

NOTICE SCIENTIFIQUE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

NUVARING®

Anneau pour usage vaginal

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

NuvaRing contient 11,7 mg d'étonogestrel et 2,7 mg d'éthinylœstradiol. L'anneau libère une dose quotidienne moyenne de 0,120 mg d'étonogestrel et de 0,015 mg d'éthinylœstradiol pendant une période de 3 semaines. Excipients, voir 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Anneau pour usage vaginal.

NuvaRing est un anneau souple, transparent, incolore à presque incolore; son diamètre extérieur est de 54 mm et sa section de 4 mm.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1. Indications

Contraception

NuvaRing est destiné aux femmes en âge de procréer. Sa sécurité et son efficacité ont été démontrées chez des femmes âgées de 18 à 40 ans.

4.2. Posologie et mode d'administration

COMMENT UTILISER NUVARING

NuvaRing peut être introduit dans le vagin par la femme elle-même. Le médecin doit apprendre à la femme comment introduire et retirer NuvaRing. Pour l'insertion, la femme choisira une position qui est la plus confortable pour elle, par exemple, debout avec une jambe relevée, accroupie ou couchée. NuvaRing doit être comprimé puis enfoncé dans le vagin jusqu'à ce qu'il ne cause plus de gêne. La position exacte de NuvaRing dans le vagin n'est pas critique pour l'efficacité contraceptive de l'anneau (voir Figures 1-4).

Une fois NuvaRing introduit (voir "Comment débiter l'utilisation de NuvaRing"), l'anneau doit rester dans le vagin pendant 3 semaines sans interruption. Si NuvaRing est accidentellement expulsé (par exemple, lors du retrait d'un tampon), il peut être rincé à l'eau froide ou tiède (pas à l'eau chaude) et doit être remis en place immédiatement.

NuvaRing doit être retiré après trois semaines d'utilisation, le même jour de la semaine que celui où l'anneau a été mis en place. Après un intervalle d'une semaine sans anneau, on doit introduire un nouvel anneau (p.ex: *si NuvaRing a été mis en place un mercredi vers 22 heures, l'anneau doit être retiré 3 semaines plus tard, le mercredi, vers 22 heures. Le mercredi suivant, un nouvel anneau doit être mis en place*). NuvaRing peut être retiré en introduisant l'index sous l'anneau ou en le saisissant entre l'index et le majeur puis en tirant. L'anneau utilisé doit être remis dans le sachet (tenir hors de portée des enfants et des animaux domestiques) puis éliminé comme décrit à la section 6.6. L'hémorragie de privation débute habituellement 2 à 3 jours après le retrait de NuvaRing et peut ne pas être terminée complètement le jour où l'anneau suivant doit être mis en place.

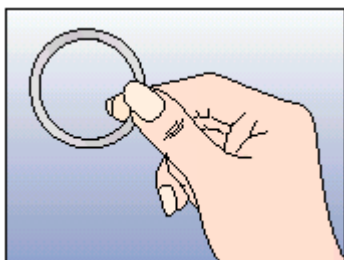


Figure 1
Sortez NuvaRing du sachet

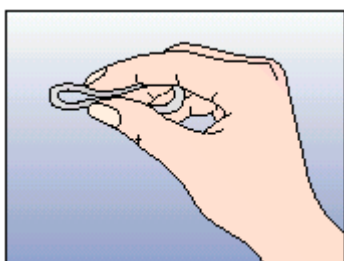


Figure 2
Comprimez l'anneau

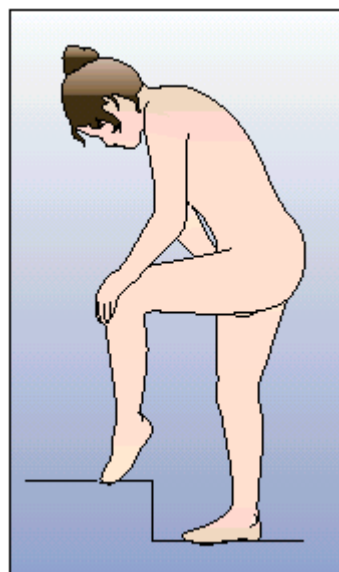


Figure 3
Choisissez une position confortable pour introduire l'anneau

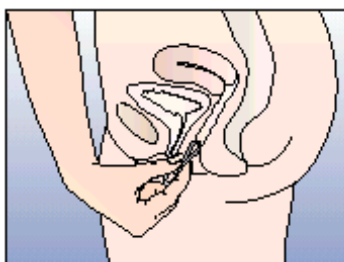


Figure 4A

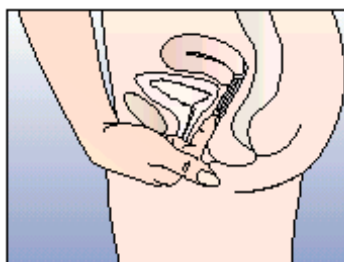


Figure 4B

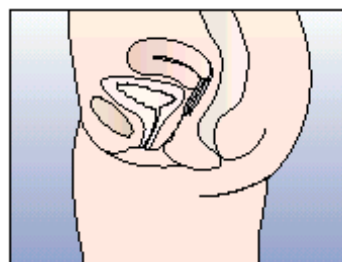


Figure 4C

Introduisez l'anneau dans le vagin à l'aide d'une main (Figure 4A); si nécessaire, les lèvres peuvent être écartées à l'aide de l'autre main. Enfoncez l'anneau dans le vagin jusqu'à ce qu'il n'y ait plus aucune gêne (Figure 4B). Laissez l'anneau en place pendant 3 semaines (Figure 4C).

COMMENT DEBUTER L'UTILISATION DE NUVARING

Pas de contraception hormonale au cours du cycle précédent

En considérant le premier jour des règles comme le "Jour 1", NuvaRing doit être mis en place entre le Jour 1 et le Jour 5, mais au plus tard le Jour 5 du cycle, même si les règles ne sont pas terminées. Au cours des 7 tout premiers jours d'utilisation de Nuvaring, il est recommandé d'utiliser en plus une méthode contraceptive de barrière, un préservatif par exemple.

Relai d'un contraceptif oral combiné (COC)

La femme doit introduire NuvaRing au plus tard le jour suivant l'intervalle habituel sans comprimés ou suivant la prise du dernier comprimé placebo de son précédent COC.

Relai d'un contraceptif exclusivement progestatif, par exemple pilule exclusivement progestative (minipilule), implant ou injectable.

La femme peut passer de la minipilule à NuvaRing à tout moment. Elle peut passer d'un implant à NuvaRing le jour du retrait de l'implant et d'un injectable à Nuvaring le jour prévu pour l'injection suivante. Dans tous ces cas, la femme doit utiliser en plus une méthode de barrière pendant les 7 premiers jours.

Après un avortement au cours du premier trimestre

La femme peut débuter immédiatement. Dans ce cas, elle ne doit pas prendre de mesures contraceptives supplémentaires. Si un passage immédiat à NuvaRing n'est pas souhaitable, la femme doit suivre l'avis donné pour "Pas de contraception hormonale au cours du cycle précédent". Entre-temps, on doit lui conseiller d'utiliser une autre méthode contraceptive.

Après un accouchement ou un avortement au cours du deuxième trimestre

Pour les femmes qui allaitent, voir Paragraphe 4.6.

On doit recommander aux femmes de commencer au cours de la 4^e semaine après l'accouchement ou l'avortement du deuxième trimestre. Si une femme commence plus tard, on doit lui conseiller d'utiliser en plus une méthode de barrière pendant les 7 premiers jours d'utilisation de NuvaRing. S'il y a déjà eu des rapports sexuels, une grossesse éventuelle doit d'abord être exclue avant que la femme ne commence à utiliser NuvaRing ou bien il faut attendre les premières règles.

ÉCARTS PAR RAPPORT AU SCHEMA D'UTILISATION RECOMMANDE

L'efficacité contraceptive et le contrôle du cycle peuvent être diminués si la femme s'écarte du schéma d'utilisation recommandé. Pour éviter une perte d'efficacité contraceptive en cas d'écart, les conseils suivants peuvent être donnés:

- **Que faire en cas d'intervalle prolongé sans anneau**

La femme doit mettre en place un nouvel anneau dès qu'elle y pense. Une méthode de barrière, comme un préservatif, doit en plus être utilisée pendant les 7 jours suivants. S'il y a eu des rapports sexuels pendant l'intervalle sans anneau, il faut envisager la possibilité d'une grossesse. Plus l'intervalle sans anneau est long, plus le risque de grossesse est élevé.

- **Que faire en cas d'expulsion temporaire de l'anneau**

NuvaRing doit rester dans le vagin pendant une période ininterrompue de 3 semaines. Si l'anneau a été accidentellement expulsé et est resté hors du vagin **moins de 3 heures**, l'efficacité contraceptive n'est pas diminuée. La femme doit réintroduire l'anneau dès que possible, mais au plus tard dans les 3 heures.

Si NuvaRing est resté hors du vagin **plus de 3 heures**, l'efficacité contraceptive peut être réduite. La femme doit réintroduire l'anneau dès qu'elle y pense. En outre, elle doit utiliser en plus une méthode de barrière, comme un préservatif, jusqu'à ce que NuvaRing ait été présent dans le vagin pendant 7 jours sans interruption. Si le premier jour de ces 7 jours tombe dans la troisième semaine d'utilisation de l'anneau, cela signifie que NuvaRing doit être utilisé pendant plus de 3 semaines. Après ces 7 jours d'utilisation continue, l'anneau doit être retiré et après un intervalle d'une semaine sans anneau, un nouvel anneau doit être mis en place.

Si l'anneau a été expulsé pendant plus de 3 heures au cours de la première semaine d'utilisation, la possibilité d'une grossesse doit être envisagée.

- **Que faire en cas d'utilisation prolongée de l'anneau**

Tant que NuvaRing n'est pas utilisé **pendant plus de 4 semaines**, l'efficacité contraceptive est toujours adéquate. La femme peut alors respecter un intervalle d'une semaine sans anneau puis mettre en place un nouvel anneau. Si NuvaRing a été laissé en place pendant **plus de 4 semaines**, son efficacité contraceptive peut être diminuée et il faut exclure une grossesse avant de mettre en place un nouvel anneau.

Si la femme n'a pas respecté le schéma d'utilisation recommandé et qu'elle n'a ensuite pas d'hémorragie de privation au cours de l'intervalle sans anneau suivant, il faut exclure une grossesse avant de mettre en place un nouveau NuvaRing.

RETARDER OU DEPLACER LES REGLES

Pour **retarder** les règles, la femme peut introduire un nouvel anneau sans respecter d'intervalle sans anneau. Le nouvel anneau peut encore être utilisé pendant 3 semaines. Des hémorragies de rupture ou du spotting peuvent survenir. L'utilisation de NuvaRing peut de nouveau être poursuivie normalement après l'intervalle habituel d'une semaine sans anneau.

Pour **déplacer** ses règles à un autre jour de la semaine que celui auquel la femme est habituée avec le schéma en cours, on peut lui conseiller de raccourcir l'intervalle suivant sans anneau du nombre de jours souhaité. Plus l'intervalle sans anneau est court, plus le risque est grand qu'elle n'ait pas d'hémorragie de privation et qu'elle ait une hémorragie de rupture ou du spotting pendant l'utilisation de l'anneau suivant.

4.3. Contre-indications

NuvaRing ne doit pas être utilisé en présence d'une des affections suivantes. Si l'une de ces affections apparaît pour la première fois pendant l'utilisation de NuvaRing, l'anneau doit être immédiatement retiré.

- Présence ou antécédents de thrombose veineuse associée ou non à une embolie pulmonaire.
- Présence ou antécédents de thrombose artérielle (p.ex. accident vasculaire cérébral, infarctus du myocarde) ou prodromes d'une thrombose (p.ex. accident ischémique transitoire, angine de poitrine).

- Prédilection connue, héréditaire ou acquise, à la thrombose veineuse ou artérielle, comme par exemple résistance à la Protéine Activée C (APC), déficience en antithrombine III, déficience en protéine C, déficience en protéine S, hyperhomocystéinémie et anticorps anti-phospholipides (anticorps anti-cardiolipine, anticoagulant lupique).
- Diabète sucré avec atteintes vasculaires.
- La présence d'un facteur de risque grave ou de plusieurs facteurs de risque de thrombose veineuse ou artérielle peut également constituer une contre-indication (voir sous "Mises en garde et précautions particulières d'emploi").
- Présence ou antécédents de maladie hépatique grave tant que les paramètres de la fonction hépatique ne sont pas revenus à la normale.
- Présence ou antécédents de tumeurs hépatiques (bénignes ou malignes).
- Présence ou suspicion d'affections malignes des organes génitaux ou des seins, si elles sont dépendantes des hormones sexuelles.
- Hémorragies vaginales non-diagnostiquées.
- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients de NuvaRing.

4.4 Mises en garde et précautions particulières d'emploi

MISES EN GARDE

En présence de l'une des conditions / facteurs de risque mentionnés ci-dessous, il faut évaluer, pour chaque femme individuellement, les bénéfices de l'utilisation de NuvaRing par rapport aux risques possibles et il faut en discuter avec la femme avant qu'elle ne décide de commencer l'utilisation de NuvaRing. En cas d'aggravation ou de première apparition de l'une de ces conditions ou facteurs de risque pendant l'utilisation de NuvaRing, la femme doit contacter son médecin. Le médecin doit alors décider si l'utilisation doit être arrêtée. Toutes les données présentées ci-dessous sont basées sur des données épidémiologiques recueillies pour les contraceptifs oraux combinés (COC). On ne dispose d'aucune donnée épidémiologique sur l'administration des mêmes hormones par voie vaginale mais les avertissements peuvent être considérés comme applicables à l'utilisation de NuvaRing.

1. *Troubles circulatoires*

- L'utilisation de contraceptifs hormonaux a été associée à l'apparition de thromboses veineuses (thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire) et de thromboses artérielles et des complications y associées avec, parfois, une issue fatale.
- L'utilisation de tous les contraceptifs oraux combinés est associée à un risque augmenté d'affections thrombo-emboliques veineuses en comparaison du risque en cas de non-utilisation de COC. Ce risque augmenté est moindre que le risque de TVE associé à la grossesse, qui est estimé à 60 par 100000 années de grossesse. TVE est fatal dans 1 à 2 % des cas. On ne sait pas comment NuvaRing influence le risque de TVE en comparaison des autres COC.
- De façon extrêmement rare, une thrombose a été rapportée dans d'autres vaisseaux sanguins, p.ex. veines et artères hépatiques, mésentériques, rénales, cérébrales ou rétiniennes, chez des utilisatrices de COC. Il n'y a pas de consensus quant au lien entre l'apparition de ces événements et l'utilisation de COC.

- Les symptômes de thrombose veineuse ou artérielle peuvent être les suivants: douleur et/ou gonflement d'une des jambes; douleur thoracique sévère et soudaine, irradiant ou non dans le bras gauche; dyspnée soudaine; accès soudain de toux; céphalée inhabituelle, sévère et prolongée; perte soudaine, partielle ou complète de la vision; diplopie; difficultés d'articulation ou aphasie; vertiges; collapsus avec ou sans crise focale; faiblesse ou engourdissement net affectant un côté ou une partie du corps; troubles moteurs; abdomen "aigu".
- Chez les utilisatrices de COC, le risque de thrombo-embolie veineuse augmente avec:
 - l'âge;
 - une anamnèse familiale positive (p.ex. une thrombo-embolie veineuse chez un membre de la famille du premier degré à un âge relativement jeune). Si une prédisposition héréditaire est suspectée, il faut envoyer la femme chez un spécialiste pour avis avant de décider de toute utilisation d'une contraception hormonale;
 - une immobilisation prolongée, une chirurgie lourde, toute chirurgie des membres inférieurs ou un traumatisme important majeur. Dans ces situations, il est conseillé d'arrêter l'utilisation de Nuvaring (en cas de chirurgie programmée, au moins 4 semaines à l'avance) et de ne pas la reprendre moins de deux semaines après la remobilisation complète,
 - l'obésité (indice de masse corporelle supérieur à 30 kg/m²);
 - et peut-être aussi avec la présence d'une thrombophlébite superficielle et de varices. Il n'existe pas de consensus sur le rôle possible de ces affections dans l'étiologie de la thrombose veineuse.
- Le risque de complications thrombo-emboliques artérielles augmente avec:
 - l'âge;
 - le fait de fumer (le risque augmente encore avec le tabagisme et l'augmentation en âge, en particulier chez les femmes de plus de 35 ans);
 - la dyslipoprotéïnémie;
 - l'obésité (indice de masse corporelle supérieur à 30 kg/m²);
 - l'hypertension;
 - les valvulopathies cardiaques;
 - la fibrillation auriculaire;
 - une anamnèse familiale positive (une thrombo-embolie artérielle chez un membre de la famille du premier degré à un âge relativement jeune). Si une prédisposition héréditaire est suspectée, il faut envoyer la femme chez un spécialiste pour avis avant de décider de toute utilisation d'une contraception hormonale.
- Les facteurs biochimiques susceptibles d'indiquer une prédisposition héréditaire ou acquise à la thrombose veineuse ou artérielle sont une résistance à la protéine C activée (APC), une hyperhomocystéinémie, un déficit en antithrombine III, un déficit en protéine C, un déficit en protéine S, des anticorps antiphospholipides (anticorps anticardioline, anticoagulant lupique).
- D'autres affections qui ont été associées à des accidents circulatoires indésirables sont: le diabète sucré, le lupus érythémateux disséminé, le syndrome hémolytique et urémique, l'iléite inflammatoire chronique (p.ex. la maladie de Crohn ou la colite ulcéreuse).
- Il faut prendre en considération le risque augmenté de thrombo-embolie dans le post-partum (pour des informations sur «Grossesse et allaitement», voir Paragraphe 4.6).
- Une augmentation de la fréquence ou de la sévérité d'une migraine (ce qui peut être un prodrome d'accident vasculaire cérébral) peut constituer un motif d'arrêt immédiat de l'utilisation de NuvaRing.

- Les utilisatrices de COC doivent être spécialement averties qu'elles doivent consulter leur médecin en cas de symptômes possibles de thrombose. En cas de thrombose suspectée ou confirmée, l'utilisation du COC doit être arrêtée. Une autre méthode contraceptive adéquate doit être instaurée à cause de la tératogénéicité du traitement anticoagulant (coumarines).

2. *Tumeurs*

- Une augmentation du risque de cancer du col chez les femmes utilisant des COC depuis longtemps a été rapportée dans quelques études épidémiologiques, mais il persiste une controverse quant à l'attribution de cette observation aux conséquences du comportement sexuel ou à d'autres facteurs tels la présence du Papilloma Virus humain (HPV).
- Une méta-analyse portant sur 54 études épidémiologiques a rapporté qu'il y a un risque relatif légèrement augmenté (RR = 1,24) de diagnostiquer un cancer du sein chez les femmes qui utilisent un COC. Le risque supplémentaire disparaît progressivement au cours des 10 ans suivant l'arrêt de l'utilisation d'un COC. Comme le cancer du sein est rare chez les femmes de moins de 40 ans, le nombre supplémentaire de diagnostics de cancer du sein chez les femmes qui utilisent ou qui ont utilisé un COC dans un passé récent est faible par rapport au risque total de cancer du sein. Les cancers du sein diagnostiqués chez les femmes ayant jamais utilisé un COC ont tendance à être moins avancés cliniquement que les cancers diagnostiqués chez les femmes n'ayant jamais utilisé de COC. Le type de risque supplémentaire observé peut être dû à un diagnostic plus précoce du cancer du sein chez les utilisatrices de COC, aux effets biologiques des COC ou à une combinaison des deux.
- Dans de rares cas, des tumeurs hépatiques bénignes et plus rarement encore, des tumeurs hépatiques malignes ont été rapportées chez les utilisatrices de COC. Dans des cas isolés, ces tumeurs ont provoqué des hémorragies intra-abdominales constituant une menace vitale. C'est pourquoi il faut envisager la possibilité d'une tumeur hépatique dans le diagnostic différentiel en cas de sévère douleur abdominale haute, d'augmentation du volume du foie ou de signes d'une hémorragie intra-abdominale chez des femmes utilisant NuvaRing.

3. *Autres maladies*

- Les femmes présentant une hypertriglycéridémie ou ayant des antécédents familiaux d'hypertriglycéridémie peuvent avoir un risque augmenté de pancréatite lorsqu'elles utilisent de contraceptifs hormonaux.
- Bien que de légères augmentations de la tension artérielle aient été rapportées chez de nombreuses femmes utilisant des contraceptifs hormonaux, des augmentations cliniquement significatives sont rares. Un lien définitif entre l'utilisation de contraceptifs hormonaux et une hypertension clinique n'a pas été établi. Toutefois, si une hypertension cliniquement significative prolongée apparaît au cours de l'utilisation de NuvaRing, il est prudent que le médecin arrête l'utilisation de l'anneau et traite l'hypertension. Pour autant que ce soit adéquat, l'utilisation de NuvaRing peut être reprise si la tension artérielle se normalise sous traitement antihypertenseur.

- L'apparition ou l'aggravation des situations suivantes ont été rapportées aussi bien pendant la grossesse que pendant l'utilisation de contraceptifs hormonaux, mais il n'y a pas de preuve formelle d'un lien avec leur utilisation: ictère et/ou prurit dû à une cholestase; lithiase biliaire; porphyrie; lupus érythémateux disséminé; syndrome hémolytique et urémique; chorée de Sydenham; herpès gravidique; perte de l'audition liée à l'otosclérose.
- Des troubles aigus ou chroniques de la fonction hépatique peuvent nécessiter l'interruption de l'utilisation de NuvaRing jusqu'à ce que les paramètres de la fonction hépatique soient redevenus normaux. En cas de récurrence d'un ictère cholestatique et/ou d'un prurit dû à une cholestase survenu pour la première fois au cours d'une grossesse ou pendant une utilisation antérieure de stéroïdes sexuels, on doit arrêter l'utilisation de l'anneau.
- Bien que les oestrogènes et les progestatifs puissent exercer un effet sur la résistance périphérique à l'insuline et sur la tolérance au glucose, rien n'indique qu'il soit nécessaire de modifier le régime thérapeutique des femmes diabétiques utilisant une contraception hormonale. Les femmes diabétiques doivent cependant être attentivement surveillées, en particulier au début de l'utilisation de NuvaRing.
- On a rapporté une aggravation de la maladie de Crohn et de la colite ulcéreuse associée à l'utilisation de contraceptifs hormonaux combinés.
- Un chloasma peut survenir occasionnellement, en particulier chez les femmes ayant des antécédents de chloasma gravidique. Les femmes ayant une prédisposition au chloasma doivent éviter de s'exposer au soleil ou aux rayons ultraviolets lorsqu'elles utilisent NuvaRing.
- Si une femme souffre d'une des affections suivantes, elle peut ne pas être à même de placer correctement NuvaRing ou elle peut perdre l'anneau: prolapsus du col utérin, cystocèle et/ou rectocèle, constipation sévère ou chronique.
- Pendant l'utilisation de NuvaRing, les femmes peuvent occasionnellement développer une vaginite. Il n'y a pas d'indication que l'efficacité de NuvaRing soit affectée par le traitement de la vaginite ni que l'utilisation de NuvaRing affecte le traitement de la vaginite.

EXAMEN ET CONSULTATION MEDICALE

Avant de commencer à utiliser NuvaRing ou de recommencer à l'utiliser après une interruption, on doit établir une anamnèse médicale complète (y compris une anamnèse familiale) et exclure une grossesse. On doit mesurer la tension artérielle et pratiquer un examen physique en tenant compte des contre-indications (Paragraphe 4.3) et des mises en garde (Paragraphe 4.4). On doit recommander à la femme de lire attentivement la notice et de suivre les conseils qui y sont donnés. La fréquence et la nature des contrôles périodiques doivent être basées sur les pratiques cliniques établies et être adaptées à chaque femme individuellement.

On doit avertir les femmes que NuvaRing ne protège pas contre le VIH (SIDA) ni contre d'autres maladies sexuellement transmissibles.

DIMINUTION DE LA FIABILITE

La fiabilité de NuvaRing peut être réduite en cas de non-respect du schéma d'utilisation recommandé (Paragraphe 4.2) ou d'utilisation concomitante d'autres médicaments (Paragraphe 4.5).

DIMINUTION DU CONTROLE DU CYCLE

Des hémorragies vaginales irrégulières (spotting ou hémorragies de rupture) peuvent survenir pendant l'utilisation de NuvaRing. Si des hémorragies irrégulières surviennent après des cycles jusque là réguliers alors que NuvaRing a été utilisé selon le schéma recommandé, il faut considérer une étiologie non-hormonale. Des mesures diagnostiques appropriées sont indiquées afin d'exclure une tumeur maligne ou une grossesse. Elles peuvent impliquer un curetage.

Chez certaines femmes, il peut arriver qu'une hémorragie de privation ne survienne pas pendant l'intervalle sans anneau. Si NuvaRing a été utilisé selon les instructions du paragraphe 4.2, il est improbable que la femme soit enceinte. Par contre, si NuvaRing n'a pas été utilisé selon ces instructions dans la période précédant la première absence de règles ou si deux hémorragies de privation font défaut, une grossesse doit être exclue avant de poursuivre l'utilisation de NuvaRing.

EXPOSITION DE L'HOMME A L'ETHINYLESTRADIOL ET L'ETONOGESTREL

L'importance et le rôle pharmacologique possible de l'exposition des partenaires sexuels masculins à l'éthinylestradiol et à l'étonogestrel par absorption par le pénis n'ont pas été examinés.

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

INTERACTIONS

Des interactions entre des contraceptifs hormonaux et d'autres médicaments peuvent induire des hémorragies de rupture ou un échec contraceptif. Les interactions suivantes ont été rapportées dans la littérature:

Métabolisme hépatique: des interactions peuvent se produire avec des médicaments qui induisent les enzymes microsomaux, ce qui peut résulter en une augmentation de la clairance des hormones sexuelles (p.ex. la phénytoïne, le phénobarbital, la primidone, la carbamazépine et peut-être aussi l'oxcarbazépine, le topiramate, le felbamate, le ritonavir, la griséofulvine et les produits contenant du Millepertuis).

Interférence avec le cycle entéro-hépatique: quelques rapports cliniques suggèrent que le cycle entéro-hépatique des oestrogènes peut diminuer quand certains antibiotiques (p.ex. les pénicillines, les tétracyclines) sont utilisés, ce qui peut réduire les concentrations d'éthinylestradiol.

Les femmes qui suivent un traitement avec un de ces médicaments doivent utiliser temporairement une méthode de barrière en plus de NuvaRing ou choisir une autre méthode de contraception. En cas d'utilisation de médicaments inducteurs des enzymes microsomaux, la méthode de barrière doit être utilisée pendant la durée de l'administration du médicament concomitant et pendant les 28 jours qui suivent son arrêt. Les femmes sous traitement avec des antibiotiques (à l'exception de la rifampicine et de la griséofulvine) doivent utiliser la méthode de barrière pendant les 7 jours qui suivent son arrêt. Si l'administration du médicament concomitant dépasse les 3 semaines du cycle d'utilisation de l'anneau, l'anneau suivant doit être mis en place immédiatement sans respecter d'intervalle sans anneau.

Sur base des données pharmacocinétiques, il est improbable que les antimycotiques administrés par voie vaginale et les spermicides influencent l'efficacité contraceptive et la sécurité de NuvaRing.

EXAMENS DE LABORATOIRE

L'utilisation de stéroïdes contraceptifs peut influencer les résultats de certains tests de laboratoire, tels que les paramètres biochimiques des fonctions hépatique, thyroïdienne, surrénalienne et rénale, les taux plasmatiques des protéines porteuses (comme par exemple, la globuline liant les corticostéroïdes et la globuline liant les hormones sexuelles), les fractions lipides / lipoprotéines, les paramètres du métabolisme des hydrates de carbone et les paramètres de la coagulation et de la fibrinolyse. Les variations restent en général dans les limites normales de laboratoire.

4.6 Grossesse et allaitement

NuvaRing n'est pas indiqué pendant la grossesse. Si une grossesse se produit alors que NuvaRing est en place, l'anneau doit être retiré.

Les nombreuses études épidémiologiques n'ont révélé ni risque accru d'anomalies congénitales chez les enfants dont les mères avaient utilisé des COC avant leur grossesse ni effet tératogène lorsque les COC avaient été utilisés par inadvertance en début de grossesse.

A cause de l'administration intravaginale, les concentrations intra-utérines des hormones contraceptives sont probablement plus élevées chez les utilisatrices de NuvaRing que chez les utilisatrices de COC. Un effet sur le fœtus ne peut donc pas être exclu. On ne dispose pas de données concernant l'évolution de grossesses exposées à NuvaRing.

L'allaitement peut être influencée par les œstrogènes puisqu'ils peuvent réduire la quantité de lait maternel et modifier sa composition. C'est pourquoi l'utilisation de NuvaRing n'est généralement pas conseillée avant le sevrage complet de l'enfant. De petites quantités de stéroïdes contraceptifs et/ou de leurs métabolites peuvent être excrétés dans le lait maternel mais il n'existe pas de preuves d'un effet délétère sur la santé du nourrisson.

4.7 Effets sur la capacité de conduire ou d'utiliser des machines

Sur base de son profil pharmacodynamique, il est improbable que NuvaRing aie une influence sur la capacité à conduire un véhicule ou à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans les études cliniques avec NuvaRing furent des maux de tête, de la vaginite et de la leucorrhée. Chacun de ces effets secondaires fut rapporté par 5-6% des femmes. Les effets secondaires ayant un lien possible sont repris dans le tableau ci-après.

<u>Système</u>	<u>Fréquence des effets indésirables</u>	
	<u>Commune</u> <u>≥ 1/100</u>	<u>Peu commune</u> <u>< 1/100, ≥ 1/1000</u>
Troubles de la peau	Acné	prurit vaginal exanthème
Troubles du système nerveux central et périphérique	Maux de tête, Migraine,	Vertiges
Troubles psychiatriques	Dépression, Labilité émotionnelle, Diminution de la libido	Anxiété
Troubles gastrointestinaux	Douleur abdominale, nausées	Diarrhée, vomissements
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Prise de poids	
Troubles du tractus urinaire	N.a.	cystite, infection de l'appareil urinaire
Troubles reproductifs (homme)	N.a.	problèmes liés au dispositif (p. ex. problèmes coïtaux)
Troubles reproductifs (femme)	douleur abdominale (gynécologique), douleur mammaire, problèmes liés au dispositif (p.ex. expulsion, problèmes coïtaux et sensation de corps étranger), dysménorrhée, leucorrhée, inconfort vaginal, vaginite	Cervicite
Néoplasme	N.a.	fibroadénome du sein
Général	N.a.	abdomen augmenté, douleur dorsale, fatigue

Plusieurs effets indésirables ont été rapportés chez des femmes utilisant des contraceptifs oraux combinés. Ils sont commentés au paragraphe 4.4. «Mises en garde et précautions particulières d'emploi». Ce sont:

- . affections thrombo-emboliques veineuses;
- . affections thrombo-emboliques artérielles;
- . hypertension;
- . tumeurs hormonodépendantes (p.ex. tumeurs hépatiques, cancer du sein);
- . chloasma.

4.9 Surdosage

Il n'y a pas de rapports d'effets délétères sérieux dus à un surdosage de contraceptifs hormonaux. Les symptômes qui peuvent survenir dans ce cas sont: nausées, vomissements et, chez les jeunes filles, légère hémorragie vaginale.

Il n'y a pas d'antidotes et le traitement ultérieur doit être symptomatique.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Groupe pharmacotherapeutique (ATC): G03AA.

NuvaRing contient de l'étonogestrel et de l'éthinylœstradiol. L'étonogestrel est un progestatif dérivé de la 19-nortestostérone; il se lie avec une haute affinité aux récepteurs de la progestérone dans les organes-cibles. L'éthinylœstradiol est un œstrogène fréquemment utilisé dans les contraceptifs. L'effet contraceptif de NuvaRing repose sur divers mécanismes dont le plus important est l'inhibition de l'ovulation.

Des études cliniques ont été effectuées chez des femmes âgées de 18 à 40 ans. Au cours de ces études cliniques effectuées en parallèle en Europe et aux États-unis, l'exposition totale fut de plus de 23.000 cycles.

En Europe les résultats suivants furent obtenus:

<u>Méthode d'analyse</u>	<u>Indice de Pearl</u>	<u>IC 95 %</u>	<u>Nombre de cycles</u>
Echecs utilisatrices + méthode	0.6	0.24 – 1.4	12109
Echecs méthode	0.4	0.08 – 1.2	9880

Aux USA, les résultats furent les suivants:

<u>Méthode d'analyse</u>	<u>Indice de Pearl</u>	<u>IC 95 %</u>	<u>Nombre de cycles</u>
Echecs utilisatrices + méthode	1.7	0.98 – 2.9	11188
Echecs méthode	1.3	0.51 – 2.6	7169

La différence des résultats obtenus est à attribuer principalement au pourcentage plus faible de femmes ayant utilisé Nuvaring selon le schéma posologique recommandé aux Etats-Unis. De plus, dans l'étude américaine, l'anneau a été plus souvent retiré par des femmes pendant une durée supérieure à 3 heures, une condition pour laquelle l'utilisation d'une contraception supplémentaire n'était pas d'office recommandée.

Pour limiter le risque de grossesses non désirées pendant l'utilisation courante, les recommandations pour l'utilisation ont été renforcées par rapport à celles appliquées aux cours des études cliniques. Ceci concerne principalement l'avis d'utiliser l'anneau pendant 3 semaines sans interruption et d'utiliser une méthode de barrière en cas d'écarts par rapport à l'utilisation recommandée (voir paragraphe 4.2).

Avec les COC plus fortement dosés (0.050 mg d'éthinylestradiol), le risque de cancer de l'endomètre et des ovaires est diminué. Il reste à confirmer si cela s'applique également aux contraceptifs faiblement dosés comme NuvaRing.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Etonogestrel

Absorption

L'étonogestrel libéré par NuvaRing est rapidement absorbé par la muqueuse vaginale. Des concentrations sériques maximales d'étonogestrel d'environ 1700 pg/ml sont atteintes environ 1 semaine après la mise en place de l'anneau. Les concentrations sériques montrent de petites fluctuations et diminuent lentement jusqu'à environ 1400 pg/ml après 3 semaines. La biodisponibilité absolue est d'environ 100%, ce qui est plus élevé qu'après administration par voie orale.

Distribution

L'étonogestrel se lie à l'albumine sérique et à la globuline liant les hormones sexuelles (SHBG). Le volume de distribution apparent de l'étonogestrel est de 2,3 L/kg.

Métabolisme

L'étonogestrel est métabolisé par les voies connues de la métabolisation des stéroïdes. La clairance apparente du sérum est d'environ 3,5 L/h. Aucune interaction directe n'a été observée avec l'éthinylœstradiol administré simultanément.

Élimination

Les taux sériques d'étonogestrel diminuent en deux phases. La phase d'élimination terminale est caractérisée par une demi-vie d'environ 29 heures. L'étonogestrel et ses métabolites sont excrétés dans les urines et les fèces selon un rapport d'environ 1,7:1. La demi-vie d'excrétion des métabolites est d'environ 6 jours.

Ethinylœstradiol

Absorption

L'éthinylœstradiol libéré par NuvaRing est rapidement absorbé par la muqueuse vaginale. Des concentrations sériques maximales d'environ 35 pg/ml sont atteintes 3 jours après la mise en place du anneau; elles diminuent jusqu'à 18 pg/ml après 3 semaines. La biodisponibilité absolue est d'environ 56%, ce qui est comparable avec l'administration par voie orale.

Distribution

L'éthinylœstradiol est fortement mais non spécifiquement lié à l'albumine sérique. On a déterminé un volume de distribution apparent d'environ 15 l/kg.

Métabolisme

L'éthinylœstradiol est principalement métabolisé par hydroxylation aromatique, mais il y a formation d'une grande variété de métabolites hydroxylés et méthylés. Ils sont présents sous forme libre et sous forme de sulfo- et de glycuconjugués. La clairance apparente est d'environ 35 L/h.

Élimination

Les taux sériques d'éthinylœstradiol diminuent en deux phases. La phase d'élimination terminale est caractérisée par une importante variation individuelle de la demi-vie, ce qui donne une demi-vie médiane d'environ 34 heures. Il n'y a pas d'excrétion d'éthinylestradiol non modifié; les métabolites de l'éthinylœstradiol sont excrétés dans les urines et dans la bile selon un rapport de 1,3:1. La demi-vie d'excrétion des métabolites est d'environ 1,5 jours.

5.3 Données de sécurité précliniques

Les données précliniques pour ethinylestradiol et l'étonogestrel basées sur les études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicité à doses répétées, de génotoxicité, de carcinogénicité et de toxicité pour la reproduction ne mettent en évidence aucun risque particulier pour l'être humain autre que ceux déjà connus.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Copolymère d'éthylène-acétate de vinyle à 28% d'acétate de vinyle; Copolymère d'éthylène/acétate de vinyle à 9% d'acétate de vinyle; Stéarate de magnésium

6.2 Incompatibilités

Il n'y a pas de cas d'incompatibilités connues.

6.3 Durée de stabilité

36 mois.

6.4 Conditions particulières de conservation

Avant dispensation: 32 mois, conserver entre 2 et 8°C.

Lors de la dispensation: Le pharmacien inscrit la date de la délivrance sur la boîte. Le produit ne peut pas être placé plus de 4 mois après la date de délivrance ou au-delà de la date de péremption (la date la plus précoce doit être respectée).

Après dispensation: 4 mois, ne pas conserver au-dessus de 30°C.

Conserver dans l'emballage d'origine.

6.5 Nature et contenu du récipient

Sachet contenant un seul NuvaRing. Le sachet consiste en une feuille d'aluminium, revêtue d'une couche intérieure de polyéthylène de faible densité et d'une couche extérieure de polyester. Il est refermable et étanche. Le sachet est conditionné dans une boîte en carton imprimé contenant une notice. Chaque boîte contient 1 ou 3 anneaux.

6.6 Instruction pour l'utilisation, la manipulation et l'élimination

Voir Paragraphe 4.2: "Posologie et mode d'administration". Le pharmacien doit inscrire la date de la délivrance et la date limite d'utilisation de NuvaRing sur la boîte. Après retrait du vagin, NuvaRing doit être replacé dans le sachet refermable. NuvaRing doit être éliminé avec les déchets ménagers normaux de façon à éviter un contact accidentel avec d'autres personnes. NuvaRing ne doit pas être jeté dans les toilettes.

7. TITULAIRE D'ENREGISTREMENT

Organon Europe B.V., Kloosterstraat 6, 5349 AB Oss, Pays-Bas

DISTRIBUTEUR

Organon Belge s.a., Chaussée de la Hulpe 166, 1170 Bruxelles, Belgique

8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

3009 IE 69 F19

9. DATE D'APPROBATION / DU RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

10. DERNIERE REVISION DE LA NOTICE

Septembre 2003