

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**Avis****16 septembre 2015****NEXPLANON 68 mg, implant pour usage sous-cutané**

B/1 implant préchargé dans l'aiguille (acier inoxydable) d'un applicateur (acrylonitrile butadiène styrène) sous plaquette thermoformée (PETG) (CIP : 34009 351 544 3 9)

Laboratoire MSD FRANCE

DCI	Etonogestrel
Code ATC (2015)	G03AC08 (contraceptifs hormonaux à usage systémique)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indication concernée	« Contraception. La sécurité et l'efficacité ont été établies chez les femmes entre 18 et 40 ans. »

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	25/05/1999 (procédure de reconnaissance mutuelle) ; Rectificatif d'AMM 13/04/2015 Suivi particulier de pharmacovigilance/PGR
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classement ATC	G Système génito-urinaire et hormones sexuelles 03 Hormones sexuelles et modulateurs de la fonction génitale G03A Contraceptifs hormonaux à usage systémique G03AC Progestatifs G03AC08 Etonogestrel

02 CONTEXTE

Examen de la spécialité réinscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 23/09/2010 (JO du 22/12/2010).

Dans son dernier avis de renouvellement du 28 avril 2010, la Commission a considéré que le SMR de NEXPLANON (ex IMPLANON) restait important dans l'indication de l'AMM.

Pour rappel, les modifications apportées à l'implant (IMPLANON devenant NEXPLANON) ont permis d'ajouter au dispositif :

- un système de « guide » afin de faciliter la pose en sous-cutanée et d'éviter une pose trop profonde,
- du sulfate de baryum pour rendre l'implant radio-opaque.

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« Contraception.

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

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Parmi les données soumises, le laboratoire a fourni des nouvelles données cliniques d'efficacité^{1,2,3,4}. Seules ont été prises en compte celles pertinentes, en rapport avec l'indication et réalisées aux posologies recommandées.

L'étude de Mommers E. *et al* avait comme objectif de décrire l'efficacité, la tolérance, les caractéristiques du retrait et la visibilité radiographique de NEXPLANON. Il s'agit d'une étude longitudinale prospective non-comparative conduite en Australie, Allemagne, France, Royaume Uni, Norvège et Suède. Au total, 23 cliniciens formés au préalable à l'insertion de NEXPLANON ont participé à l'étude. Les femmes âgées de 18-40 ans avec un IMC ≥ 18 et ≤ 35 kg/m² et un cycle menstruel régulier de 24 à 35 jours pouvaient être incluses. Au total, 301 femmes âgées en moyenne de 28,2 ans (+/-6,7 ans) et avec un IMC moyen de 23,8 (+/- 3,7 kg/m²) ont été incluses.

Aucune grossesse n'est survenue pendant la période où l'implant était en place ni dans les 14 jours suivant le retrait. Toutefois 145/301 (48%) des femmes ont arrêté le traitement avant les 3 ans de suivi (19 % pendant la 1ere année et 38% pendant la deuxième) voir section 04.2 Tolérance ci-après.

Modalités d'insertion

Les résultats concernant l'insertion de l'implant dans cette étude ont été renseignés dans la publication de Mansour D *et al*. Au total, après 12 insertions, les investigateurs étaient satisfaits (30,4%) ou très satisfaits (69,6%) de l'applicateur.

Au total, 98 % des insertions étaient considérées comme faciles. Des difficultés à piquer la peau ou faire glisser l'aiguille ont été rapportées pour respectivement 14 (4,7%) et 27 (9%) des insertions.

Globalement, le temps moyen d'insertion était (\pm écart-type = $\pm 29,3$) secondes.

Dans 2 cas, des expulsions partielles ont été rapportées immédiatement après l'insertion. L'inspection des applicateurs suggérait que, contrairement aux indications données, les investigateurs n'avaient pas inséré l'aiguille sur toute sa longueur.

Modalités de retrait

L'implant était palpable avant le retrait chez les 293 femmes pour lesquelles la donnée a été disponible.

Globalement, le temps de retrait médian était de 78 secondes avec un intervalle allant de 8 à 730 secondes. Le temps nécessaire pour le retrait a été supérieur à 10 minutes dans 4 cas.

Il n'y a pas eu de complication liée au retrait chez 280 des 296 femmes évaluables soit 94,6%.

¹Mommers E, Blum G-F, Gent TG, et al. NEXPLANON, a radiopaque etonogestrel implant in combination with a next-generation applicator: 3-year results of a noncomparative multicenter trial. *Am J Obstet Gynecol* 2012;207:388.e1-6.

²Mansour D, Mommers E, Teede H, Sollie-Eriksen B, Graesslin O, Ahrendt HJ, Gemzell-Danielsson K. Clinician satisfaction and insertion characteristics of a new applicator to insert radiopaque Implanon: an open-label, noncontrolled, multicenter trial. *Contraception* 2010;82:243-9.

³Vickery Z, Madden T, Zhao Q, Secura GM, Allsworth JE, Peipert JF. Weight change at 12 months in users of three progestin-only contraceptive methods. *Contraception* 2013;88:503-8.

⁴Martin C, Tanguy M, Aspee F, Fanello S. [Tolerance of the contraceptive implant by prescription context (postabortion or not): Prospective study on 127 consultants]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2010;39:632-6.

La complication rapportée le plus fréquemment au moment du retrait était la présence de fibrose autour de l'implant chez 13 femmes (4,4%). Chez 6 de ces 13 femmes, cette fibrose a été rapportée comme un événement indésirable.

Visibilité de l'implant :

Une radiographie a été réalisée chez 63 femmes après l'insertion de NEXPLANON et chez 54 femmes avant le retrait.

Pour une de ces 63 femmes, la radiographie a été réalisée après l'insertion car l'implant n'était pas palpable mais aucune radiographie supplémentaire n'a été nécessaire au moment du retrait de l'implant pour cette raison.

Tolérance

Au total, 106/301 (35%) femmes ont arrêté le traitement suite à la survenue d'un événement indésirable (EI). Dans la plupart des cas, il s'est agi d'irrégularités de saignement (58/301 ; 19,3%), de prise de poids (14/301 ; 4,7%), d'acné (12/301 ; 4,0%) et d'altérations de l'humeur (10/301 ; 3,3%).

Au total, 272 (90,4%) femmes ont eu au moins un événement indésirable. Les événements indésirables les plus fréquemment rapportés ont été : des hémorragies vaginales (85/301 ; 28,2%), des maux de tête (56/301 ; 18,6%), des métrorragies (53/301 ; 17,6%), de l'acné (39/301 ; 13%) et une prise de poids (35/301 ; 11,6%).

Il y a eu un total de 18 événements indésirables graves rapportés chez 16 (5,3%) femmes. Aucun n'a été considéré comme relié au traitement par les investigateurs. Pour 15 (5%) femmes, les événements indésirables ont été considérés par les investigateurs comme reliés à l'applicateur. Ils étaient tous d'intensité légère.

Il n'y avait pas de réaction au site d'insertion pour 275 des 301 femmes (91,4%). Pour les autres femmes, ont été rapportées :

- une rougeur (n=12 ; 4%),
- un hématome (n=10 ; 3,3%),
- un gonflement (n=4 ; 1,3%)
- une douleur (n=2 ; 0,7%).

Discussion

Dans cette étude, NEXPLANON n'a pas été associé à des problèmes d'insertion ou de retrait pour la grande majorité des femmes incluses. A noter cependant que la représentativité de l'échantillon des médecins inclus dans cette étude n'est pas assurée du fait de leur faible effectif. Egalement, la transposabilité de ces résultats à une population de médecins non formés au préalable à l'utilisation de NEXPLANON n'est pas assurée.

Ces données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions précédentes de la Commission.

04.2 Tolérance

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 1er septembre 2009 au 1er juin 2014).

L'exposition totale à NEXPLANON sur la période du 1^{er} septembre 2009 au 1^{er} juin 2014 est de 8 432 403 femmes-années.

Le tableau ci-dessous montre les 5 classes système-organe MedDRA (SOC) regroupant le plus grand nombre de notifications.

Classe Système-Organe (SOC)	EIG	EI non graves	Nombre total d'EI
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	380	6 791	7 171
Affections des organes de reproduction et du sein	96	1 723	1 819
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	105	725	830
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	109	601	710
Affections gravidiques, puerpérales et périnatales	246	311	557

La SOC la plus fréquemment rapportée a été : troubles généraux et anomalies au site d'administration, avec un total de 7 171 cas comportant 14 256 événements et représentant 67 % de tous les cas reçus. Dans cette classe, les trois événements les plus fréquemment rapportés ont été : rupture de l'implant (993 événements), problème de localisation de l'implant (504) et de torsion de l'implant (418).

Etant donné que l'implant a été modifié en 2010 (IMPLANON devenant NEXPLANON) afin de réduire les événements indésirables lors de l'insertion et de faciliter l'extraction en cas de migration de l'implant, le recul est insuffisant pour évaluer la fréquence de ces événements à l'heure actuelle.

A noter qu'au cours de la période de ce PSUR, 596 cas (592 issus de la notification spontanée et 4 issus d'études non interventionnelles) de grossesse sous NEXPLANON ont été déclarées par des professionnels de santé.

L'issue de l'ensemble de ces grossesses a été détaillée dans le tableau ci-dessous. A noter que l'issue de la plupart de grossesses est inconnue.

Issue de la grossesse	Nombre de cas (%)
Avortement (non classé ailleurs)	15 (2,5)
Avortement provoqué	80 (13,4)
Avortement spontané	86 (14,4)
Grossesse extra-utérine traitée	16 (2,7)
Mort fœtale	1 (0,2)
Nouveau-né vivant	69 (11,6)
Issue inconnue	329 (55,2)
Nombre total de notifications	596 (100)

► Depuis la dernière évaluation par la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées notamment dans les rubriques suivantes :

- effets indésirables,
- mises et garde et précautions d'emploi,
- contre-indications.

Cf Annexe 1

► Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour cette spécialité.

04.3 Données de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel Printemps 2015), NEXPLANON a fait l'objet de 236 971 prescriptions.

NEXPLANON est majoritairement prescrit dans la prise en charge d'une contraception (85.9%).

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur la contraception chez la femme et ses modalités de prise en charge ont également été prises en compte^{5,6,7,8,9}.

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 28/04/2010 la place de NEXPLANON dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

⁵HAS – Juillet 2013 - Mise à jour Janvier 2015 - Fiches mémo. Contraception chez la femme adulte en âge de procréer (hors post-partum et hors post-IVG). http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-02/1e_maj_contraceptionadulte-procreer-060215.pdf.

⁶HAS – Juillet 2013 - Mise à jour Janvier 2015 - Fiches mémo. Contraception chez la femme en post-partum. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-02/1e_maj-contraception-post-partum-060215.pdf

⁷HAS – Juillet 2013 - Mise à jour Janvier 2015 - Fiches mémo. Contraception chez la femme après une interruption volontaire de grossesse (IVG) (post-IVG). http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-02/1e_maj_contraception-post-ivg-060215.pdf

⁸NICE. 2005 –Mise à jour 2014. Long-acting reversible contraception (update). <http://www.nice.org.uk/guidance/cg30/chapter/recommendations#progestogenonly-subdermal-implants>

⁹Division of Reproductive Health, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion. U.S. selected practice recommendations for contraceptive use, 2013: adapted from the World Health Organization selected practice recommendations for contraceptive use, 2nd edition. MMWR Recomm Rep. 2013 Jun;62.1-60.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 28 avril 2010 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

- ▶ L'accès à une contraception sûre, efficace et adaptée pour toutes les femmes qui décident d'y avoir recours est une priorité de santé publique.
- ▶ La spécialité entre dans le cadre de la prévention des grossesses non désirées.
- ▶ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▶ Il existe des alternatives.
- ▶ Il s'agit d'un traitement de seconde intention chez les femmes présentant une contre-indication ou une intolérance aux contraceptifs estroprogestatifs et aux dispositifs intra-utérins ou chez les femmes présentant des problèmes d'observance.

▶ *Intérêt de santé publique*

En France, une grossesse sur trois serait non désirée¹⁰ et on estime à 230 000 le nombre d'interruptions volontaires de grossesse (IVG) pratiquées en 2013¹¹. Leur nombre est relativement stable depuis 2006. Bien qu'une tendance à la hausse du nombre des IVG ait été observée en 2013, elle a été suivie d'une tendance à la baisse en 2014.

Sur cette base et compte tenu des conséquences psychologiques et du retentissement social associé, le fardeau de santé publique induit par les grossesses non désirées et les IVG peut être considéré comme **important**. Toutefois, dans la sous-population éligible à une contraception par NEXPLANON restreinte à la seconde intention (femmes ayant une contre-indication ou une intolérance aux contraceptifs estro-progestatifs ou aux dispositifs intra-utérins ou chez les femmes présentant des problèmes d'observance), le fardeau est modéré.

Assurer un accès à une contraception adaptée, dont la contraception d'urgence, pour toutes les femmes qui décident d'y avoir recours et réduire la fréquence des IVG (notamment chez les femmes jeunes) constitue un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre de priorités établies (objectif 97 de la Loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique).

Malgré l'usage répandu des méthodes contraceptives médicalisées¹³, il persiste un besoin de santé publique compte tenu du nombre important d'IVG pratiquées ces dernières années, y compris chez les mineures et les 18-19 ans¹¹. La réponse à ce besoin passe avant tout par une meilleure information sur les méthodes de contraception disponibles, sur leur utilisation et leur efficacité, afin d'adapter au mieux la contraception aux besoins des femmes et des couples. Toutefois, NEXPLANON, en contribuant à la diversité des méthodes contraceptives disponibles et notamment des méthodes de longue durée d'action, apporte une réponse supplémentaire au besoin de santé publique identifié.

Compte tenu de l'efficacité clairement établie de NEXPLANON y compris en pratique courante¹² (efficacité indépendante d'une utilisation correcte ou de l'observance) ; et du fait que moins de 2% des grossesses conduisant à une IVG ont été rapportées en 2007 chez les femmes sous contraceptifs de longue durée d'action (versus 61.5% chez les femmes utilisant une méthode dont

¹⁰ Bajos N, Leridon H, Goulard H, Oustry P, Job-Spira N; COCON Group. Contraception: from accessibility to efficiency. Hum Reprod. 2003;18:994-9.

¹¹ Vilain A., 2015, « Les interruptions volontaires de grossesse en 2013 », Études et Résultats, DREES, n° 924, juillet.

¹² Trussel J. Contraceptive failure in the United States. Contraception. 2011 May ; 83(5): 397-404.

l'efficacité est dépendante de leur utilisation)^{13,14} ; l'impact de NEXPLANON en termes de grossesses non intentionnelles évitées est important dans la sous population de femmes concernées par la seconde intention. Toutefois, son impact dans la population des femmes sous contraceptifs en France reste faible compte tenu de son utilisation limitée, notamment chez les plus jeunes. En effet, NEXPLANON représente environ 5% de l'ensemble des contraceptifs utilisés^{15,16}. Selon les données de délivrance de 2012, issues de l'échantillon généraliste des bénéficiaires de l'assurance maladie¹⁶, l'implant est préférentiellement prescrit à une population particulière de femmes, notamment des femmes ayant plus souvent des antécédents d'IVG (18,3% versus 8,7%), étant plus fréquemment bénéficiaires de la CMU complémentaire (22,5% versus 11,6%) et prises en charge dans un contexte hospitalier (37,7% versus 18,6%) par rapport à la population de femmes sous autres contraceptifs ainsi que des femmes plus jeunes (moyenne 32,4 ans) par rapport à la population de femmes sous DIU (moyenne 39,5 ans).

Par ailleurs, si les difficultés d'insertion rencontrées précédemment avec IMPLANON semblent réduites grâce au nouvel applicateur, les taux de retraits anticipés en pratique courante dus aux événements indésirables rapportés (aménorrhée, métrorragie, prise de poids et troubles de l'humeur) restent élevés (près de 20% des cas avant un an^{17,1}).

En conséquence, en l'état actuel, bien que NEXPLANON présente un intérêt de santé publique rendu modéré chez les femmes en seconde intention, son intérêt de santé publique reste **faible dans l'ensemble de la population des femmes sous contraceptifs en France compte tenu de son usage limité**. Les changements de pratiques contraceptives récemment observées depuis 2013 (baisse du recours aux contraceptifs oraux combinés au profit des alternatives contraceptives disponibles^{15,18}) pourraient conduire à une utilisation croissante de NEXPLANON et contribuer à renforcer son impact en santé publique.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par NEXPLANON reste important dans l'indication de l'AMM.

06 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication de l'AMM.

► Taux de remboursement proposé : 65 %

► Conditionnements

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

¹³ Moreau C, Trussell J, Desfreres J, Bajos N. Patterns of contraceptive use before and after an abortion: results from a nationally representative survey of women undergoing an abortion in France. *Contraception*. 2010 Oct;82(4):337-44.

¹⁴ Moreau C, Desfrères J, Bajos N, « Circonstances des échecs et prescription contraceptive post-IVG : analyse des trajectoires contraceptives autour de l'IVG. », *Revue française des affaires sociales* 1/2011 (n° 1) , p. 148-161

¹⁵ Bajos N., Rouzaud-Cornabas M., Panjo H., Bohet A., Moreau C. et l'équipe FECOND, 2014, « La crise de la pilule en France : vers un nouveau modèle contraceptif ? », *Population et Sociétés* n° 511, INED, mai.

¹⁶ Utilisation en pratique courante de NEXPLANON et des autres méthodes contraceptives en France. Une analyse des données de l'EGB. Rapport du 6 mars 2015. (étude non publiée fournie par le laboratoire).

¹⁷ Martin C, Tanguy M, Aspeepe F, Fanello S. Evaluation de la tolérance de l'implant contraceptif selon le contexte de prescription (post-IVG ou non) : étude prospective chez 127 patientes. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2010 : 39, 632-636.

¹⁸ Evolution de l'utilisation en France des contraceptifs oraux combinés (COC) et autres contraceptifs de janvier 2013 à avril 2014. Rapport 23 juin 2014 . Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé . Disponible sur <http://ansm.sante.fr/S-informer/Presse-Communiqués-Points-presse/Evolution-recente-de-l-utilisation-en-France-des-contraceptifs-oraux-combinés-COC-et-autres-contraceptifs-Communiqué> . Consulté le 19/08/2015.

Annexe 1. Principales modifications du RCP survenues depuis le dernier renouvellement d'inscription

Chapitre	RCP NEXPLANON® (20/09/2010)	RCP NEXPLANON® (13/04/2015)
4.3. Contre-indications	<ul style="list-style-type: none"> • Accident thromboembolique veineux évolutif. • Tumeurs malignes, connues ou suspectées, sensibles aux stéroïdes sexuels. • 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 de NEXPLANON. 	<ul style="list-style-type: none"> • 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	<p>4.4.1.-Mises en garde</p> <p>En présence de l'une des conditions ou de l'un des facteurs de risque mentionnés ci-dessous, la balance bénéfique/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 son médecin. Le médecin doit alors décider de l'arrêt éventuel de l'utilisation de NEXPLANON.</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 de 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. • En cas de troubles hépatiques aigus ou chroniques, la femme doit être adressée à un spécialiste pour examen et conseils. • Des études épidémiologiques ont associé l'utilisation des CO combinés à une augmentation de l'incidence d'accidents thromboemboliques veineux (maladie thromboembolique-veineuse, thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire). Bien que la pertinence clinique de ce résultat pour l'étonogestrel (le métabolite actif du 	<p>En présence de l'une des conditions ou de l'un des facteurs de risque mentionnés ci-dessous, la balance bénéfique/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.</p> <p>Cancer du sein :</p> <p>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 de 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.</p> <p>Troubles hépatiques :</p> <p>En cas de troubles hépatiques aigus ou chroniques, la femme doit être adressée à un spécialiste pour examen et conseils.</p> <p>Evénements thrombotiques et vasculaires :</p> <p>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</p>

Chapitre	RCP NEXPLANON ® (20/09/2010)	RCP NEXPLANON ® (13/04/2015)
	<p>désogestrel) utilisé comme contraceptif en l'absence d'un composant estrogénique ne soit pas connue, l'implant doit être retiré en cas de thrombose. Le retrait de l'implant doit aussi être considéré en cas d'immobilisation à long terme liée à une intervention chirurgicale ou à une maladie. Bien que NEXPLANON soit un contraceptif purement progestatif, il est recommandé d'évaluer les facteurs de risque connus pour augmenter le risque d'accidents thromboemboliques veineux et artériels. Les femmes ayant des antécédents d'accidents thromboemboliques doivent être averties de la possibilité d'une récurrence.</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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. • 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. • 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. • 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 3^{ème} année d'utilisation est limitée. Il ne peut donc être exclu que l'effet contraceptif chez ces femmes au cours de la 3^{ème} année d'utilisation puisse être inférieur à celui observé chez les femmes de poids normal. Les médecins doivent donc envisager de remplacer plus tôt l'implant chez les femmes en surpoids. <p>• Une expulsion peut survenir en particulier si l'implant n'a pas été inséré conformément aux instructions données dans la rubrique 4.2.3 « Comment insérer NEXPLANON », ou à la suite d'une réaction inflammatoire locale.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dans de rares cas, pour la plupart liés à une insertion trop profonde (voir rubrique 4.2.3 « Comment insérer NEXPLANON ») et/ou à des pressions extérieures (ex: 	<p>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.</p> <p>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 récurrence. 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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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 3^{ème} année d'utilisation est limitée. Il ne peut donc être exclu que l'effet contraceptif chez ces femmes au cours de la 3^{ème} 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.</p> <p>Complications d'insertion : Dans de rares cas, pour la plupart liés à une insertion trop profonde (voir rubrique 4.2 « Comment insérer NEXPLANON ») et/ou à des pressions extérieures (ex: manipulation de l'implant ou sports de contact), l'implant peut migrer de son site d'insertion. Dans ces</p>

Chapitre	RCP NEXPLANON® (20/09/2010)	RCP NEXPLANON® (13/04/2015)
	<p>manipulation de l'implant ou sports de contact), l'implant peut migrer de son site d'insertion. Dans ces cas, la localisation de l'implant peut être rendue plus difficile et le retrait peut nécessiter une incision plus large (voir rubrique 4.2.4 « Comment retirer NEXPLANON »). 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.</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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. • 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 systematiquement 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. • 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 angioedème (héréditaire). 	<p>cas, la localisation de l'implant peut être rendue plus difficile et le retrait peut nécessiter une incision plus large (voir rubrique 4.2 « Comment retirer NEXPLANON»). 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.</p> <p>Une expulsion peut survenir en particulier si l'implant n'a pas été inséré conformément aux instructions données dans la rubrique 4.2.3 «Comment insérer NEXPLANON», ou à la suite d'une réaction inflammatoire locale.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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 angioedème (héréditaire).</p>
<p>4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi (suite)</p>	<p>4.4.2. Examen / consultation médical(e)</p> <p>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 4.4.1). Il est recommandé que la femme revienne pour un contrôle médical trois mois après l'insertion de NEXPLANON. Au cours de ce contrôle, la pression artérielle doit être mesurée et un interrogatoire sur les questions, les plaintes ou l'apparition d'effets indésirables devra être effectué. La fréquence et la nature des examens médicaux réguliers futurs doivent être adaptées à chaque femme, en fonction de l'avis médical.</p> <p>Les femmes seront informées que NEXPLANON ne protège pas du VIH (SIDA) et des autres infections sexuellement transmissibles.</p>	<p>Examen / consultation médical(e)</p> <p>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.</p> <p>Les femmes seront informées que NEXPLANON ne protège pas du VIH (SIDA) ni des autres infections sexuellement transmissibles.</p>

Chapitre	RCP NEXPLANON® (20/09/2010)	RCP NEXPLANON® (13/04/2015)
	<p>4.4.3. Diminution de l'efficacité L'efficacité de NEXPLANON peut être réduite en cas de traitement concomitant (voir rubrique 4.5.1 « Interactions »).</p> <p>4.4.4. 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 ou 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.</p> <p>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.</p>	<p>Diminution de l'efficacité L'efficacité de NEXPLANON peut être réduite en cas de traitement concomitant (voir rubrique 4.5).</p> <p>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.</p> <p>Implant cassé ou plié <i>in situ</i> Des cas d'implants cassés ou pliés dans le bras des patientes ont été rapportés. Sur la base des données <i>in vitro</i>, 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. Lorsque l'implant est retiré, il est important de l'enlever dans son intégralité (voir rubrique 4.2 « Comment retirer NEXPLANON »).</p>
<p>4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions</p>	<p>Note : Les informations concernant la prescription des médicaments associés doivent être consultées afin d'identifier les interactions éventuelles.</p> <p><u>Influence des autres médicaments sur NEXPLANON</u></p> <p>Les interactions entre les contraceptifs hormonaux et les autres médicaments peuvent conduire à des hémorragies de privation et/ou à un échec de l'effet contraceptif. Les interactions suivantes ont été rapportées dans la littérature (principalement avec les contraceptifs combinés mais occasionnellement aussi avec les contraceptifs purement progestatifs).</p> <p><i>Métabolisme hépatique</i></p> <p>Les interactions peuvent se produire avec des médicaments qui induisent des enzymes hépatiques, en particulier les enzymes du cytochrome P450, lesquelles peuvent conduire à une augmentation de la clairance des hormones sexuelles (ex: phénytoïne, phénobarbital, primidone, carbamazépine, rifampicine, et les traitements anti-VIH (ex : ritonavir, nelfinavir, névirapine) et aussi oxcarbazépine, topiramate, felbamate, griséofulvine et les produits à base de plantes contenant du millepertuis).</p>	<p>Note : Les informations concernant les médicaments prescrits en association avec NEXPLANON doivent être consultées afin d'identifier les interactions éventuelles.</p> <p><u>Influence des autres médicaments sur NEXPLANON</u></p> <p>Les interactions entre les contraceptifs hormonaux et les autres médicaments peuvent conduire à des hémorragies de privation et/ou à un échec de l'effet contraceptif. Les interactions suivantes ont été rapportées dans la littérature (principalement avec les contraceptifs combinés mais occasionnellement aussi avec les contraceptifs purement progestatifs).</p> <p><i>Métabolisme hépatique</i></p> <p>Les interactions peuvent se produire avec des médicaments qui induisent des enzymes hépatiques, en particulier les enzymes du cytochrome P450, lesquelles peuvent conduire à une augmentation de la clairance des hormones sexuelles (ex: phénytoïne, phénobarbital, primidone, bosentan, carbamazépine, rifampicine, et les traitements anti-VIH (ex : ritonavir, nelfinavir, névirapine, éfavirenz) et aussi oxcarbazépine, topiramate, felbamate, griséofulvine et les produits à base de plantes contenant du millepertuis (<i>hypericum perforatum</i>)).</p>

Chapitre	RCP NEXPLANON ® (20/09/2010)	RCP NEXPLANON ® (13/04/2015)
	<p><i>Prise en charge</i></p> <p>Les femmes traitées avec l'un des médicaments mentionnés ci-dessus doivent utiliser une méthode contraceptive non hormonale en complément de NEXPLANON. Avec des inducteurs des enzymes hépatiques, la méthode contraceptive non hormonale doit être utilisée pendant la durée du traitement concomitant et pendant 28 jours après l'arrêt de celui-ci.</p> <p>Chez les femmes traitées à long terme avec des inducteurs enzymatiques hépatiques, il est recommandé de retirer l'implant et de prescrire une méthode non-hormonale.</p> <p><i>Augmentation des taux plasmatiques hormonaux liés à une administration concomitante de médicaments</i></p> <p>Les médicaments (ex : kétoconazole) inhibiteurs des enzymes hépatiques, comme le CYP3A4, peuvent augmenter les taux plasmatiques hormonaux.</p> <p><i>Influence de NEXPLANON sur les autres médicaments</i></p> <p>Les contraceptifs hormonaux peuvent modifier le métabolisme d'autres médicaments. Par conséquent, les concentrations plasmatiques et tissulaires peuvent être soit augmentées (ex: ciclosporine), soit diminuées (ex: lamotrigine).</p> <p>Tests biologiques</p> <p>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.</p>	<p><i>Prise en charge</i></p> <p>Les femmes traitées avec l'un des médicaments mentionnés ci-dessus doivent utiliser une méthode contraceptive non hormonale en complément de NEXPLANON. Avec des inducteurs des enzymes hépatiques, la méthode contraceptive non hormonale doit être utilisée pendant la durée du traitement concomitant et pendant 28 jours après l'arrêt de celui-ci.</p> <p>Chez les femmes traitées à long terme avec des inducteurs enzymatiques hépatiques, il est recommandé de retirer l'implant et de conseiller une méthode contraceptive qui ne soit pas modifiée par des interactions médicamenteuses.</p> <p><i>Augmentation des taux plasmatiques hormonaux liés à une administration concomitante de médicaments</i></p> <p>Les médicaments (ex : kétoconazole) inhibiteurs des enzymes hépatiques, comme le CYP3A4, peuvent augmenter les taux plasmatiques hormonaux.</p> <p><u><i>Influence de NEXPLANON sur les autres médicaments</i></u></p> <p>Les contraceptifs hormonaux peuvent modifier le métabolisme d'autres médicaments. Par conséquent, les concentrations plasmatiques et tissulaires peuvent être soit augmentées (ex: ciclosporine), soit diminuées (ex: lamotrigine).</p> <p><u>Tests biologiques</u></p> <p>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.</p>
<p>4.6. Grossesse et allaitement</p>	<p>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</p>	<p>Grossesse</p> <p>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</p>

Chapitre	RCP NEXPLANON ® (20/09/2010)	RCP NEXPLANON ® (13/04/2015)
	<p>NEXPLANON.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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 semaines 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 et doit être inséré après la 4ème semaine suivant l'accouchement.</p>	<p>NEXPLANON.</p> <p>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.</p> <p>Allaitement</p> <p>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.</p> <p>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 semaines 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 et doit être inséré après la 4ème semaine suivant l'accouchement.</p>
<p>4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines</p>	<p>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.</p>	<p>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.</p>
<p>4.8. Effets indésirables</p>	<p>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 ou 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 plus 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 :</p>	<p>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</p> <p>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 :</p>

Chapitre	RCP NEXPLANON ® (20/09/2010)				RCP NEXPLANON ® (13/04/2015)			
	Classe de systèmes d'organes	Réactions indésirables en terme MedDRA ¹			Classe de systèmes d'organes	Réactions indésirables en terme MedDRA ¹		
Très fréquent ≥ 1/10		Fréquent < 1/10, ≥ 1/100	Peu fréquent < 1/100, ≥ 1/1000	Très fréquent ≥ 1/10		Fréquent ≥ 1/100, < 1/10	Peu fréquent ≥ 1/1000, < 1/100	
	Infections et infestations	Infection vaginale		Pharyngite, rhinite, infection des voies urinaires	Infections et infestations	Infection vaginale		Pharyngite, rhinite, infection des voies urinaires
	Affections du système immunitaire			Hypersensibilité	Affections du système immunitaire			Hypersensibilité
	Affections du métabolisme et de la nutrition		Augmentation de l'appétit		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 psychiatriques		Instabilité émotionnelle, humeur dépressive, nervosité, diminution de la libido	Anxiété, insomnie
	Affections du système nerveux	Céphalées	Etourdissements	Migraine, somnolence	Affections du système nerveux	Céphalées	Etourdissements	Migraine, somnolence
	Affections vasculaires		Bouffées de chaleur		Affections vasculaires		Bouffées de chaleur	
	Affections gastro-intestinales		Douleur abdominale, nausée, flatulences	Vomissements, constipation, diarrhée	Affections gastro-intestinales		Douleur abdominale, nausée, flatulences	Vomissements, constipation, diarrhée
	Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Acné	Alopécie	Hypertrichose, rash, prurit	Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Acné	Alopécie	Hypertrichose, rash, prurit
	Affections musculo-squelettiques et systémiques			Dorsalgies, arthralgies, myalgies, douleurs musculo-squelettiques	Affections musculo-squelettiques et systémiques			Dorsalgies, arthralgies, myalgies, douleurs musculo-squelettiques
	Affections du rein et des voies urinaires			Dysurie	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	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	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					

Chapitre	RCP NEXPLANON ® (20/09/2010)	RCP NEXPLANON ® (13/04/2015)			
	<p>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.</p> <p>Au cours de la surveillance post-commercialisation, une augmentation de la pression artérielle cliniquement significative a été observée dans de rares cas. Des cas de séborrhée ont aussi été rapportés. Une urticaire et un angioedème (aggravation) et/ou une aggravation d'un œdème angioneurotique héréditaire peuvent survenir. L'insertion et/ou le retrait de l'implant peuvent entraîner des ecchymoses, une légère irritation locale, des douleurs ou des démangeaisons. 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 et une expulsion ou une migration de l'implant est possible (voir rubrique 4.4.1 « Mises en garde »). Une intervention chirurgicale peut être nécessaire pour le retrait de l'implant.</p> <p>Dans de rare cas, des grossesses extra-utérines ont été rapportées (voir rubrique 4.4.4 « Mises en garde »).</p> <p>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 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi ».</p>	Investigations	Prise de poids	Perte de poids	
		<p>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.</p> <p>Au cours de la surveillance post-commercialisation, une augmentation de la pression artérielle cliniquement significative a été observée dans de rares cas. 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. L'insertion et/ou le retrait de l'implant peuvent entraîner des ecchymoses, une légère irritation locale, des douleurs ou des démangeaisons. 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 est possible (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.</p> <p>Dans de rare cas, des grossesses extra-utérines ont été rapportées (voir <u>rubrique 4.4</u>).</p> <p>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 <u>rubrique 4.4</u></p> <p>Déclaration des effets indésirables suspectés</p> <p>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 : www.ansm.sante.fr</p>			