ANSM - Mis à jour le : 23/09/2025

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

NEXPLANON 68 mg, implant pour usage sous-cutané

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

NEXPLANON est un implant flexible, purement progestatif, non biodégradable, radio-opaque, préchargé dans un applicateur stérile, jetable.

Etonogestrel..... 68 mg

Pour un implant.

Le taux de libération de l'étonogestrel est approximativement de 60?70 µg/jour en 5 à 6 semaines puis diminue pour atteindre approximativement 35-45 µg/jour à la fin de la première année, environ 30- 40 µg/jour à la fin de la deuxième année et environ 25-30 µg/jour à la fin de la troisième année. La conception de l'applicateur permet une utilisation avec une seule main et facilite une insertion sous-cutanée correcte de l'implant.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Implant pour usage sous-cutané.

Bâtonnet flexible, souple, blanc à blanc cassé, non biodégradable, radio-opaque, de 4 cm de long et 2 mm de diamètre.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Contraception.

La sécurité et l'efficacité ont été établies chez les femmes entre 18 et 40 ans.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

1 implant, qui peut être laissé en place pendant 3 ans.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de NEXPLANON n'ont pas été étudiées chez les adolescentes de moins de 18 ans.

Mode d'administration

Toute grossesse doit être exclue avant l'insertion de NEXPLANON.

Il est fortement recommandé que NEXPLANON soit inséré et retiré uniquement par des professionnels de santé ayant été formés à l'utilisation de l'applicateur de NEXPLANON et aux techniques d'insertion et de retrait de l'implant NEXPLANON et le cas échéant, qu'une supervision soit demandée lors de l'insertion ou du retrait de l'implant.

Avant d'insérer l'implant, lire et suivre attentivement les instructions pour l'insertion et le retrait de l'implant dans la rubrique 4.2. « Comment insérer NEXPLANON » et « Comment retirer NEXPLANON ».

Des vidéos illustrant l'insertion et le retrait de l'implant sont disponibles en ligne www.nexplanonvideos.eu Veuillez contacter ORGANON France si vous avez des questions (tél. 01.57.77.32.00).

En cas de doute sur les étapes nécessaires pour insérer et/ou retirer NEXPLANON en toute sécurité, ne tentez pas la procédure de pose et/ou de retrait de l'implant.

Comment utiliser NEXPLANON

NEXPLANON est un contraceptif hormonal d'action prolongée. Un seul implant est inséré en sous-cutané et il peut être laissé en place pendant trois ans. Ne pas retirer l'implant plus de trois ans après la date d'insertion. L'utilisatrice doit être informée qu'elle peut demander le retrait de l'implant à n'importe quel moment. Les professionnels de santé habilités à prescrire NEXPLANON devront envisager de remplacer l'implant plus tôt chez les femmes en surpoids (voir rubrique 4.4.). Après le retrait de l'implant, l'insertion immédiate d'un autre implant assurera la continuité de la protection contraceptive. Si le souhait de la femme est de ne pas continuer avec NEXPLANON, une autre méthode contraceptive doit lui être conseillée pour éviter une grossesse.

L'étui de NEXPLANON contient une Carte d'Alerte Patiente destinée à la patiente mentionnant le numéro de lot de l'implant. Il est demandé au professionnel de santé effectuant l'insertion de noter la date d'insertion, le bras où l'implant est inséré et le jour prévu du retrait sur la Carte d'Alerte Patiente. Les patientes doivent être informées de conserver leur Carte d'Alerte Patiente dans un endroit sûr et de montrer leur carte lors de toute visite relative à l'usage de leur implant. La Carte d'Alerte Patiente contient également des instructions pour que la patiente palpe délicatement de manière occasionnelle l'implant afin d'être certaine qu'elle connaisse sa localisation. Les patientes doivent être informées de contacter leur médecin dès que possible si à tout moment elles ne sentent plus leur implant à la palpation. L'étui comprend également des étiquettes adhésives destinées au dossier médical mentionnant le numéro de lot. Cette information doit être incluse dans le dossier médical électronique de la patiente, si utilisé.

La réussite de l'utilisation et du retrait de NEXPLANON repose sur une insertion sous-cutanée de l'implant réalisée correctement et avec précaution conformément aux instructions.

- **Si l'implant n'est pas inséré conformément aux instructions, et pas le jour adapté, ceci peut entraîner une grossesse non désirée (voir rubrique 4.2. « Comment insérer NEXPLANON » et rubrique « Quand insérer NEXPLANON »).**

- **Un implant inséré plus profondément qu'en sous-cutané (insertion profonde) peut ne pas être palpable et la localisation et/ou le retrait peuvent être difficiles (voir rubrique 4.2. « Comment retirer NEXPLANON » et rubrique 4.4).**

L'implant NEXPLANON doit être inséré à la face interne du bras non dominant en sous-cutané, JUSTE SOUS LA PEAU. Le site d'insertion est en regard du triceps, à environ 8 à 10 cm de l'épicondyle médial de l'humérus et 3 à 5 cm postérieur au (sous le) sillon (gouttière) qui sépare le biceps du triceps. Cet emplacement est destiné à éviter les principaux vaisseaux sanguins et nerfs se trouvant dans et autour du sillon (voir Figures 2a, 2b et 2c).

Immédiatement après l'insertion, la présence de l'implant doit être vérifiée par palpation. Si l'implant ne peut pas être palpé ou s'il y a un doute sur sa présence, voir rubrique 4.2. « Comment insérer NEXPLANON», sous-rubrique « Si l'implant n'est pas palpable après l'insertion ».

Quand insérer NEXPLANON

IMPORTANT : Exclure toute grossesse avant l'insertion de l'implant.

Le moment choisi pour l'insertion dépend de la situation contraceptive récente de la femme, comme suit :

Absence préalable de contraception hormonale utilisée au cours du mois précédent

L'implant doit être inséré entre le 1er jour (premier jour des menstruations) et le 5ème jour du cycle menstruel, même si la femme saigne toujours.

Si l'insertion a lieu au moment recommandé, une contraception complémentaire n'est pas nécessaire. Si l'insertion a lieu à un autre moment que celui recommandé pour l'insertion, la patiente devra être avertie qu'elle doit utiliser une méthode contraceptive non hormonale pendant les 7 jours suivant l'insertion. Si des rapports sexuels ont déjà eu lieu, une grossesse devra être exclue.

Passage d'une méthode contraceptive hormonale à NEXPLANON

Relais d'un contraceptif hormonal combiné (ex : contraceptif oral combiné (COC), anneau vaginal ou patch transdermique)

L'implant doit être inséré de préférence le lendemain de la prise du dernier comprimé actif (le dernier comprimé contenant les substances actives) de son précédent contraceptif oral combiné ou le jour du retrait de l'anneau vaginal ou du patch transdermique.

Au plus tard, l'implant doit être inséré le lendemain de l'intervalle habituel sans comprimé, sans anneau, sans patch ou de la prise de comprimés placebo de son précédent contraceptif hormonal combiné, quand la prochaine prise/insertion/application aurait dû avoir lieu. Toutes les méthodes contraceptives (patch transdermique, anneau vaginal) peuvent ne pas être commercialisées dans tous les pays.

Si l'insertion a lieu au moment recommandé, une contraception complémentaire n'est pas nécessaire. Si l'insertion a lieu à un autre moment que celui recommandé pour l'insertion, la patiente devra être avertie qu'elle doit utiliser une méthode contraceptive non hormonale pendant les 7 jours suivant l'insertion. Si des rapports sexuels ont déjà eu lieu, une grossesse devra être exclue.

Relais d'une méthode purement progestative (ex : pilule progestative, injection, implant ou système intra-utérin (SIU) libérant un progestatif)

Comme plusieurs types de méthodes purement progestatives existent, l'insertion de l'implant doit se faire comme suit :

- Contraceptifs injectables : insérer l'implant le jour prévu pour l'injection suivante.

- Pilule progestative : la femme peut passer de la pilule purement progestative à NEXPLANON n'importe quel jour du mois. L'implant doit être inséré dans les 24 heures suivant la prise du dernier comprimé.

- Implant/Système intra-utérin (SIU) : insérer l'implant le jour du retrait du précédent implant ou du SIU.

Si l'insertion a lieu au moment recommandé, une contraception complémentaire n'est pas nécessaire. Si l'insertion a lieu à un autre moment que celui recommandé pour l'insertion, la patiente devra être avertie qu'elle doit utiliser une méthode contraceptive non hormonale

pendant les 7 jours suivant l'insertion. Si des rapports sexuels ont déjà eu lieu, une grossesse devra être exclue.

Après un avortement ou une fausse couche

L'implant peut être inséré directement après un avortement ou une fausse couche.

- Premier trimestre : Si l'insertion a lieu sous 5 jours, une contraception complémentaire n'est pas nécessaire.

- Deuxième trimestre : Si l'insertion a lieu sous 21 jours, une contraception complémentaire n'est pas nécessaire.

Si l'insertion a lieu après le moment recommandé pour l'insertion, la patiente devra être avertie qu'elle doit utiliser une méthode contraceptive non hormonale pendant les 7 jours suivant l'insertion. Si des rapports sexuels ont déjà eu lieu, une grossesse devra être exclue avant l'insertion.

En post-partum

L'implant peut être inséré immédiatement après l'accouchement à la fois chez une patiente qui allaite et une patiente qui n'allaite pas, en considérant les bénéfices et les risques individuels pour la patiente.

- Si l'insertion a lieu sous 21 jours, une contraception complémentaire n'est pas nécessaire.

- Si l'insertion a lieu plus de 21 jours après l'accouchement, la patiente devra être avertie qu'elle doit utiliser une méthode contraceptive non hormonale pendant les 7 jours suivant l'insertion. Si des rapports sexuels ont déjà eu lieu, une grossesse devra être exclue avant l'insertion.

Comment insérer NEXPLANON

La réussite de l'utilisation et du retrait de NEXPLANON repose sur une insertion sous-cutanée de l'implant dans le bras non dominant réalisée correctement et avec précaution conformément aux instructions. Le professionnel de santé ayant effectué l'insertion ainsi que la patiente doivent être capables de palper l'implant sous la peau de la femme après insertion.

L'implant doit être inséré à la face interne du bras non dominant en sous-cutané, juste sous la peau.

- Un implant inséré plus profondément qu'en sous-cutané (insertion profonde) peut ne pas être palpable et la localisation et/ou le retrait peuvent être difficiles (voir rubrique 4.2. « Comment retirer NEXPLANON » et rubrique 4.4).

- Si l'implant est inséré profondément, une lésion nerveuse ou vasculaire peut se produire. Des insertions profondes ou incorrectes ont été associées à une paresthésie (due à une lésion nerveuse) et à une migration de l'implant (due à une insertion dans le muscle ou dans le fascia), et dans de rares cas, à une insertion intravasculaire.

L'insertion de NEXPLANON doit être effectuée dans des conditions d'asepsie et uniquement par un professionnel de santé habilité à prescrire NEXPLANON et familiarisé avec la technique. L'insertion de l'implant doit être réalisée uniquement avec l'applicateur préchargé.

Procédure d'insertion

Pour s’assurer que l’implant est inséré juste sous la peau, le professionnel de santé doit se placer de manière à voir le mouvement de l’aiguille en regardant l’applicateur par le côté et non par le dessus du bras. Par cette vue de côté, le site d’insertion et le mouvement de l’aiguille juste sous la peau pourront être bien visualisés.

À des fins d’illustration, les figures représentent la face interne du bras gauche.

- Demandez à la patiente de s’allonger sur le dos sur la table d’examen avec son bras non dominant plié au niveau du coude et tourné vers l’extérieur, ainsi, sa main est placée sous la tête (ou le plus près possible) (Figure 1).

- Identifiez le site d’insertion, qui se situe à la face interne du bras non dominant. Le site d’insertion est en regard du triceps, à environ 8 à 10 cm de l’épicondyle médial de l’humérus et 3 à 5 cm postérieur au (sous le) sillon (gouttière) qui sépare le biceps du triceps (Figures 2a, 2b et 2c). Cet emplacement est destiné à éviter les principaux vaisseaux sanguins et nerfs se trouvant dans et autour du sillon. S’il n’est pas possible d’insérer l’implant à cet endroit (par exemple, chez une femme avec des bras minces), il devra de toute façon être inséré en arrière et aussi loin que possible du sillon.

- Faites deux repères avec un marqueur chirurgical : un premier point, pour repérer l’endroit où l’implant sera inséré, et un second point, à 5 centimètres au-dessus (en direction de l’épaule) du premier repère (Figure 2a et 2b). Ce second repère (guide de marquage) servira plus tard de guide pour la direction pendant l’insertion.

Figure 2a

P, proximal (en direction de l’épaule)

D, distal (en direction du coude)

Figure 2b

Figure 2c

Coupe transversale du bras gauche,

vu du coude

Médial (face interne du bras)

Latéral (face externe du bras)

- Après avoir marqué le bras, confirmez que le site est correctement localisé à la face interne du bras.

- Nettoyez la peau depuis le site d’insertion jusqu’au guide de marquage avec une solution antiseptique.

- Anesthésiez la zone d’insertion (par exemple, avec un anesthésique en spray ou en injectant 2 ml de lidocaïne à 1 % juste sous la peau le long du tunnel d’insertion prévu).

- Sortez de son emballage l’applicateur NEXPLANON préchargé stérile jetable contenant l’implant. Avant utilisation, inspecter visuellement l’emballage pour s’assurer qu’il n’est pas endommagé (i.e. emballage tordu, perforé). Si l’emballage présente une altération visible, qui pourrait compromettre la stérilité, l’applicateur ne doit pas être utilisé.

- Tenez l’applicateur juste au-dessus de l’aiguille au niveau de la zone striée. Retirez le capuchon protecteur transparent de l’aiguille en le faisant glisser horizontalement, dans le sens de la flèche (Figure 3). Si le capuchon ne se retire pas facilement, l’applicateur ne doit pas être utilisé. Vous devez voir l’implant blanc en regardant dans la pointe de l’aiguille. Ne touchez pas la manette coulissante violette avant d’avoir entièrement inséré l’aiguille sous la peau, car cela rétracterait l’aiguille et libérerait prématurément l’implant de l’applicateur.

- Si la manette coulissante violette est libérée prématurément, recommencez la procédure d’insertion avec un nouvel applicateur.

Figure 3

- Avec votre main libre, tendez la peau autour du site d’insertion vers le coude (Figure 4).

Figure 4

- **L’implant doit être inséré en sous-cutané, juste sous la peau** (voir rubrique 4.4).

Pour s’assurer que l’implant est inséré juste sous la peau, vous devez vous placer de manière à voir le mouvement de l’aiguille en regardant l’applicateur par le côté et non par le dessus du bras. Par cette vue de côté, vous pouvez clairement voir le site d’insertion et le mouvement de l’aiguille juste sous la peau (Figure 6).

- Piquez la peau avec la pointe de l’aiguille légèrement inclinée selon un angle inférieur à 30° (Figure 5a).

Figure 5a

- Insérez l’aiguille jusqu’à ce que le biseau (ouverture inclinée de la pointe) soit juste sous la peau (et pas plus loin) (Figure 5b). Si vous avez inséré l’aiguille plus en profondeur que le biseau, retirez l’aiguille jusqu’à ce que seul le biseau soit sous la peau.

Figure 5b

- Abaissez l’applicateur en position presque horizontale. Pour faciliter le positionnement sous-cutané, soulevez la peau avec l’aiguille, tout en la faisant glisser sur toute sa longueur (Figure 6). Vous pouvez ressentir une légère résistance mais n’exercez pas de force excessive. **Si l’aiguille n’est pas entièrement insérée, l’implant ne sera pas correctement inséré.**

Si la pointe de l’aiguille sort de la peau avant que l’aiguille soit entièrement insérée, l’aiguille doit être retirée et replacée en sous-cutané pour terminer la procédure d’insertion.

Figure 6

- Maintenez l’applicateur dans la même position avec l’aiguille insérée sur toute sa longueur (Figure 7). Si nécessaire, vous pouvez utiliser votre main libre pour immobiliser l’applicateur.

Figure 7

- Déverrouillez la manette coulissante violette en la poussant légèrement vers le bas (Figure 8a). Déplacez la manette coulissante complètement en arrière jusqu’à la butée.

Ne déplacez pas () l’applicateur pendant que vous déplacez la manette coulissante violette (Figure 8b). L’implant est maintenant dans sa position sous-cutanée finale et l’aiguille est verrouillée dans le corps de l’applicateur. L’applicateur peut maintenant être retiré (Figure 8c).

Figure 8a

Figure 8b

Figure 8c

Si l’applicateur n’est pas maintenu dans la même position au cours de la procédure d’insertion ou si la manette coulissante violette n’est pas complètement tirée en arrière jusqu’à la butée, l’implant ne sera pas correctement inséré et il pourrait sortir du site d’insertion.

Si l’implant sort du site d’insertion, retirez l’implant et effectuez une nouvelle procédure d’insertion au niveau du même site d’insertion en utilisant un nouvel applicateur. **Ne renfoncez pas l’implant ressorti dans l’incision.**

- Appliquez un petit pansement adhésif sur le site d’insertion

- **Vérifiez toujours la présence de l’implant dans le bras de la patiente par palpation immédiatement après l’insertion**. En palpant les deux extrémités de l’implant, vous devez pouvoir confirmer la présence du bâtonnet de 4 cm (Figure 9). Voir rubrique ci-dessous « Si l’implant n’est pas palpable après l’insertion ».

Figure 9

- Demandez à la patiente de palper elle-même l’implant.

- Appliquez une compresse stérile avec un bandage compressif pour minimiser le risque d’ecchymose. La patiente peut retirer le bandage compressif au bout de 24 heures et le petit pansement adhésif au bout de 3 à 5 jours.

- Complétez la Carte d’Alerte Patiente et remettez-la à la patiente en lui demandant de la conserver. Complétez également les étiquettes adhésives et collez-les dans le dossier médical de la patiente. Si des dossiers médicaux électroniques sont utilisés, les informations figurant sur l’étiquette adhésive doivent être enregistrées.

- L’applicateur est à usage unique et doit être correctement éliminé, conformément aux réglementations nationales d’élimination des déchets biologiques.

Si l’implant n’est pas palpable après l’insertion

Si vous ne pouvez pas palper l’implant ou si vous doutez de sa présence, l’implant peut ne pas avoir été inséré ou il peut avoir été inséré profondément :

- Vérifiez l’applicateur. L’aiguille doit être complètement rétractée et seul le bout violet de l’obturateur doit être visible.

- Utilisez d’autres méthodes pour confirmer sa présence. Etant donné la nature radio-opaque de l’implant, les méthodes de localisation adaptées sont la radiographie bidimensionnelle et la

tomodensitométrie (TDM). L'échographie avec sonde linéaire à haute fréquence (10 MHz ou plus) ou l'imagerie par résonance magnétique (IRM) peuvent être utilisées. Si l'implant ne peut pas être trouvé avec ces méthodes d'imagerie, il est recommandé de vérifier la présence de l'implant en mesurant le taux d'étonogestrel dans un échantillon de sang prélevé chez la patiente. Dans ce cas, contactez ORGANON France qui vous communiquera le protocole approprié.

- La patiente doit utiliser une méthode contraceptive non hormonale tant que la présence de l'implant n'est pas confirmée.

- Les implants insérés trop profondément doivent être localisés et retirés dès que possible pour éviter tout risque de migration (voir rubrique 4.4).

Comment retirer NEXPLANON

Le retrait de l'implant doit être effectué uniquement dans des conditions d'asepsie et par un professionnel de santé familiarisé avec la technique de retrait. **Si vous n'êtes pas familiarisé avec la technique de retrait, contactez ORGANON France pour plus d'informations**.

Avant de débuter la procédure de retrait, le professionnel de santé effectuant le retrait doit localiser l'implant. Vérifiez la localisation exacte de l'implant dans le bras par palpation.

Si l'implant n'est pas palpable, consultez la Carte d'Alerte Patiente ou le dossier médical pour vérifier le bras porteur de l'implant. Si l'implant ne peut pas être palpé, il pourrait être localisé en profondeur ou avoir migré. Envisagez qu'il puisse se situer à proximité de vaisseaux et de nerfs. Le retrait des implants non palpables doit uniquement être effectué par un professionnel de santé ayant l'expérience du retrait des implants insérés profondément et familiarisé avec la localisation de l'implant et l'anatomie du bras. Contactez ORGANON France pour plus d'informations.

Voir la rubrique ci-dessous « Localisation et retrait d'un implant non palpable » si l'implant ne peut pas être palpé.

Procédure de retrait d'un implant palpable

À des fins d'illustration, les figures représentent la face interne du bras gauche.

- Demandez à la patiente de s'allonger sur le dos sur la table. Le bras doit être placé avec le coude plié et la main sous la tête (ou le plus près possible) (Voir Figure 10)

Figure 10

Figure 11

P, proximal (en direction de l’épaule) ;

D, distal (en direction du coude)

• Localisez l’implant par palpation. Appuyez sur l’extrémité de l’implant la plus proche de l’épaule (Figure 11) pour l’immobiliser ; un renflement devrait apparaître indiquant l’extrémité de l’implant la plus proche du coude. **Si l’extrémité n’apparaît pas, le retrait de l’implant pourrait être difficile** et il devra être effectué par un professionnel de santé familiarisé avec le retrait des implants profonds. Contactez ORGANON France pour plus d’informations.

• Marquez l’extrémité distale (l’extrémité la plus proche du coude), par exemple, avec un marqueur chirurgical.

• Nettoyez le site avec une solution antiseptique.

• Anesthésiez le site, par exemple, avec 0,5 à 1 ml de lidocaïne à 1 % à l’endroit de l’incision (Figure 12). Veillez à injecter l’anesthésique local sous l’implant pour que l’implant reste près de la surface de la peau. L’injection d’un anesthésique local au-dessus de l’implant peut rendre le retrait plus difficile.

Figure 12

• Appuyez sur l’extrémité de l’implant la plus proche de l’épaule (Figure 13) pour l’immobiliser tout au long de la procédure de retrait. En partant au-dessus de l’extrémité de l’implant la plus proche du coude, faire une incision longitudinale (parallèle à l’implant) de 2 mm vers le coude. Veillez à ne pas couper l’extrémité de l’implant.

Figure 13

• L’extrémité de l’implant doit sortir de l’incision. Si ce n’est pas le cas, poussez doucement l’implant vers l’incision jusqu’à ce que l’extrémité soit visible. Saisissez l’implant avec une pince et si possible, retirez l’implant (Figure 14). Si nécessaire, retirez doucement le tissu adhérent de l’extrémité de l’implant par dissection mousse. Si l’extrémité de l’implant n’est pas exposée après la dissection mousse, pratiquez une incision dans la gaine tissulaire et ensuite retirez l’implant avec une pince (Figures 15 et 16).

Figure 14

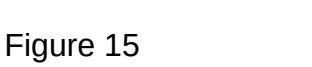


Figure 15

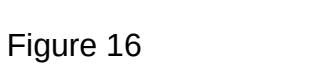


Figure 16

• Si l’extrémité de l’implant n’est pas visible au niveau de l’incision, insérez doucement une pince (de préférence une pince mosquito courbe, avec les extrémités dirigées vers le haut) superficiellement dans l’incision (Figure 17).

• Saisissez délicatement l’implant puis, tournez la pince avec votre autre main (Figure 18).

• Avec une seconde pince, disséquez soigneusement le tissu autour de l’implant et saisissez l’implant (Figure 19). L’implant peut alors être retiré.

• **Si l’implant ne peut pas être saisi, arrêtez la procédure de retrait et orientez la patiente vers un professionnel de santé familiarisé avec les retraits complexes ou contactez ORGANON France.**

Figure 17

Figure 18

Figure 19

- Vérifiez que la totalité du bâtonnet, qui mesure 4 cm de long, a été retiré en le mesurant. Des cas d'implants cassés dans le bras des patientes ont été rapportés. Dans certains cas, une difficulté de retrait de l'implant cassé a été signalée. Si un implant incomplet (moins de 4 cm) est retiré, le morceau restant devra être retiré en suivant les instructions de cette rubrique.

- Si la femme souhaite continuer à utiliser NEXPLANON, un nouvel implant peut être inséré immédiatement après le retrait du précédent implant en utilisant la même incision à condition que la localisation du site soit correcte (voir rubrique 4.2 « Comment remplacer NEXPLANON »).

- Après avoir retiré l'implant, fermez l'incision avec un pansement adhésif stérile.

- Appliquez une compresse stérile avec un bandage compressif pour minimiser le risque d'ecchymose. La patiente peut retirer le bandage compressif au bout de 24 heures et le pansement adhésif stérile au bout de 3 à 5 jours.

Localisation et retrait d'un implant non palpable

Il y a eu des rapports occasionnels de migration de l'implant ; habituellement il s'agit d'un mouvement mineur par rapport à la position initiale (voir aussi rubrique 4.4.) mais cela peut conduire à un implant non palpable à l'endroit où il avait été placé. Un implant qui a été inséré profondément ou qui a migré peut ne pas être palpable et c'est pourquoi des procédures d'imagerie, telles que décrites ci-dessous, peuvent s'avérer nécessaires pour la localisation.

Un implant non palpable doit toujours être localisé avant d'essayer de le retirer. Etant donné la nature radio-opaque de l'implant, les méthodes adaptées pour la localisation comprennent la radiographie bidimensionnelle et la tomodensitométrie (TDM), L'échographie avec sonde linéaire à haute fréquence (10 MHz ou plus) ou l'imagerie par résonance magnétique (IRM) peuvent être utilisées. Une fois l'implant localisé dans le bras, l'implant doit être retiré par un professionnel de santé ayant l'expérience du retrait des implants insérés profondément et familiarisé avec l'anatomie du bras. L'utilisation du guidage échographique pendant le retrait doit être envisagée.

Si l'implant ne peut pas être trouvé dans le bras après des tentatives exhaustives de localisation, envisagez d'appliquer les techniques d'imagerie au niveau du thorax, car des cas extrêmement rares de migration dans le système vasculaire pulmonaire ont été rapportés. Si l'implant est localisé dans le thorax, des interventions chirurgicales ou endovasculaires peuvent être nécessaires pour le retrait ; des professionnels de santé familiarisés avec l'anatomie thoracique doivent être consultés.

Si, à tout moment, ces méthodes d'imagerie échouent à localiser l'implant, la détermination du taux sanguin d'étonogestrel peut être utilisée pour vérifier la présence de l'implant. Veuillez contacter ORGANON France pour plus de conseils.

Si l'implant a migré dans le bras, le retrait peut nécessiter une intervention chirurgicale mineure avec une incision plus grande ou une intervention chirurgicale en salle d'opération. Le retrait d'implants insérés profondément doit être effectué avec précaution afin d'aider à éviter toute lésion des structures nerveuses ou vasculaires profondes dans le bras.

Les implants non palpables et insérés profondément doivent être retirés par un professionnel de santé familiarisé avec l'anatomie du bras et le retrait des implants insérés profondément.

Une chirurgie exploratoire sans connaissance de la localisation exacte de l'implant est fortement déconseillée.

Veuillez contacter ORGANON France pour plus de conseils.

Comment remplacer NEXPLANON

Un remplacement immédiat peut être réalisé après le retrait du précédent implant et la procédure est semblable à la procédure d'insertion décrite dans la rubrique 4.2 « Comment insérer NEXPLANON ».

Le nouvel implant peut être inséré dans le même bras et par l'incision effectuée pour retirer le précédent implant à condition que la localisation du site soit correcte, c'est-à-dire 8 à 10 cm de l'épicondyle médial de l'humérus et 3 à 5 cm postérieur au (sous le) sillon (voir rubrique 4.2 « Comment insérer NEXPLANON »). Si la même incision est utilisée pour insérer le nouvel implant, anesthésiez le site d'insertion en injectant un anesthésique, par exemple 2 ml de lidocaïne à 1 %, juste sous la peau à partir de l'incision de retrait et le long du « canal d'insertion » et suivez les étapes suivantes des instructions d'insertion.

4.3. Contre-indications

- Accident thromboembolique veineux évolutif.
- Tumeurs malignes, connues ou suspectées, sensibles aux stéroïdes sexuels.
- Présence ou antécédent de tumeurs du foie (bénigne ou maligne).
- Présence ou antécédent d'affection hépatique sévère tant que les paramètres de la fonction hépatique ne se sont pas normalisés.
- Hémorragies génitales non diagnostiquées.
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients listés à la rubrique 6.1.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

En présence de l'une des conditions ou de l'un des facteurs de risque mentionnés ci-dessous, la balance bénéfice/risque de l'utilisation d'un progestatif doit être évaluée individuellement et discutée avec la patiente avant qu'elle ne décide d'utiliser NEXPLANON. En cas d'aggravation, d'exacerbation ou de première apparition d'une de ces conditions, la femme doit contacter un médecin ou le professionnel de santé qui lui a prescrit NEXPLANON. Celui-ci doit alors décider de l'arrêt éventuel de l'utilisation de NEXPLANON.

Cancer du sein :

Le risque de cancer du sein augmente généralement avec l'âge. Pendant l'utilisation de contraceptifs oraux (combinés) [CO], le risque de diagnostic d'un cancer du sein est légèrement augmenté. L'augmentation de ce risque disparaît progressivement au cours des 10 ans suivant l'arrêt de l'utilisation de CO et n'est pas liée à la durée d'utilisation, mais à l'âge de la femme au moment de l'utilisation du CO. Le nombre attendu de cas diagnostiqués pour 10 000 femmes qui utilisent des CO combinés (jusqu'à 10 ans après l'arrêt) comparativement à celles ne les ayant jamais utilisés pendant la même période a été calculé pour les groupes d'âge respectifs comme étant : 4,5/4 (16?19 ans), 17,5/16 (20?24 ans), 48,7/44 (25?29 ans), 110/100 (30?34 ans), 180/160 (35?39 ans) et 260/230 (40?44 ans). Le risque chez les utilisatrices de méthodes contraceptives uniquement progestatives est peut-être du même ordre que celui associé aux CO combinés. Cependant, pour ces méthodes, la preuve est moins concluante. Comparativement

au risque de cancer du sein au cours d'une vie, l'augmentation du risque associé aux CO est faible. Les cas de cancers du sein diagnostiqués chez les utilisatrices de CO tendent à être moins avancés que chez les non?utilisatrices de CO. L'augmentation du risque observé chez les utilisatrices de CO peut être liée à un diagnostic plus précoce, aux effets biologiques des CO ou à l'association des deux.

Troubles hépatiques :

En cas de troubles hépatiques aigus ou chroniques, la femme doit être adressée à un spécialiste pour examen et conseils.

Evènements thrombotiques et vasculaires :

Des études épidémiologiques ont associé l'utilisation des contraceptifs oraux combinés (estrogène + progestatif) à une augmentation de l'incidence d'accidents thromboemboliques veineux (TEV, thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire) et d'accidents thromboemboliques artériels (TEA, infarctus du myocarde et accident vasculaire cérébral ischémique). La pertinence clinique de ces résultats pour l'étonogestrel (le métabolite actif du désogestrel), utilisé comme contraceptif purement progestatif en l'absence d'un composant estrogénique, n'est pas connue.

Des données épidémiologiques limitées ne suggèrent pas d'augmentation du risque de TEV ou de TEA chez les femmes utilisant l'implant ; cependant, des TEV et des TEA ont été rapportés depuis la commercialisation chez les femmes utilisant des implants à l'étonogestrel.

Il est recommandé d'évaluer les facteurs de risque connus pour augmenter le risque de TEV et de TEA. Les femmes ayant des antécédents d'accidents thromboemboliques doivent être averties de la possibilité d'une récidive. L'implant doit être retiré en cas de thrombose. Le retrait de l'implant doit aussi être considéré en cas d'immobilisation de longue durée liée à une intervention chirurgicale ou à une maladie.

Pression artérielle élevée :

Si une hypertension artérielle prolongée se développe pendant l'utilisation de NEXPLANON, ou si une augmentation significative de la pression artérielle ne répond pas convenablement à une thérapeutique antihypertensive, l'utilisation de NEXPLANON doit être arrêtée.

Effet sur le métabolisme des glucides :

L'utilisation de contraceptifs contenant des progestatifs peut avoir un effet sur la résistance périphérique à l'insuline et sur la tolérance au glucose. Par conséquent, les femmes diabétiques doivent être attentivement suivies au cours des premiers mois d'utilisation de NEXPLANON.

Chloasma :

Un chloasma peut occasionnellement apparaître, notamment chez les femmes ayant des antécédents de chloasma gravidique. Les femmes ayant des prédispositions au chloasma doivent éviter de s'exposer au soleil ou aux ultraviolets au cours de l'utilisation de NEXPLANON.

Poids corporel :

L'effet contraceptif de NEXPLANON est lié aux concentrations plasmatiques d'étonogestrel, qui sont inversement proportionnelles au poids corporel, et qui diminuent avec le temps après l'insertion. L'expérience clinique chez les femmes en surpoids au cours de la 3ème année

d'utilisation est limitée. Il ne peut donc être exclu que l'effet contraceptif chez ces femmes au cours de la 3ème année d'utilisation puisse être inférieur à celui observé chez les femmes de poids normal. Les professionnels de santé habilités à prescrire NEXPLANON doivent donc envisager de remplacer plus tôt l'implant chez les femmes en surpoids.

Complications d'insertion :

Des cas de migration de l'implant dans le bras depuis le site d'insertion ont été rapportés, pouvant être liés à une insertion profonde (voir rubrique 4.2. « Comment insérer NEXPLANON ») ou à des pressions extérieures (ex : manipulation de l'implant ou sports de contact). Depuis la commercialisation, de rares cas d'implants localisés dans les vaisseaux du bras et dans l'artère pulmonaire ont également été rapportés, pouvant être liés à des insertions profondes ou une insertion intravasculaire. Dans les cas où l'implant a migré dans le bras depuis le site d'insertion, la localisation de l'implant peut être rendue plus difficile et le retrait peut nécessiter une intervention chirurgicale mineure avec une incision plus large ou une intervention chirurgicale dans une salle d'opération. Dans les cas où l'implant a migré dans l'artère pulmonaire, une intervention endovasculaire ou chirurgicale peut être nécessaire pour le retrait (voir rubrique 4.2. « Comment retirer NEXPLANON »). Si, à tout moment, l'implant ne peut être palpé, il doit être localisé et le retrait est recommandé dès que médicalement approprié. Si l'implant n'est pas retiré, son effet contraceptif et le risque d'effets indésirables liés au progestatif pourront persister au-delà de la durée désirée par la femme.

Une expulsion peut survenir en particulier si l'implant n'a pas été inséré conformément aux instructions données à la rubrique 4.2. « Comment insérer NEXPLANON », ou à la suite d'une réaction inflammatoire locale.

Kystes ovariens :

Avec tous les contraceptifs hormonaux faiblement dosés, le développement folliculaire persiste et occasionnellement un follicule peut continuer à croître dépassant la taille qu'il atteindrait au cours d'un cycle normal. En général, ces follicules hypertrophiés disparaissent spontanément. Ils sont souvent asymptomatiques ; dans certains cas, ils sont associés à de légères douleurs abdominales. Ils nécessitent rarement une intervention chirurgicale.

Grossesses extra-utérines :

Avec les pilules uniquement progestatives traditionnelles, la protection vis-à-vis des grossesses extra?utérines n'est pas aussi bonne qu'avec les CO combinés, en raison de la survenue fréquente d'ovulations au cours de leur utilisation. Bien que NEXPLANON inhibe l'ovulation, une grossesse extra?utérine doit être envisagée au cours d'un diagnostic différentiel si la femme présente une aménorrhée ou des douleurs abdominales.

Troubles psychiatriques :

L'état dépressif et la dépression sont des effets indésirables bien connus liés à l'utilisation de contraceptifs hormonaux (voir rubrique 4.8). La dépression peut être grave et constitue un facteur de risque bien connu de comportement suicidaire et de suicide. Il convient de conseiller aux femmes de contacter leur médecin en cas de changements d'humeur et de symptômes dépressifs, y compris peu de temps après le début du traitement.

Autres événements :

Les événements suivants ont été rapportés à la fois lors d'une grossesse et lors de l'utilisation de stéroïdes sexuels, mais l'imputabilité de ces manifestations à l'utilisation de progestatifs n'a pas été démontrée : ictère et/ou prurit lié à une cholestase ; formation de lithiase biliaire ; porphyrie ; lupus érythémateux disséminé ; syndrome hémolytique et urémique ; chorée de Sydenham ; herpès gestationnel ; perte d'audition liée à une otosclérose et angiœdème (héréditaire).

Examen / consultation médical(e)

Avant l'insertion ou la réinsertion de NEXPLANON, un interrogatoire médical complet (incluant les antécédents médicaux familiaux) doit être fait et une grossesse doit être exclue. La pression artérielle doit être mesurée et un examen physique doit être réalisé, avec recherche des contre-indications (voir rubrique 4.3.) et des mises en garde (voir rubrique 4.4.). Il est recommandé que la femme revienne pour un contrôle médical trois mois après l'insertion de NEXPLANON.

Au cours de ce contrôle, le professionnel de santé devra mesurer la pression artérielle et vérifier si la femme a des questions, des plaintes ou si des effets indésirables sont apparus. La fréquence et la nature des examens médicaux réguliers futurs doivent être adaptées à chaque femme, en fonction de l'avis médical. L'implant doit être palpé à chaque visite de contrôle. La patiente doit être informée de contacter son médecin dès que possible si elle ne sent plus son implant à la palpation à tout moment entre chaque visite de contrôle.

Les femmes seront informées que NEXPLANON ne protège pas du VIH (SIDA) ni des autres infections sexuellement transmissibles.

Diminution de l'efficacité avec des traitements concomitants

L'efficacité de NEXPLANON peut être réduite lors de l'utilisation de traitements concomitants qui diminuent la concentration plasmatique de l'étonogestrel (voir rubrique 4.5.).

Changements du profil de saignement vaginal

Pendant l'utilisation de NEXPLANON, il est probable que les femmes observent des changements de leur profil de saignement vaginal qui seront imprédictibles. Ceux-ci peuvent inclure l'apparition de saignements vaginaux irréguliers (absents, moins fréquents, plus fréquents ou continus) et des changements de l'intensité des saignements (réduits ou augmentés) ou de leur durée. Des aménorrhées ont été rapportées chez environ 1 femme sur 5 tandis que chez d'autres femmes (1 femme sur 5), il a été rapporté des saignements fréquents et/ou prolongés. Chez beaucoup de femmes, le profil de saignement observé au cours des trois premiers mois est généralement prédictif du futur profil de saignement.

Une information, des conseils et l'utilisation d'un calendrier des saignements peuvent améliorer l'adhésion de la femme à son profil de saignement. L'évaluation des saignements vaginaux doit être faite au cas par cas et peut inclure un examen visant à éliminer une pathologie gynécologique ou une grossesse.

Implant cassé ou plié *in situ*

Des cas d'implants cassés ou pliés qui peuvent être dus à des pressions extérieures exercées dans le bras des patientes ont été rapportés. Des cas de migration dans le bras d'un fragment d'implant cassé ont également été rapportés. Sur la base des données *in vitro*, lorsque l'implant est cassé ou plié, le taux de diffusion de l'étonogestrel peut être légèrement augmenté.

Il n'est pas attendu d'effet cliniquement significatif avec ce changement.

Cependant, lorsque l'implant est cassé, il doit être retiré, et il est important de l'enlever dans son intégralité. Se référer à la rubrique 4.2 concernant les procédures de retrait de l'implant (à la fois palpable ou non palpable).

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Note : Les informations concernant les médicaments prescrits en association avec NEXPLANON doivent être consultées afin d'identifier les interactions éventuelles.

Effets d'autres médicaments sur NEXPLANON

Des interactions peuvent se produire avec des médicaments inducteurs des enzymes microsomales, ce qui peut conduire à une augmentation de la clairance des hormones sexuelles et peut entraîner des hémorragies de privation et/ou un échec de l'effet contraceptif.

Conduite à tenir

L'induction enzymatique peut être observée après seulement quelques jours de traitement. L'induction enzymatique maximale est généralement observée en quelques semaines. Après l'arrêt du traitement, l'induction enzymatique peut perdurer pendant environ 4 semaines.

Les femmes traitées par des médicaments inducteurs des enzymes hépatiques ou des produits à base de plantes doivent être averties que l'efficacité de NEXPLANON peut être réduite. Le retrait de l'implant n'est pas nécessaire, mais il est conseillé aux femmes d'utiliser une méthode contraceptive non hormonale supplémentaire pendant la durée du traitement concomitant et pendant 28 jours après l'arrêt de celui-ci afin d'obtenir une protection maximale.

Les interactions suivantes ont été rapportées dans la littérature (principalement avec les contraceptifs combinés mais occasionnellement aussi avec les contraceptifs purement progestatifs, y compris NEXPLANON) :

Substances augmentant la clairance des contraceptifs hormonaux (diminution de l'efficacité des contraceptifs hormonaux par induction enzymatique), par ex :

Barbituriques, bosentan, carbamazépine, phénytoïne, primidone, rifampicine et traitements anti-VIH/VHC tels que l'éfavirenz, le bocéprévir, la névirapine et potentiellement aussi le felbamate, la griséofulvine, l'oxcarbazépine, le topiramate et les produits contenant du millepertuis (Hypericum perforatum).

Substances ayant des effets variables sur la clairance des contraceptifs hormonaux

Lors de l'administration concomitante avec des contraceptifs hormonaux, de nombreuses associations d'inhibiteurs de la protéase du VIH et d'inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse, y compris des associations avec des inhibiteurs du VHC, peuvent augmenter ou diminuer les concentrations plasmatiques des progestatifs, y compris l'étonogestrel. Dans certains cas, l'impact de ces modifications peut être cliniquement significatif.

Par conséquent, le résumé des caractéristiques du produit des traitements concomitants VIH/VHC doit être consulté afin d'identifier les interactions potentielles ainsi que toute recommandation s'y rapportant. En cas de doute, les femmes traitées par un inhibiteur de la protéase ou par un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse doivent utiliser une méthode contraceptive barrière supplémentaire.

Substances diminuant la clairance des contraceptifs hormonaux (inhibiteurs enzymatiques)

L'administration concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 (par ex. kétoconazole, itraconazole, clarithromycine) ou modérés (par ex. fluconazole, diltiazem, érythromycine) peut augmenter les concentrations sériques des progestatifs, y compris l'étonogestrel.

Effets de NEXPLANON sur d'autres médicaments

Les contraceptifs hormonaux peuvent influer sur le métabolisme de certaines autres substances actives. Par conséquent, les concentrations plasmatiques et tissulaires peuvent être soit augmentées (ex : ciclosporine), soit diminuées (ex : lamotrigine).

Tests biologiques

Les données obtenues avec les CO combinés ont montré que les stéroïdes contraceptifs peuvent influencer les résultats de certains tests biologiques, dont les paramètres biochimiques hépatiques, thyroïdiens, surrénaliens et rénaux, les taux sériques de protéines (porteuses), comme la globuline se liant aux corticostéroïdes (corticosteroid binding globulin) et les fractions lipidiques/lipoprotéiniques, les paramètres du métabolisme des hydrates de carbone et les paramètres de la coagulation et de la fibrinolyse. Les modifications restent généralement dans les valeurs normales. Il n'est pas établi si ceci s'applique aussi aux contraceptifs purement progestatifs.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

NEXPLANON n'est pas indiqué pendant la grossesse. Si une grossesse survient au cours de l'utilisation de NEXPLANON, l'implant doit être retiré. Les études chez l'animal ont montré que des doses très élevées de substances progestatives peuvent causer une masculinisation des fœtus féminins. De vastes études épidémiologiques n'ont mis en évidence ni d'augmentation du risque de malformations chez les enfants nés de femmes ayant utilisé des CO avant leur grossesse, ni d'effet tératogène lors de l'utilisation de CO par inadvertance au cours de la grossesse. Bien que cela soit probablement le cas pour tous les CO, il n'est pas démontré qu'il en soit de même pour NEXPLANON.

Les données de pharmacovigilance de différents médicaments contenant de l'étonogestrel et du désogestrel (l'étonogestrel est un métabolite du désogestrel) n'indiquent pas non plus de risque augmenté.

Allaitement

Des données cliniques indiquent que NEXPLANON ne modifie pas la production ou la qualité (concentrations en protéines, lactose ou lipides) du lait maternel. Cependant, de faibles quantités d'étonogestrel sont excrétées dans le lait maternel.

En se basant sur une ingestion moyenne quotidienne de lait de 150 ml/kg, la dose moyenne d'étonogestrel reçue par l'enfant est estimée à 27 ng/kg/jour après un mois. Ceci correspond approximativement à 2,2 % de la dose quotidienne maternelle moyenne ajustée au poids et approximativement à 0,2 % de la dose maternelle quotidienne estimée en valeur absolue. Par la suite, la concentration en étonogestrel dans le lait diminue avec le temps pendant la période d'allaitement.

Des données à long terme, limitées, sont disponibles chez 38 enfants, dont les mères ont commencé à utiliser l'implant entre la 4ème et la 8ème semaine après l'accouchement. Ils ont été allaités pendant une période moyenne de 14 mois et un suivi a été effectué jusqu'à l'âge de 36 mois. L'évaluation de la croissance, du développement physique et psychomoteur n'a montré aucune différence par rapport aux enfants allaités dont les mères avaient un DIU (n = 33). Néanmoins, le développement et la croissance de l'enfant devront être suivis avec précaution. En se basant sur les données disponibles, NEXPLANON peut être utilisé pendant l'allaitement.

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

Compte-tenu du profil pharmacodynamique, NEXPLANON n’a aucun effet ou qu’un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

Pendant l’utilisation de NEXPLANON, il est probable que les femmes observent des changements de leur profil de saignement vaginal qui seront imprédictibles. Ceux?ci peuvent inclure l’apparition de saignements vaginaux irréguliers (absents, moins fréquents, plus fréquents ou continus) et des changements de l’intensité des saignements (réduits ou augmentés) ou de leur durée. Des aménorrhées ont été rapportées chez environ 1 femme sur 5 tandis que chez d’autres femmes (1 femme sur 5), il a été rapporté des saignements fréquents et/ou prolongés. Occasionnellement, des saignements abondants ont été rapportés. Lors des essais cliniques, les changements du profil de saignement ont été la raison la plus fréquente d’arrêt du traitement (environ 11 %). Chez beaucoup de femmes, le profil de saignement observé au cours des trois premiers mois est généralement prédictif du futur profil de saignement.

Les effets indésirables rapportés au cours des essais cliniques et possiblement liés à l’utilisation de NEXPLANON ont été listés dans le tableau ci-dessous :

Classe de systèmes d’organes	**Réactions indésirables en terme MedDRA[1]**		
	Très fréquent (?1/10)	**Fréquent (?1/100 à 1/10)**	**Peu fréquent (?1/1000 à 1/100)**
Infections et infestations	Infection vaginale		Pharyngite, rhinite, infection des voies urinaires
Affections du système immunitaire			Hypersensibilité
Affections du métabolisme et de la nutrition		Augmentation de l’appétit	
Affections psychiatriques		Instabilité émotionnelle, humeur dépressive, nervosité, diminution de la libido	Anxiété, insomnie
Affections du système nerveux	Céphalées	Etourdissements	Migraine, somnolence
Affections vasculaires		Bouffées de chaleur	
Affections gastro? intestinales		Douleur abdominale, nausée, flatulences	Vomissements, constipation, diarrhée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Acné	Alopécie	Hypertrichose, rash, prurit

Classe de systèmes d'organes	Réactions indésirables en terme MedDRA[1]		
	Très fréquent (?1/10)	**Fréquent (?1/100 à 1/10)**	**Peu fréquent (?1/1000 à 1/100)**
Affections musculo?squelettiques et systémiques			Dorsalgies, arthralgies, myalgies, douleurs musculo-squelettiques
Affections du rein et des voies urinaires			Dysurie
Affections des organes de reproduction et du sein	Tensions mammaires, mastodynie, règles irrégulières	Dysménorrhée, kyste ovarien	Pertes vaginales, gêne vulvovaginale, galactorrhée, augmentation du volume des seins, prurit génital
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Douleur au site d'insertion, réaction au site d'insertion, fatigue, symptômes pseudo?grippaux, douleur	Pyrexie, œdème
Investigations	Prise de poids	Perte de poids	

1 les termes MedDRA (version 10.1) les plus appropriés pour décrire certaines réactions indésirables ont été repris. Les synonymes et les conditions apparentées ne sont pas mentionnés mais doivent aussi être pris en compte.

Au cours de la surveillance post-commercialisation, une augmentation de la pression artérielle cliniquement significative a été observée dans de rares cas. De plus, une hypertension intracrânienne idiopathique a été rapportée. Des cas de séborrhée ont aussi été rapportés. Des réactions anaphylactiques, une urticaire, un angio-œdème, une aggravation d'un angio?œdème et/ou une aggravation d'un œdème angioneurotique héréditaire peuvent survenir.

Les effets indésirables suivants ont été rapportés en lien avec les procédures d'insertion ou de retrait de l'implant :

L'insertion ou le retrait de l'implant peuvent entraîner des ecchymoses, incluant un hématome dans certains cas, une légère irritation locale, des douleurs ou des démangeaisons.

L'insertion de l'implant peut entrainer des réactions vasovagales (telles que de l'hypotension, sensations vertigineuses, ou syncope).

Une fibrose au site d'insertion peut se produire, une cicatrice peut se former ou un abcès peut se développer. Des paresthésies ou des sensations pseudo?paresthésiques peuvent survenir. Une expulsion ou une migration de l'implant y compris, rarement, dans la paroi thoracique, ont été rapportées. Dans de rares cas, des implants ont été trouvés dans le système vasculaire y compris l'artère pulmonaire.

Dans certains cas d'implants trouvés dans l'artère pulmonaire, une douleur thoracique et/ou des troubles respiratoires (tels que dyspnée, toux, hémoptysie) ont été rapportées ; d'autres cas ont été rapportés comme asymptomatiques (voir rubrique 4.4.). Si les instructions ne sont pas

suivies (voir rubrique 4.2.), des insertions incorrectes, des difficultés de localisation et de retrait de l'implant peuvent se produire. Une intervention chirurgicale peut être nécessaire pour le retrait de l'implant.

Dans de rare cas, des grossesses extra-utérines ont été rapportées (voir rubrique 4.4.).

Chez les femmes utilisant des contraceptifs (oraux combinés), un certain nombre d'effets indésirables (graves) ont été rapportés. Ils comprennent : des accidents thromboemboliques veineux, des accidents thromboemboliques artériels, des tumeurs hormono?dépendantes (ex : tumeurs hépatiques, cancer du sein) et des chloasmas, plusieurs d'entre eux sont détaillés dans la rubrique 4.4.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : https://signalement.social-sante.gouv.fr/.

4.9. Surdosage

Un implant doit toujours être retiré avant d'en insérer un nouveau. Aucune donnée n'est disponible sur un surdosage avec l'étonogestrel. Il n'a pas été rapporté d'effet délétère grave lié à un surdosage avec les contraceptifs en général.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Contraceptif hormonal à usage systémique, progestatifs, code ATC : G03AC08.

Mécanisme d'action

L'implant NEXPLANON est un implant non biodégradable, radio-opaque, contenant de l'étonogestrel destiné à un usage sous-cutané, préchargé dans un applicateur stérile, jetable. L'étonogestrel est le métabolite biologiquement actif du désogestrel, un progestatif largement utilisé dans les CO. Sa structure est dérivée de la 19?nortestostérone et il se lie avec une haute affinité aux récepteurs de la progestérone dans les organes cibles. L'effet contraceptif de l'étonogestrel est principalement dû à une inhibition de l'ovulation. Il n'a pas été observé d'ovulation durant les deux premières années d'utilisation de l'implant et rarement durant la troisième année. En plus de l'inhibition de l'ovulation, l'étonogestrel entraîne aussi des modifications de la glaire cervicale, qui gênent le passage des spermatozoïdes.

Efficacité et sécurité clinique

Les essais cliniques ont été conduits chez des femmes entre 18 et 40 ans. Bien qu'aucune comparaison directe n'ait été faite, l'efficacité contraceptive est au moins comparable à celle des CO combinés. Lors des études cliniques, aucune grossesse n'a été observé pour les 35 057 cycles d'exposition ; l'indice de Pearl étudié est de 0,00 (intervalle de confiance à 95 % : 0,00 – 0,14). Cependant, il faut savoir qu'en pratique aucune méthode ne peut être considérée comme efficace à 100 %. Ce taux élevé d'efficacité contraceptive est obtenu, entre autres, parce que

l'action contraceptive de NEXPLANON est indépendante de l'observance d'un traitement par la femme elle-même. L'action contraceptive de l'étonogestrel est réversible, ce qui se manifeste par un retour rapide à un cycle menstruel normal après le retrait de l'implant. Bien que l'étonogestrel inhibe l'ovulation, l'activité ovarienne n'est pas complètement supprimée. Les concentrations moyennes en estradiol restent supérieures au taux observé en phase folliculaire précoce. Dans une étude sur 2 ans, au cours de laquelle la densité minérale osseuse de 44 utilisatrices a été comparée à celle d'un groupe témoin de 29 femmes utilisant un DIU, aucun effet indésirable relatif à la masse osseuse n'a été observé. Aucun effet cliniquement significatif sur le métabolisme des lipides n'a été observé. L'utilisation de contraceptifs contenant un progestatif peut avoir un effet sur la résistance à l'insuline et la tolérance au glucose. Des essais cliniques additionnels ont indiqué que les utilisatrices de NEXPLANON auraient souvent des menstruations moins douloureuses (dysménorrhées).

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après l'insertion de l'implant, l'étonogestrel est rapidement absorbé dans la circulation. Les concentrations permettant l'inhibition de l'ovulation sont atteintes en 1 jour. Les concentrations sériques maximales (entre 472 et 1270 pg/ml) sont atteintes en 1 à 13 jours. Le taux de libération de l'implant diminue avec le temps.

En conséquence, les concentrations sériques diminuent rapidement au cours des premiers mois. A la fin de la première année, une concentration moyenne d'approximativement 200 pg/ml (entre 150?261 pg/ml) est observée, celle-ci diminue lentement jusqu'à 156 pg/ml (entre 111?202 pg/ml) à la fin de la troisième année. Les variations observées dans les concentrations sériques peuvent être, en partie, attribuées aux différences de poids corporel.

Distribution

L'étonogestrel est lié à 95,5?99 % aux protéines sériques, principalement à l'albumine et avec une importance moindre à la protéine porteuse des stéroïdes sexuels (SHBG). Le volume central de distribution et le volume total de distribution sont respectivement de 27 L et de 220 L, et ils ne se modifient quasiment pas au cours de l'utilisation de NEXPLANON.

Biotransformation

L'étonogestrel subit une hydroxylation et une réduction. Les métabolites sont conjugués aux sulphates et aux glucuronides. Des études sur l'animal montrent que la circulation entérohépatique ne contribue probablement pas à l'activité progestative de l'étonogestrel.

Élimination

Après une administration intraveineuse d'étonogestrel, la demi?vie d'élimination moyenne est approximativement de 25 heures et la clairance sérique est approximativement de 7,5 L/heure. La clairance et la demi?vie d'élimination restent constantes pendant la période de traitement. L'excrétion de l'étonogestrel et de ses métabolites, sous forme de stéroïdes libres ou sous forme conjuguée, est urinaire ou fécale (avec un ratio de 1,5/1). Après insertion chez une femme qui allaite, l'étonogestrel est excrété dans le lait maternel avec un ratio lait/sérum de 0,44/0,50 au cours des quatre premiers mois. Chez la femme qui allaite, la dose moyenne d'étonogestrel ingérée par l'enfant est d'environ 0,2 % de la dose maternelle quotidienne estimée en valeur absolue (2,2 % lorsque les valeurs sont normalisées par kg de poids corporel). Les concentrations diminuent de façon progressive et statistiquement significative au cours du

temps.

5.3. Données de sécurité préclinique

Les études de toxicologie n'ont pas révélé d'effets autres que ceux qui peuvent être expliqués par les propriétés hormonales de l'étonogestrel, sans tenir compte de la voie d'administration.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Implant

Noyau :

- copolymère éthylène / acétate de vinyle (28 % d'acétate de vinyle, 43 mg)
- sulphate de baryum (15 mg)
- stéarate de magnésium (0,1 mg).

Enveloppe :

Copolymère éthylène / acétate de vinyle (15 % d'acétate de vinyle, 15 mg).

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

5 ans.

NEXPLANON ne doit pas être inséré après la date de péremption mentionnée sur le conditionnement extérieur.

6.4. Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de conditions particulières de conservation.

A conserver dans le conditionnement primaire d'origine.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

La plaquette thermoformée contient un implant (4 cm de long et 2 mm de diamètre) qui est préchargé dans l'aiguille en acier inoxydable d'un applicateur stérile, prêt à l'emploi, jetable. L'applicateur contenant l'implant est conditionné sous plaquette thermoformée en polyéthylène téréphtalate glycol (PETG) transparent scellée avec un opercule en polyéthylène haute densité (PEHD). Le contenu de la plaquette thermoformée est stérile à moins que le conditionnement soit endommagé ou ouvert.

Boîte de 1 ou de 5 implants.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Voir rubrique 4.2.

L’applicateur est à usage unique.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

ORGANON FRANCE
176 RUE MONTMARTRE
75002 PARIS

8. NUMERO(S) D’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- 34009 351 544 3 9 : 1 implant préchargé dans l’aiguille (acier inoxydable) d’un applicateur (acrylonitrile butadiène styrène) sous plaquette thermoformée (polyéthylène téréphtalate glycol). Boîte de 1 implant.

- 34009 587 005 9 0 : 1 implant préchargé dans l’aiguille (acier inoxydable) d’un applicateur (acrylonitrile butadiène styrène) sous plaquette thermoformée (polyéthylène téréphtalate glycol). Boîte de 5 implants

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L’AUTORISATION

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.