

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).

Prédisposition 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.

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.

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/m^2);

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/m^2);
- 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 anticardiolipine, 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 .

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 hypertriglycémie ou ayant des antécédents familiaux d'hypertriglycémie 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 cholestasique 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 et des mises en garde. 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 ou d'utilisation concomitante d'autres médicaments

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 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'ethinylestradiol et à l'étonogestrel par absorption par le pénis n'ont pas été examinés.

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 microsomiaux, 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 griseofulvine 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'ethinylestradiol.

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 microsomiaux, 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.

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 influencé par les oestrogènes 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.

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.

Fréquence des effets indésirables

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

Plusieurs effets indésirables ont été rapportés chez des femmes utilisant des contraceptifs oraux combinés. Ce sont:
 affections thrombo-emboliques veineuses; affections thrombo-emboliques artérielles;
 hypertension;
 tumeurs hormono dépendantes (p.ex. tumeurs hépatiques, cancer du sein); chloasma.