patient doit être informé que les méthodes du "rythme" ou de la "température" ne sont pas adéquates pour la sauvegarde. (Les changements de la température corporelle et de la glaire cervicale qui se produisent normalement pendant le cycle menstruel peuvent ne pas se produire pendant l'utilisation des implants Levoplant) .

Absence d'utilisation de contraceptifs

Si la femme n'a pas utilisé de contraception, lui recommander d'utiliser une méthode de contraception ou de s'abstenir de rapports sexuels pendant 7 jours après l'insertion.

- Si l'insertion est effectuée dans les 7 jours suivant le début des règles habituelles de la femme, il n'y a pas besoin d'une méthode de sauvegarde. Si l'insertion est effectuée plus de 7 jours après le début des règles habituelles de la femme, une

méthode de sauvegarde doit être utilisée pendant les 7 premiers jours suivant l'insertion.

- Si la femme passe d'un DIU, des implants peuvent lui être insérés immédiatement.

Passage d'une méthode hormonale au lévonorgestrel

- Si la femme a utilisé une méthode hormonale de manière cohérente et correcte, ou si elle est certaine qu'elle n'est pas enceinte, l'implant peut être inséré immédiatement. Il n'est pas nécessaire d'attendre le prochain cycle menstruel. Aucune méthode de contraception supplémentaire n'est nécessaire.
- Si elle passe des injectables, la femme peut avoir l'implant inséré à la date où l'injection aurait dû être répétée. Il n'est pas nécessaire d'utiliser une méthode de sauvegarde.

Passage du DIU au cuivre au lévonorgestrel

- Si la femme est dans ses 7 premiers jours de menstruation mensuelle, insérer l'implant et retirer le DIU. Il n'est pas nécessaire d'utiliser une méthode de contraception supplémentaire.
- Si l'implant est désiré 7 jours ou plus après le dernier jour des règles et que la femme a eu des rapports sexuels depuis le dernier jour des règles, il peut être inséré tout de suite. Le DIU doit être laissé en place jusqu'à son prochain cycle mensuel.
- Si l'implant est désiré 7 jours ou plus après la fin du dernier jour de règles et que la femme **n'a pas** eu de rapports sexuels depuis le dernier jour de ses règles, le DIU peut rester en place et être retiré lors de son prochain cycle menstruel, ou le DIU peut être retiré et elle peut utiliser une méthode de contraception supplémentaire pendant les 7 prochains jours.

Allaitement maternel

- Si les saignements mensuels de la femme n'ont pas recommencé, elle peut avoir des implants insérés à n'importe quel moment entre l'accouchement et 6 mois, sans besoin d'une méthode de sauvegarde.
- Si les saignements mensuels de la femme ont recommencé, elle peut avoir des implants insérés comme conseillé pour les femmes ayant des cycles menstruels (voir page précédente).

Absence de règles (non liée à l'accouchement ou à l'allaitement)

Les implants peuvent être insérés à tout moment si la femme est raisonnablement certaine qu'elle n'est pas enceinte. Elle aura besoin d'une méthode de contraception supplémentaire pendant les 7 premiers jours après l'insertion.

Après une fausse couche ou un avortement

- Immédiatement - Si les implants sont insérés dans les 7 jours après une fausse couche survenue au premier ou au deuxième trimestre ou après un avortement, il n'est pas nécessaire d'avoir recours à une méthode de contraception supplémentaire.
- Plus de 7 jours après une fausse couche survenue au premier ou au deuxième trimestre ou après un avortement, on peut insérer les implants à tout moment si la femme est raisonnablement certaine de ne pas être enceinte. Elle aura besoin d'une méthode de contraception supplémentaire pour les 7 premiers jours après l'insertion.

Après la prise de pilules de contraception d'urgence (PCU)

Les implants peuvent être insérés dans les 7 jours après le début de sa prochaine menstruation, ou à tout autre moment si la femme est raisonnablement certaine de ne pas être enceinte. On peut lui donner une de contraception supplémentaire, ou des contraceptifs oraux pour commencer le jour où elle aura fini de prendre les PCU, à utiliser jusqu'à ce que les implants soient insérés.

Retrait de l'implant

Levoplant doit être retiré après 3 ans d'utilisation.

Les implants peuvent être retirés, pour des raisons personnelles ou médicales, à la demande de la cliente à tout moment. Les implants devraient être retirés d'ici la fin de la troisième année. Le retrait des implants peut s'effectuer à n'importe quel moment du cycle menstruel.

Préparation pour le retrait des implants

Les éléments suivants sont nécessaires pour le retrait :

- Table d'examen pour que la femme s'allonge ;
- Du savon pour laver le bras ;
- Un stylo à bille ou marqueur ;
- Un drap chirurgical sec stérile ;
- Un bol pour la solution antiseptique ;
- Une paire de gants chirurgicaux stériles ;
- Une solution antiseptique pour la peau ;
- 2 ml d'anesthésique local ;
- Un plateau stérile pour l'équipement ;
- Une seringue stérile de 3 à 5 ml et une aiguille de 2,5 à 4 cm de long (calibre 22) ;
- Un scalpel avec lame #11 ;
- 1 paire de pinces Crile ou Kelly courbes ou droites ;
- 1 paire de pinces pour tissue (en option) et
- Un pansement adhésif pour fermeture cutanée ou une gaze stérile avec ruban chirurgical.

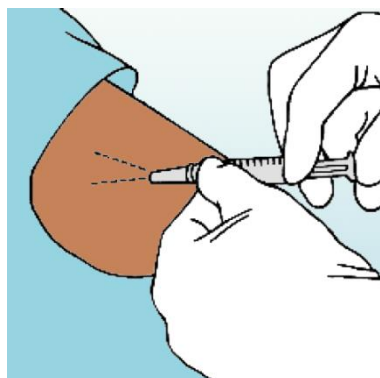
Procédure de retrait

Se préparer pour la procédure de retrait



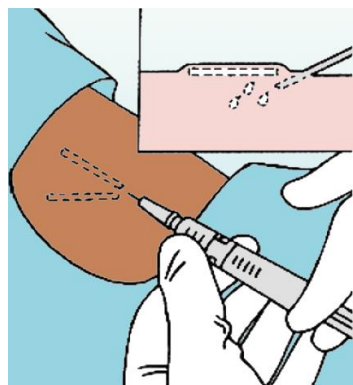
- Vérifier que les instruments stériles ou minutieusement désinfectés requis sont présents.
- Vérifier que la cliente a bien lavé et rincé son bras.
- Expliquer la procédure à la cliente et encourager les questions.
- Positionner le bras de la femme et placer une serviette propre, sèche sous son bras.
- Palper les tiges pour déterminer le point de retrait.
- Marquer la position sur le bras ou la pointe des tiges par palpation.

Tâches préalables au retrait



- Bien se laver les mains et les nettoyer à sec.
- Mettre une paire de gants stériles.
- Disposer les instruments et les fournitures.
- Préparer deux fois l'endroit de retrait avec une solution antiseptique.
- Placer un drap stérile ou minutieusement désinfecté sur le bras.
- Injecter 1ml d'anesthésique local appliqué à l'emplacement de l'incision et sous l'extrémité des tiges.
- Vérifier l'effet anesthésique avant de faire une incision cutanée.

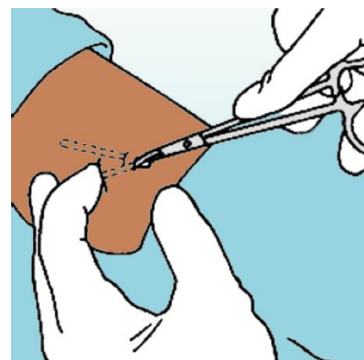
Instructions de retrait des implants étape par étape :



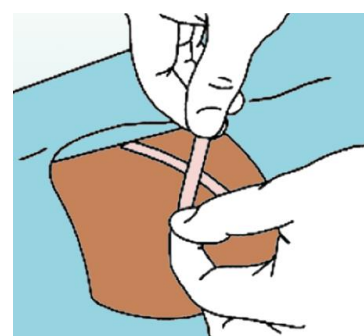
Étape 1 : Avant de commencer le retrait, les implants doivent être localisés par palpation avec les doigts, dégantés et la position de chaque tige marquée. Pour aider à visualiser la pointe proximale près de l'incision d'insertion (partie inférieure du V), appuyer sur l'extrémité distale de l'implant. Après avoir nettoyé la peau avec un antiseptique, une petite quantité d'anesthésique local est infiltrée **sous** les extrémités de l'implant. L'anesthésique injecté sur les implants peut masquer leur position et rendre le retrait plus difficile.



Étape 2 : Une **petite** incision cutanée de 2-4 mm est pratiquée à proximité des extrémités des implants (en dessous du V). Ne pas faire une grande incision.



Étape 3 : Pousser chaque implant doucement avec vos doigts vers l'incision. Lorsque la pointe est visible dans l'incision, la saisir avec les pinces Crile / Kelly droites et retirer doucement la tige sans la tordre ou la tirer, car cela peut conduire à la rupture de la tige.



Si l'extrémité de l'implant ne devient pas visible dans l'incision, insérer doucement les pinces Crile / Kelly courbes dans l'incision, en essayant de saisir l'implant. Retourner les pinces avec votre autre main et avec le scalpel, disséquer soigneusement le tissu autour de l'implant pour l'exposer, puis saisir l'implant avec les pinces Crile / Kelly droites. L'implant peut ensuite être retiré, en prenant soin d'éviter un mouvement de torsion ou de traction.

Si l'implant est encapsulé, saisir et stabiliser la tige exposée avec les pinces Crile / Kelly courbes. Utiliser le scalpel pour faire très doucement une petite incision dans le tissu pour exposer la pointe de la tige. Utiliser la pointe du scalpel pour séparer doucement le tissu encapsulé de la tige, se déplaçant distalement, en maintenant une traction légère mais régulière sur la tige jusqu'à ce que la tige soit complètement libérée du tissu.

Une fois la procédure terminée, fermer l'incision et la bander comme après l'insertion. Il faudra maintenir le bras au sec pendant 24 à 28 heures.

REMARQUE : *les pinces Moustique peuvent être utilisées si les pinces Crile / Kelly ne sont pas disponibles ; cependant il a été prouvé que l'utilisation des pinces Crile / Kelly peut minimiser les dommages aux implants pendant le retrait.*

Les implants doivent être retirés très doucement. Cela prendra plus de temps que l'insertion. Les implants peuvent être entaillés, coupés ou cassés pendant le retrait. Si le retrait se révèle difficile ou si les deux implants ne peuvent pas être retirés, il faudra inviter la patiente à revenir pour une deuxième visite après la guérison de l'emplacement du retrait. Une méthode de contraception non hormonale devrait être utilisée jusqu'à ce que les deux implants aient été complètement retirés. Si la patiente souhaite continuer à utiliser la méthode, une nouvelle paire de Levoplant peut être insérée par la même incision, dans la même direction ou dans la direction opposée. La perte d'effet contraceptif se produit pratiquement immédiatement après le retrait, et une autre méthode contraceptive devrait être appliquée à moins que la grossesse soit désirée. Après le retrait, une grossesse peut survenir à tout moment.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité au lévonorgestrel ou à tout autre composant de Levoplant
- Cancer du sein actuel ou antécédents
- Autre néoplasie dépendante de l'hormone sexuelle diagnostiquée ou soupçonnée
- Maladie hépatique sévère, infection ou tumeur
- Maladie thromboembolique
- Saignements vaginaux inexpliqués
- Lupus érythémateux systémique avec des anticorps anti phospholipides positifs ou inconnus

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Avertissements

Des essais cliniques ont démontré l'efficacité contraceptive de Levoplant pendant trois ans d'utilisation. La concentration sérique de lévonorgestrel est inférieure à la fin de l'utilisation de l'implant et elle est inversement proportionnelle au poids corporel de l'utilisatrice.

L'expulsion d'un implant peut se produire avant que l'incision ne soit guérie si les implants ont été insérés très près de la surface de la peau ou trop près de l'incision ou lorsque le site d'insertion est infecté. Un implant expulsé doit toujours être remplacé par un nouvel implant stérile.

Des cas de rupture de l'implant Levoplant lors du retrait se sont produits à un taux de 16% sur 4 ans dans l'essai clinique.

Des rapports semblables ont été publiés sur un léger déplacement d'implants au lévonorgestrel, la plupart ont impliqué des changements mineurs dans la position des implants. Des rapports peu fréquents de cas de déplacements importants (de quelques centimètres) ont été

reçus. Certains de ces cas ont été associés à la douleur ou l'inconfort. En cas de déplacement, la technique de retrait peut devoir être modifiée et peut comporter des incisions ou des visites supplémentaires.

Des cas d'altération des taux de lipoprotéines sériques ont été observés lors d'essais cliniques sur des implants au lévonorgestrel. Bien que des diminutions statistiquement significatives du cholestérol total, des HDL (lipoprotéines de haute densité), des LDL (lipoprotéines de basse densité) et des triglycérides aient été détectées, toutes les valeurs moyennes sont restées dans les limites normales. La signification clinique à long terme de ces changements n'a pas été déterminée.

Les effets des implants au lévonorgestrel sur les facteurs de coagulation sont variés. Chez les patientes ayant des antécédents de maladie thromboembolique, Levoplant ne doit être utilisé que si d'autres méthodes contraceptives ne conviennent pas et après une évaluation minutieuse du rapport risque-bénéfice. Des effets indésirables thromboemboliques et cardiovasculaires ont été rapportés chez des utilisatrices d'autres implants au lévonorgestrel. Des cas d'AVC, d'infarctus du myocarde, d'embolie pulmonaire et de thrombose veineuse profonde ont été signalés chez des utilisatrices d'autres implants au lévonorgestrel. Les patientes qui développent une maladie thrombotique ou embolique devraient faire retirer leurs implants Levoplant (voir également la section 'Procédures chirurgicales majeures et mineures'). La thrombophlébite et la phlébite superficielle se sont produites plus fréquemment au niveau du bras d'insertion. Certains cas ont été associés à un traumatisme au niveau du bras.

Une prudence particulière doit être observée dans la prescription de Levoplant pour les patientes dont les facteurs de risque sont connus ou qui sont prédisposées à une maladie artérielle.

Si une hypertension prolongée se développe au cours de l'utilisation des implants Levoplant, ou si une augmentation significative de la tension artérielle ne répond pas adéquatement au traitement antihypertenseur, l'utilisation des implants Levoplant doit être interrompue.

Si une patiente a des antécédents ou développe une migraine de type focal ou crescendo ou présente une aggravation de cette migraine au cours de l'utilisation de Levoplant, la situation doit être soigneusement évaluée.

Les porteuses de lentilles de contact qui développent une perte de vision ou des changements dans la tolérance de la lentille devraient être évaluées par un ophtalmologiste. On peut conseiller la patiente d'arrêter de porter des lentilles de contact pendant un certain temps ou complètement.

Une altération de la tolérance au glucose et de la sensibilité à l'insuline dans les tests oraux de glucose a été signalée chez des utilisatrices d'implant au lévonorgestrel dans certaines études. La signification clinique de ces résultats est inconnue, mais les patientes diabétiques utilisant Levoplant doivent être surveillées attentivement. Un gain de poids est possible pendant l'utilisation de Levoplant.

Si une hépatite cholestatique ou une jaunisse se développent chez une patiente sous Levoplant, les implants doivent être retirés. Une augmentation transitoire, légère ou modérée de la bilirubine sérique totale est habituelle au début de l'utilisation de l'implant. Un risque légèrement accru de cholélithiase a été rapporté lors de l'utilisation d'autres implants au lévonorgestrel de type similaire. Le métabolisme du lévonorgestrel peut être plus lent que la normale chez les patientes présentant une insuffisance hépatique.

Le retrait des implants Levoplant devrait également être envisagé chez les femmes qui deviennent très déprimées, car le symptôme peut être lié à l'hormone. Les femmes ayant des antécédents de dépression doivent être soigneusement surveillées et le retrait de Levoplant doit être envisagé si des symptômes se développent.

Les hormones stéroïdiennes peuvent causer un certain degré de rétention de liquide, ce qui peut entraîner un gain de poids. L'utilisation de Levoplant doit être soigneusement étudiée chez les patientes présentant des conditions pouvant être aggravées par la rétention hydrique et leur état doit être étroitement surveillé lors de l'utilisation de Levoplant.

L'hypertension intracrânienne idiopathique a été rapportée à de rares occasions chez les utilisatrices d'implants au lévonorgestrel. Les preuves reposent uniquement sur des rapports isolés. Ce diagnostic doit être envisagé si des maux de tête persistants et / ou des troubles visuels surviennent chez une femme sous Levoplant, particulièrement si la patiente est obèse ou a récemment pris du poids. Si l'hypertension intracrânienne idiopathique est diagnostiquée, Levoplant devrait être retiré.

Les implants Levoplant affectent le cycle menstruel chez la plupart des femmes. Des cas de règles irrégulières, prolongées et inter menstruelles, et une aménorrhée ont été rapportés. En général, ces irrégularités diminuent avec l'utilisation continue. Une perte sanguine significative conduisant à l'anémie est rare et les concentrations moyennes d'hémoglobine augmentent normalement de manière légère chez les utilisatrices de Levoplant.

Comme certaines utilisatrices de Levoplant vivent des périodes d'aménorrhée, les menstruations manquées ne doivent pas être considérées comme le seul moyen de diagnostiquer la grossesse. Un test de grossesse doit être effectué chaque fois que la grossesse est soupçonnée. Six semaines ou plus d'aménorrhée après une période

de menstruations régulières peut indiquer une grossesse. Les implants doivent être retirés si la grossesse survient.

La grossesse ectopique se produit rarement avec les implants au lévonorgestrel : à un taux inférieur à 1 pour 1000 femmes - années. Si une femme utilisant Levoplant présente des douleurs abdominales basses ou si elle est enceinte, elle devrait être examinée pour exclure une grossesse extra-utérine.

Les follicules se développent au cours de l'utilisation de Levoplant mais leur atrophie peut être retardée et ils peuvent continuer à croître au-delà de la taille normale. Chez la plupart des femmes, ces follicules élargis disparaîtront spontanément. Dans de rares cas, cependant, ils peuvent se tordre ou se rompre, causant des douleurs abdominales. En présence de symptômes, la prise en charge est indiquée, mais la grossesse extra-utérine doit être exclue. L'intervention chirurgicale est rarement justifiée.

Dans certains cas rares, des maladies auto-immunes comme la sclérodermie, le LED (lupus érythémateux disséminé) ou la polyarthrite rhumatoïde ont été signalées chez les utilisatrices d'implants au lévonorgestrel. Aucune relation causale avec les implants contenant du lévonorgestrel n'a été établie. Pendant la grossesse et pendant l'utilisation de stéroïdes sexuels, les situations suivantes ont été observées, sans relation confirmée avec l'utilisation de progestatifs : ictérite cholestatique et / ou démangeaisons, cholélithiase, syndrome hémolytique-urémique, herpès gestationnel et perte auditive associée à l'otosclérose.

Même s'il n'existe pas de relation causale claire entre l'utilisation de contraceptifs oraux et le cancer du sein, une méta-analyse d'études épidémiologiques a révélé qu'il y avait un risque relatif légèrement plus élevé ($RR = 1,24$) d'avoir un cancer du sein diagnostiqué chez les femmes qui utilisent des contraceptifs oraux combinés (COC). Le risque accru disparaît progressivement au cours des dix années suivant l'arrêt de l'utilisation du COC. Le risque d'avoir un cancer du sein diagnostiqué chez les utilisatrices de contraceptifs progestatif seul, est probablement d'une ampleur similaire à celui lié aux COC.

Précautions

Avant d'entreprendre ou de rétablir un traitement, il faut rechercher des antécédents médicaux et familiaux complets. La pression artérielle doit être mesurée et un examen physique doit être effectué, guidé par les contre-indications et les avertissements et précautions d'emploi. La femme doit également être invitée à lire attentivement la notice d'utilisation et à adhérer aux conseils donnés, à contacter son médecin si des problèmes surviennent dans la zone d'insertion. La fréquence et la nature des examens doivent être fondées sur des lignes directrices établies et adaptées à chaque femme.

La zone d'insertion doit être examinée à chaque visite de contrôle. Si des saignements vaginaux non diagnostiqués, persistants ou récurrents surviennent, des mesures appropriées doivent être prises pour exclure la malignité.

Les femmes qui ont des antécédents familiaux de cancer du sein ou qui ont des nodules mammaires bénins ou une mastopathie doivent être surveillées avec un soin particulier.

Procédures chirurgicales majeures et mineures

Les implants Levoplant ne contiennent pas d'œstrogène et par conséquent, l'utilisation de Levoplant, ainsi que d'autres contraceptifs similaires, peut généralement être poursuivie pendant les interventions chirurgicales. Toutefois, s'il existe un risque de thrombose, il conviendra d'envisager des mesures prophylactiques appropriées. En raison d'un risque de thromboembolie, le retrait des implants peut être envisagé soit en liaison avec la chirurgie, soit avec une immobilisation prolongée pour une autre raison.

Instructions pour la patiente

L'emballage contient une notice d'information pour faciliter l'explication des caractéristiques de Levoplant aux patientes. Une copie de la notice doit être remise à chaque patiente. Les avantages et les inconvénients de Levoplant, d'autres méthodes de contraception et de la non utilisation de méthode de contraception devraient être expliqués en détail à la patiente. De plus, des informations sur l'insertion et le retrait de l'implant doivent être fournies

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

Effets d'autres médicaments sur Levoplant

Les interactions peuvent se produire avec des médicaments qui induisent des enzymes microsomaux, ce qui peut entraîner une libération accrue des hormones sexuelles et qui peut entraîner des changements dans le profil de saignement utérin et / ou un échec de la contraception.

Les femmes sous traitement par l'un de ces médicaments devraient temporairement utiliser une méthode de barrière en plus de Levoplant ou choisir une autre méthode de contraception. La méthode de barrière doit être utilisée pendant la période d'administration concomitante du médicament et pendant 28 jours après l'arrêt du traitement.

Exemples de substances augmentant la clairance du lévonorgestrel (diminution de l'efficacité de Levoplant par induction enzymatique) :

La phénytoïne, les barbituriques, la primidone, la carbamazépine, la rifampicine, l'éfavirenz, et éventuellement aussi l'oxcarbazépine, le topiramate, le bosentan, le felbamate, la griséofulvine et les produits contenant du millepertuis.

L'induction enzymatique peut déjà être observée après quelques jours de traitement.

L'induction enzymatique maximale est généralement observée en quelques semaines. Après l'arrêt du traitement médicamenteux, l'induction enzymatique peut être maintenue environ 4 semaines.

Les utilisatrices de Levoplant devraient être averties de la possibilité d'une diminution de l'efficacité contraceptive lorsqu'elles utilisent des médicaments présentant une activité enzymatique comme ceux mentionnés ci-avant. Des cas de saignements irréversibles et de grossesses non désirées ont été signalés.

Substances diminuant la clairance du lévonorgestrel (inhibiteurs enzymatiques)

Les inhibiteurs de CYP3A4 forts et modérés tels que les antifongiques azoïques (par exemple l'itraconazole, le voriconazole, le fluconazole), le verapamil, les macrolides (par exemple la clarithromycine, l'érythromycine), et le diltiazem peuvent augmenter les concentrations plasmatiques du progestatif.

Substances à effets variables sur la clairance du lévonorgestrel :

La co-administration, de nombreux médicaments contre le VIH peut entraîner une diminution ou une augmentation des concentrations plasmatiques de lévonorgestrel (diminution [par exemple la névirapine, l'étravirine] ou augmentation [ritonavir, darunavir / ritonavir, lopinavir / ritonavir, atazanavir / ritonavir, tipranavir / ritonavir, et (fos) amprénavir / ritonavir, indinavir, nelfinavir]). Ces changements peuvent être cliniquement pertinents dans certains cas.

(Remarque : les femmes séropositives ont été exclues de l'étude clinique de base).

Effets de Levoplant sur d'autres médicaments

Levoplant peut affecter le métabolisme d'autres médicaments. En conséquence, les concentrations plasmatiques et tissulaires peuvent soit augmenter (par exemple cyclosporine) ou diminuer (par exemple lamotrigine).

Remarque : les informations sur la prescription de médicaments concomitants doivent être consultées pour identifier les interactions possibles.

Autres formes d'interaction

Examens de laboratoire

L'utilisation de stéroïdes contraceptifs peut influencer les résultats de certains examens de laboratoire. Les implants Levoplant peuvent avoir les effets suivants sur les résultats de certains examens de laboratoire endocriniens :

1. Réduire la concentration de SHBG (globuline de liaison à l'hormone sexuelle)
2. Diminuer la concentration de thyroxine dans le sérum et élever les valeurs dans le test de liaison triiodothyronine.

4.6 Grossesse et allaitement

Les implants doivent être retirés si la grossesse survient pendant l'utilisation de Levoplant. Des études chez l'animal ont montré que des doses très élevées de substances progestogènes peuvent provoquer la masculinisation des fœtus femelles. Les résultats de la plupart des études épidémiologiques réalisées à ce jour avec une exposition fœtale inadéquate à des combinaisons d'œstrogènes et de progestatifs ne révèlent aucun effet tératogène ou foetotoxique. Aucune étude n'est disponible sur l'effet de Levoplant pendant ou avant la grossesse.

Le lévonorgestrel passe dans le lait mais les études épidémiologiques à ce jour n'ont pas révélé d'effets négatifs graves sur l'enfant. Les niveaux de lévonorgestrel obtenus avec des implants n'affectent pas la qualité ou la quantité du lait maternel.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Levoplant n'a aucun effet sur la capacité à conduire et utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

L'effet indésirable suivant a été rapporté au cours de l'essai clinique pivot avec Levoplant:

Très fréquent (survenant chez plus de 10% des utilisateurs) :

Rupture de l'implant pendant ou après son retrait.

Les effets indésirables très fréquents suivants ont également été rapportés au cours d'essais cliniques portant sur des implants libérant du LNG dont Levoplant:

Les troubles du cycle menstruel, tels que règles abondantes, irrégulières ou prolongées, taches, oligoménorrhée ou aménorrhée, sont les effets indésirables les plus fréquents, survenant chez la

majorité des utilisatrices au cours de la première année. D'autres effets indésirables très fréquents sont : maux de tête, nervosité, étourdissements, nausées, cervicites, écoulements vaginaux, prurit génital, douleurs pelviennes, douleurs mammaires, gain de poids.

Système d'organe	Effets indésirables très fréquents >1 /10	Effets indésirables fréquents >1 /100, 1/10	Effets indésirables peu fréquents >1/1000, <1/100	Effets indésirables rares >1/10000, <1,1000
Psychiatrique		changements d'humeur, dépression, changements de la libido, dyspareunie		
Système nerveux	maux de tête, nervosité, étourdissements	migraine		
Cardiaque		palpitations, douleurs thoraciques		
Vasculaire		hypertension artérielle, varices		
Respiratoire		dyspnée		
Gastro-intestinal	nausée, douleur abdominale inférieure	douleur abdominale		
Hépatobiliaire		augmentation de la bilirubine sérique totale		
Peau		acné, dermatite de contact,		

		alopécie, hypertrichos e, éruption cutanée, prurit, décoloration de la peau		
Rénale et urinaire		Symptômes des voies utinaires		
Système reproducteu r et les seins	perturbation du cycle menstruel, comme les règles abondantes, irrégulières ou prolongées, taches, oligoménorr hée ou aménorrhée, dysménorrh ée, cervicite, écoulement vaginal, prurit génital, douleur pelvienne, douleur mammaire	vaginite, kystes ovariens, nodules benins du sein, écoulement mammaire		
Troubles généraux et zone d'administr ation	gain de poids, rupture de l'implant lors du re trait	démangeais ons près de la zone d'insertion, douleur générale, fatigue, douleur lombaire, perte de	contusions à la zone d'insertion , infection à la zone d'insertion	expulsion de l'implant, douleur au bras, engourdissem ent, picotements et cicatrices, difficulté à retirer

		poids		l'implant, lésion du nerf ulnaire lié au retrait de l'implant, hyperpigmenta tion sur la zone de l'implant
Infections et infestations	infection vaginale			
Troubles musculo- squelettiqu es et du tissu conjonctif	Mal au dos			

L'expulsion ou la migration de Levoplant est possible (voir également la section 4.4).

Dans de rares situations, des grossesses extra-utérines ont été rapportées (voir également la section 4.4).

Chez les utilisatrices d'implants au lévonorgestrel semblables, on a rarement observé des cloques, des ulcérations ou la peau qui pèle.

Lors de l'utilisation d'autres implants au lévonorgestrel du même type, des cas très rares d'hépatite cholestatique, jaunisse, bilirubinémie et de complications thromboemboliques ont été rapportés (voir également la section 4.4).

Une apparition de chloasma a été rapportée avec l'utilisation d'autres implants au lévonorgestrel.

Déclaration des effets indésirables soupçonnés

La Déclaration des effets indésirables présumés est un moyen important de recueillir plus d'informations pour surveiller en

permanence le rapport bénéfice / risque d'un médicament. Exiger des fournisseurs de soins de santé qu'ils signalent tout effet indésirable présumé par l'intermédiaire de leurs autorités nationales ou du fabricant safety@dahua-sh.com, Et distributeurs mondiaux reporting@dktwomancare.org.

4.9 Surdosage

Aucun cas de surdosage n'a été signalé.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Groupe pharmaco thérapeutique : progestatifs, lévonorgestrel

Code ATC : G03AC03

L'ingrédient actif de Levoplant, le lévonorgestrel, est un progestatif synthétique.

L'action pharmacologique primaire du lévonorgestrel est son effet anti-fécondité. Il a été démontré que le lévonorgestrel affecte la fonction ovarienne de diverses manières. Cela va de : l'absence d'activité folliculaire et lutéale à l'activité folliculaire normale, mais l'activité lutéale déficiente à des modes ovulatoires normaux. Le lévonorgestrel provoque l'épaississement de la glaire cervicale, empêchant ainsi le passage des spermatozoïdes dans l'utérus. Il supprime également l'endomètre et peut empêcher l'implantation du blastocyste.

L'efficacité contraceptive de Levoplant a été étudiée chez une population de 514 femmes affectées à l'utilisation du produit en République Dominicaine. L'indice de Pearl (le nombre de grossesses pour 100 années-femmes pour Levoplant au cours des trois premières années était de 0,18 (intervalle de confiance à 95% de 0,20 à 0,65). intervalle de confiance de 1,53 à 6,97) L'indice perlé global sur quatre ans était de 0,74 (intervalle de confiance à 95% de 0,36 à 1,37).

Les valeurs pharmacocinétiques du lévonorgestrel avec Levoplant étaient significativement plus faibles après 2 ans qu'avec le produit de comparaison, Jadelle. Les ratios géométriques moyens (GMR) pour le lévonorgestrel total pour Levoplant versus Jadelle à 24, 36 et 48 mois étaient de 0,81, 0,78 et 0,68.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Le lévonorgestrel est libéré directement dans le fluide tissulaire du solinimplant (II). Des concentrations plasmatiques maximales de lévonorgestrel d'environ 833 ± 367 pg / ml sont atteintes environ 5,4 jours après l'insertion. Après la phase initiale, les concentrations de lévonorgestrel diminuent de 430 ± 205 pg / ml dans un délai d'un mois, 351 ± 210 pg / ml dans les six mois, 311 ± 197 pg / ml dans l'année. Les concentrations plasmatiques de lévonorgestrel sont inversement liées au poids corporel. Cependant, en raison de la grande variation des concentrations plasmatiques de lévonorgestrel et de la réponse individuelle, les concentrations plasmatiques seules ne prédisent pas le risque de grossesse chez une femme. Une variation inter et intra-individuelle considérable se produit, et les concentrations sériques de médicament sont affectées par les taux de clairance individuelle et le poids corporel, entre autres facteurs. Chez les utilisateurs de Levoplant, les concentrations plasmatiques de lévonorgestrel sont nettement inférieures à celles observées chez les femmes prenant des contraceptifs oraux contenant du lévonorgestrel.

Distribution

Le lévonorgestrel au niveau du sérum est principalement lié aux protéines. Environ la moitié est en liaison avec la globuline liée à l'hormone sexuelle (SHBG) et la moitié à l'albumine. Les concentrations de SHBG sont réduites par le lévonorgestrel quelques jours après l'administration, ce qui entraîne une diminution des concentrations de levonorgestrel circulante.

Métabolisme

Les voies métaboliques du lévonorgestrel n'ont été que partiellement délimitées. 16β -hydroxylation est une voie identifiée de métabolisme. Les concentrations de métabolites en circulation dépassent celles du lévonorgestrel initial, principalement sous forme de sulfates conjugués. Les taux de clairance métabolique peuvent varier d'un individu à l'autre de plusieurs mesures, ce qui devrait également expliquer en partie la grande variation observée dans les concentrations sériques de lévonorgestrel chez les utilisatrices d'implant.

Excrétion

La demi-vie d'élimination du lévonorgestrel est d'environ 13 à 18 heures. Le lévonorgestrel et ses métabolites sont principalement excrétés dans l'urine (40% à 68%) et environ 16% à 48% sont excrétés dans les selles. Après le retrait des implants, les concentrations de lévonorgestrel diminuent à moins de 100 pg / ml en 96 heures et en-dessous de la sensibilité de l'essai de 5 jours à 2 semaines.

5.3 Données de sécurité précliniques

Le profil de toxicité du lévonorgestrel est bien établi et ne révèle aucun risque particulier pour la santé humaine en dehors des risques qui sont décrits dans d'autres sections du résumé des caractéristiques du produit.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau de copolymère de diméthylsiloxane / méthylvinylsiloxane

Tubes en silicone

Adhésif de polydiméthylsiloxane

6.2 Incompatibilités

Non applicable

6.3 Durée de conservation

60 mois

6.4 Précautions particulières de stockage

À conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

Conservez le produit dans son emballage extérieur pour protéger de la lumière

Gardez ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

6.5 Nature et contenu du conteneur

Levoplant est fourni dans un emballage primaire stérile contenant un ensemble de deux bâtonnets d'implants au lévonorgestrel. Le paquet primaire est une poche stratifiée de polyéthylène téréphtalate (PET) et polyéthylène (PE) conçu pour l'emballage pharmaceutique. Dix ensembles de Levoplant sont emballés dans un emballage secondaire en carton. Les trocarts à jeter marqués CE sont fournis séparément avec Levoplant dans un rapport de 1 :1, et ne sont pas évalués par la présélection.

6.6 Précautions particulières d'élimination et autres manipulations

Des informations sur l'insertion et le retrait sont fournies à la section 4.2.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément aux exigences locales en vigueur.

7. FOURNISSEUR

Shanghai Dahua Pharmaceutical Co., Ltd.

3503 Changzheng Road, Chongming County ,

Shanghai, China

Email : distribution@dahua-sh.com

Telephone :86-21-5931-1132

Fax :86-21-5931-1132

8. NUMERO DE REFERENCE OMS (PROGRAMME DE PREQUALIFICATION)

RH028

9. DATE DE PREMIERE PREQUALIFICATION

30 juillet 2017

10. DATE DE REVISION DU TEXTE

Novembre 2024

11. REFERENCES

Général

1. Steiner MJ, Lopez LM, Grimes DA, Cheng L, Shelton J, Trussell T, et al. Sino-Implant (II)- a levonorgestrel-releasing two-rod implant: systematic review of the randomized controlled trials. Contraception 2010; 81:197-201.

2. World Health Organization (WHO) Department of Reproductive Health and Research and Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health/Center for Communication Programs (CCP), Knowledge for Health Project. Family Planning: A Global Handbook for Providers (2011 update). Baltimore and Geneva: CCP and WHO, 2011.

3. European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human use (CHMP). Guideline on Clinical Investigation of Steroidal Contraceptives in Women. EMEA/CPMP/EWP/519/98 Rev 1. London, 2005.

4. Sivin I, Viegas O, Campodonico I, Diaz S, Pavez M, Wan L, et al. Clinical performance of a new two-rod levonorgestrel contraceptive implant: a three-year randomized study with Norplant implants as controls. Contraception 1997; 55:73-80.

5. Sivin I, Alvarez F, Mishell DR, Darney P, Wan L, Brache V, et al. Contraception with two levonorgestrel rod implants: a 5-year study in the United States and Dominican Republic. *Contraception* 1998; 58: 275– 82.
6. Sivin I, Campodonico I, Kiriwat O, Holma P, Diaz S, Wan L, et al. The performance of levonorgestrel rod and Norplant contraceptive implants: a 5-year randomized study. *Human Reproduction* 1998; 13: 3371–78.
7. Population Council NDA 20–544, Supplement 003. Accessed on-line December 22, 2014 from http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2002/20544se2-003_jadelle_lbl.pdf.
8. Olsson S-E, Odling V. “Free levonorgestrel index” (FLI) is a better parameter than plasma level of levonorgestrel for predicting risk of pregnancy during use of subdermal contraceptive implants releasing levonorgestrel. *Steroids* 1988; 52: 407-408.
9. Brache V, Alvarez-Sanchez F, Faundes A, Tejada AS, Cochon L. Free levonorgestrel index and its relationship with luteal activity during long-term use of Norplant implants. *Advances in Contraception* 1992; 8: 319–26.
10. Alvarez F, Brache V, Tejada A-S, Cochon L, Faundes A. Sex Hormone Binding Globulin and Free Levonorgestrel Index in the First Week After Insertion of Norplant Implants. *Contraception* 1998; 58: 211-214.
11. Taylor DJ, Kupper LL, Muller KE. Improved Approximate Confidence Intervals for the Mean of a Lognormal Random Variable. *Statistics in Medicine* 2002; 21(10): 1443-1459.
12. Kejuan F, Meirik O, Yongang D, Yan C, Weijin Z, Fajans P. Once-a-month contraceptive pills in China: a review of available evidence. *Contraception* 2007; 75: 337-343.
13. Sivin I, Lahteenmaki P, Ranta S, Darney P, Klaisle C, Wan L, et al. Levonorgestrel Concentrations During Use of Levonorgestrel Rod (LNG ROD) Implants. *Contraception* 1997; 55: 81-85.
14. FHI 360 Study 10242 Interim Clinical Study Report Version 2.0 / 10DEC2015 Page | 132
15. Croxatto H. Progestin implants for female contraception. *Contraception* 2002; 65: 15-19.
16. Dorgan JF, Fears TR, McMahon RP, Friedman LA, Patterson BH, Greenhut SF. Measurement of steroid sex hormones in serum: a comparison of radioimmunoassay and mass spectrometry. *Steroids* 2002; 67: 151-158.

17. Callahan R, Stanczyk F, Taylor D, Steiner M, Kopf GS, Dorflinger L. Measuring Total Plasma Levonorgestrel (LNG) Levels among Users of Contraceptive Implants: A Comparison of Radioimmunoassay and Mass Spectrometry Methods. 1st Meeting of the Fertility Control Club. February 19-21, 2015. Barcelona, Spain.
18. Mahboob-e-Alam, Hossain S, Searing H (2012). Acceptability of Sino-Implant (II) in Bangladesh: Final report on a prospective study. The RESPOND Project Study Series: Contributions to Global Knowledge—Report No. 8. New York: EngenderHealth.
19. Feldblum PJ, Hanitriniaina O, Lendvay A, Hopkins K, Wheelless A, Chen M, et al. Performance of Sino-Implant (II) in routine service delivery in Madagascar. *Contraception*. 2013; 88(1):103-8.
20. Lendvay A, Otieno-Masaba R, Azmat SK, Wheelless A, Hameed W, Shaikh BT, et al. Effectiveness, safety and acceptability of Sino-Implant (II) during the first year of use: results from Kenya and Pakistan. *Contraception*. 2014; 89(3):197-203.
21. Trussell J and Portman D. The Creeping Pearl: Why Has the Rate of Contraceptive Failure Increased in Clinical Trials of Combined Hormonal Contraceptive Pills? *Contraception*. 2013 Nov; 88(5): 604–610.
22. Curtis KM, Tepper NK, Jatlaoui TC, et al. U.S. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use, 2016. *MMWR Recomm Rep* 2016; 65:1.

Section 4.5:

23. Scarsi, KK et al, Unintended pregnancies observed with combined use of the levonorgestrel contraceptive implant and efavirenz-based antiretroviral therapy: a three-arm pharmacokinetic evaluation over 48 weeks. *Clin Infect Dis*. 2016 Mar 15;62(6):675-82
24. Perry SH et al, Implementing the Jadelle implant for women living with HIV in a resource-limited setting: concerns for drug interactions leading to unintended pregnancies. *AIDS*, 2014, 28(5): 791-793.

Tous les liens Web ont été consultés pour la dernière fois en Novembre 2024.

L'Organisation mondiale de la santé (OMS) fournit des informations détaillées sur ce médicament

Site Web: <https://extranet.who.int/pgweb/medicines>