

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

### **PrHALOETTE**

Anneau vaginal à libération lente  
d'étonogestrel et d'éthinylestradiol (11,7 mg / 2,7 mg)  
diffusant 120 mcg d'étonogestrel / 15 mcg d'éthinylestradiol par jour

Anneau vaginal contraceptif

POUR USAGE VAGINAL SEULEMENT

**Searchlight Pharma Inc.**  
1600, Notre-Dame Ouest, suite 312  
Montréal, QC  
Canada, H3J 1M1

Date de préparation :  
7 septembre 2021

**Numéro de la demande : 247926**

## Table des matières

<b>TABLE DES MATIÈRES.....</b>	<b>2</b>
<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....</b>	<b>3</b>
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS.....	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	4
EFFETS INDÉSIRABLES.....	14
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	20
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....	29
SURDOSAGE.....	32
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	33
STABILITÉ ET ENTREPOSAGE.....	35
DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION .....	36
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	36
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>	<b>37</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	37
ÉTUDES CLINIQUES.....	39
ESSAIS COMPARATIFS- CONTRÔLES DU CYCLE.....	44
ÉTUDES MÉTABOLIQUES.....	46
DENSITÉ MINÉRALE OSSEUSE .....	48
INNOCUITÉ GLOBALE.....	49
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE.....	49
TOXICOLOGIE.....	50
RÉFÉRENCES.....	52
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....</b>	<b>56</b>

# PrHALOETTE

## Anneau vaginal à libération lente d'étonogestrel et d'éthinylestradiol

### PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

#### RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique / teneur	Tous les ingrédients non médicinaux
Vaginale	Anneau vaginal à libération lente 11,7 mg d'étonogestrel et 2,7 mg d'éthinylestradiol (120 mcg d'étonogestrel et 15 mcg d'éthinylestradiol par jour)	Copolymères d'éthylène-acétate de vinyle. <i>Pour une liste complète, voir la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT</i>

#### INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Haloette (anneau vaginal à libération lente d'étonogestrel et d'éthinylestradiol) est indiqué pour :

- La prévention de la grossesse

**Enfants (< 18 ans) :** L'innocuité et l'efficacité d'Haloette n'ont pas été étudiées chez les adolescentes de moins de 18 ans. L'utilisation de ce produit avant l'apparition des premières règles n'est pas indiquée.

#### CONTRE-INDICATIONS

Haloette ne doit pas être utilisé en présence de l'une ou l'autre des conditions énumérées ci-dessous. Si l'une de ces conditions apparaît pour la première fois pendant l'utilisation de Haloette, l'anneau doit être retiré immédiatement.

- Épisode actuel ou antécédents de thrombose veineuse, avec ou sans embolie pulmonaire.
- Épisode actuel ou antécédents de thrombose artérielle (p. ex., accident vasculaire cérébral, infarctus du myocarde) ou prodrome de thrombose (p. ex., angine de poitrine ou accident ischémique transitoire).
- Cardiopathie valvulaire accompagnée de complications.
- Facteur de risque important ou multiples facteurs de risque de thrombose artérielle ou veineuse (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système cardiovasculaire et Fonction hématologique**) :
  - Hypertension grave (valeurs persistantes  $\geq 160 / 110$  mmHg).
  - Prédisposition connue à la thrombose veineuse ou artérielle, avec ou sans composante héréditaire, telle que la résistance à la protéine C activée (y compris la mutation du facteur V de Leiden), le déficit en antithrombine III, le déficit en protéine C, le déficit

en protéine S, l'hyperhomocystéinémie et la présence d'anticorps antiphospholipides (anticorps anticardiolipine, anticoagulant circulant de type lupique).

- Dyslipoprotéinémie sévère.
- Tabagisme chez les patientes de plus de 35 ans.
- Diabète sucré avec atteinte vasculaire.
- Intervention chirurgicale majeure avec immobilisation prolongée (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités**).
- Antécédents de migraine avec symptômes neurologiques focaux.
- Toute lésion oculaire provenant d'une affection vasculaire ophtalmique, comme la perte partielle ou totale de la vue ou une anomalie du champ visuel.
- Pancréatite ou antécédents de pancréatite associée à une hypertriglycéridémie grave.
- Épisode actuel ou antécédents de maladie hépatique grave, tant et aussi longtemps que les paramètres hépatiques ne sont pas revenus à la normale.
- Utilisation concomitante avec un traitement contre le virus de l'hépatite C (VHC) associant l'ombitasvir, le paritaprévir et le ritonavir, avec ou sans dasabuvir (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonctions hépatique / biliaire / pancréatique, Hépatite C**).
- Présence ou antécédents de tumeur hépatique (bénigne ou maligne).
- Affection maligne connue ou soupçonnée des organes génitaux ou des seins, en cas de sensibilité aux stéroïdes sexuels.
- Saignements vaginaux inexplicables.
- Grossesse établie ou soupçonnée.
- Hypersensibilité à Haloette, à l'un des ingrédients qui entrent dans sa formulation, ou à des composants du contenant. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT** de la monographie de produit.

## MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Mises en garde et précautions importantes

Le tabagisme augmente le risque d'événements cardiovasculaires graves associés à l'utilisation de contraceptifs hormonaux combinés (CHC). Ce risque augmente avec l'âge, particulièrement à partir de 35 ans, et avec le nombre de cigarettes fumées. Par conséquent, les CHC, y compris Haloette, ne doivent pas être utilisés chez les femmes qui ont plus de 35 ans et qui fument (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système cardiovasculaire** ci-dessous).

Les femmes doivent être informées que Haloette **NE LES PROTÉGÈRE PAS** contre les infections sexuellement transmissibles (IST), y compris l'infection par le VIH (le SIDA). Pour se protéger contre les IST, il faut utiliser des préservatifs en latex ou en polyuréthane **EN COMBINAISON AVEC** Haloette.

## Généralités

### **Interrompre la médication dès le premier signe de l'une ou l'autre des manifestations suivantes :**

- A. **Troubles thromboemboliques ou cardiovasculaires** tels que : thrombophlébite, embolie pulmonaire, trouble vasculaire cérébral, ischémie myocardique, thrombose mésentérique ou thrombose rétinienne.
- B. **États qui prédisposent à la stase veineuse et à la thrombose vasculaire**, p. ex., immobilisation après un accident ou alitement par suite d'une longue maladie. D'autres méthodes non hormonales de contraception devraient être utilisées jusqu'à la reprise des activités normales. Quant à l'utilisation des contraceptifs oraux lorsqu'on envisage une intervention chirurgicale, voir Considérations périopératoires.
- C. **Troubles visuels, partiels ou complets.**
- D. **Œdème papillaire ou lésions vasculaires ophtalmiques.**
- E. **Céphalée intense d'origine inconnue ou aggravation des céphalées migraineuses.**
- F. **Augmentation de la fréquence des crises d'épilepsie** (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Tableau 4, Anticonvulsivants).

Haloette et les autres contraceptifs qui contiennent un œstrogène et un progestatif sont appelés des contraceptifs hormonaux combinés. La plupart des mises en garde ci-dessous sont fondées sur des données obtenues à partir d'une voie d'administration orale.

L'utilisation de contraceptifs hormonaux combinés est associée à une augmentation du risque de plusieurs maladies graves, y compris l'infarctus du myocarde, la thromboembolie et l'accident vasculaire cérébral, bien que le risque de morbidité grave ou de mortalité demeure faible chez les femmes en bonne santé sans facteurs de risque sous-jacents. Le risque de morbidité et de mortalité augmente de manière significative en présence de d'autres facteurs de risque comme l'hypertension, l'hyperlipidémie, l'obésité et le diabète. Le risque excédentaire de thromboembolie veineuse (TEV) est le plus élevé au cours de la première année d'utilisation chez les femmes qui ont recours à un CHC. Les autres problèmes médicaux qui ont été associés à des effets indésirables circulatoires comprennent le lupus érythémateux disséminé, le syndrome hémolytique et urémique, la maladie inflammatoire chronique de l'intestin (maladie de Crohn ou colite ulcéreuse), la drépanocytose, la cardiopathie valvulaire et la fibrillation auriculaire.

La survenue ou l'aggravation des troubles suivants a été signalée en cas de grossesse et d'utilisation d'un CHC, bien qu'aucune association directe avec les CHC n'ait pu être nettement établie : porphyrie, lupus érythémateux disséminé, syndrome hémolytique et urémique, chorée de Sydenham, pemphigoïde gestationis et perte de l'audition causée par une otospongiose.

En présence de l'un des troubles / facteurs de risque énumérés ci-dessous, les avantages de l'utilisation d'Haloette doivent être évalués par rapport aux risques possibles pour chaque femme et discutés avec la femme avant qu'elle ne décide de commencer à l'utiliser. En cas d'aggravation, d'exacerbation ou de première apparition de l'un de ces troubles ou facteurs de risque, la patiente doit communiquer avec son médecin. Le médecin décidera alors s'il faut cesser d'utiliser Haloette.

## **Carcinogénèse et mutagenèse**

### ***Cancer du sein***

L'âge et les antécédents familiaux constituent les facteurs de risque les plus importants dans la survenue du cancer du sein. Parmi les autres facteurs de risque établis figurent l'obésité, la nulliparité et une première grossesse à terme tardive. Les groupes de femmes reconnus comme étant à risque élevé pour le cancer du sein avant la ménopause sont les utilisatrices de longue date (plus de 8 ans) de contraceptifs hormonaux combinés (y compris Haloette) et celles qui en ont commencé l'utilisation à un âge précoce. Chez un petit nombre de femmes, l'usage des contraceptifs hormonaux combinés (y compris Haloette) peut accélérer la croissance d'un cancer du sein existant, mais non diagnostiqué. Étant donné que toute augmentation potentielle du risque lié à l'utilisation des contraceptifs hormonaux combinés (y compris Haloette) est faible, il n'y a pas lieu pour l'instant de modifier les règles de prescription.

Les femmes qui reçoivent des contraceptifs hormonaux combinés (comme Haloette) devraient être instruites sur la façon de pratiquer l'auto-examen des seins. Elles devraient prévenir leur médecin dès qu'elles détectent une masse quelconque. Un examen clinique annuel des seins est également recommandé, car si un cancer du sein apparaît, les médicaments contenant un œstrogène peuvent provoquer une progression rapide du cancer.

### ***Cancer du col utérin***

Une infection persistante par le virus du papillome humain (VPH) est considérée comme le facteur de risque le plus important du cancer du col de l'utérus. Certaines études épidémiologiques ont montré que l'utilisation à long terme de contraceptifs oraux combinés (COC) peut contribuer davantage à l'augmentation de ce risque, mais il existe une controverse quant au degré de pertinence de ces résultats, du fait d'une possible confusion liée à d'autres facteurs, comme un biais attribuable à l'examen systématique du col de l'utérus et au comportement sexuel. On ne sait pas dans quelle mesure cet effet est lié à Haloette.

### ***Carcinome hépatocellulaire***

Des études ont montré que les utilisatrices de longue date (> 8 ans) de CHC courent un risque accru de carcinome hépatocellulaire. Cependant, le risque attribuable de cancer du foie chez les utilisatrices de CHC est de moins d'un cas par million d'utilisatrices.

## **Système cardiovasculaire**

### ***Facteurs prédisposant à la coronaropathie***

Le tabagisme augmente les risques d'effets indésirables cardiovasculaires graves et de mortalité. Les contraceptifs hormonaux combinés (y compris Haloette) augmentent ce risque, particulièrement chez les femmes de 35 ans et plus, et le risque augmente avec le nombre de cigarettes fumées. Par conséquent, les CHC, y compris Haloette, ne doivent pas être utilisés chez les femmes qui ont plus de 35 ans et qui fument.

Des données scientifiques convaincantes permettent d'établir à 35 ans la limite supérieure d'âge pour l'utilisation de contraceptifs hormonaux combinés chez les fumeuses.

D'autres femmes présentent, indépendamment du tabagisme, un risque élevé de maladies cardiovasculaires. Ce sont les femmes atteintes de diabète, d'hypertension ou d'anomalies du

métabolisme des lipides, ou qui ont des antécédents familiaux de ces affections. On ignore si les contraceptifs hormonaux combinés augmentent ce risque.

Chez les femmes à faible risque et non-fumeuses, quel que soit leur âge, les avantages de l'utilisation des contraceptifs hormonaux combinés l'emportent sur les risques cardiovasculaires, liés aux préparations à faible teneur hormonale.

Par conséquent, des contraceptifs hormonaux combinés peuvent être prescrits à ces femmes jusqu'à l'âge de la ménopause.

### ***Hypertension***

Les femmes atteintes d'hypertension essentielle bien maîtrisée peuvent prendre des contraceptifs hormonaux combinés (y compris Haloette), mais seulement si elles sont sous étroite surveillance médicale. Si au cours du traitement, il survient une élévation significative de la tension artérielle chez une femme dont la tension artérielle initiale était normale ou chez une femme initialement hypertendue, l'arrêt du médicament est nécessaire.

### **Système endocrinien / métabolisme**

#### ***Diabète***

Les contraceptifs hormonaux combinés actuels à faible dose (y compris Haloette) n'exercent qu'un effet minimal sur le métabolisme des glucides. Les diabétiques ou les femmes ayant des antécédents familiaux de diabète doivent faire l'objet d'une surveillance attentive pour déceler toute altération du métabolisme des glucides. Les femmes prédisposées au diabète qui peuvent bénéficier d'une surveillance médicale étroite pourraient utiliser les contraceptifs hormonaux combinés. Les jeunes diabétiques, dont la maladie est récente et bien maîtrisée, qui ne souffrent pas d'hypertension ni d'autres atteintes vasculaires, comme des modifications du fond d'œil, doivent être examinées plus fréquemment lorsqu'elles font usage de contraceptifs hormonaux combinés.

#### ***Lipides et autres effets métaboliques***

Une petite proportion de femmes qui utilisent des contraceptifs hormonaux combinés présenteront des variations défavorables des paramètres lipidiques. Une méthode contraceptive alternative doit être utilisée chez les femmes présentant une dyslipidémie non maîtrisée (voir également **CONTRE-INDICATIONS**). Une augmentation du taux plasmatique de triglycérides peut entraîner une pancréatite et d'autres complications.

### **Appareil gastro-intestinal**

Selon les études épidémiologiques publiées, il se peut qu'il y ait un lien entre la prise d'un COC et la survenue de la maladie de Crohn ainsi que celle de la colite ulcéreuse, bien que ce lien ne soit pas nettement établi<sup>2,11,20,26,33,46</sup>.

### **Appareil génito-urinaire**

Une patiente qui présente l'un ou l'autre des troubles suivants pourrait ne pas être en mesure d'insérer Haloette correctement ou perdre l'anneau : prolapsus du col de l'utérus, cystocèle et / ou rectocèle et constipation grave ou chronique.

Au cours de l'utilisation d'Haloette, des vaginites occasionnelles sont possibles. Rien n'indique que le traitement de la vaginite affecte l'efficacité d'Haloette ni que l'utilisation d'Haloette affecte le traitement de la vaginite (voir **Interactions médicament-médicament**).

### ***Saignement vaginal***

Les saignements vaginaux irréguliers persistants doivent faire l'objet d'une investigation pour exclure une affection sous-jacente.

Haloette pourrait ne pas convenir aux femmes ayant des affections qui rendent le vagin plus susceptible à des irritations ou à des ulcérations. Dans de très rares cas, du tissu vaginal pourrait se former autour de l'anneau nécessitant son retrait par un professionnel de la santé. Dans certains cas, lorsque du tissu s'était formé autour de l'anneau, le retrait a été réalisé en coupant ce dernier pour le retirer, mais sans toutefois pratiquer d'incision dans le tissu vaginal qui le recouvrait.

### ***Urètre***

Dans de très rares cas, il a été rapporté que l'anneau vaginal à libération lente d'étonogestrel / éthinylestradiol a été inséré par inadvertance dans l'urètre et s'est possiblement retrouvé dans la vessie. Les professionnels de la santé devraient vérifier l'éventualité d'une mauvaise insertion de l'anneau dans l'urètre ou dans la vessie, chez les utilisatrices qui se présentent avec des symptômes urinaires persistants, ou qui sont incapables de localiser l'anneau.

### **Rupture / bris de l'anneau**

Dans de rares cas, on a signalé la rupture / le bris de l'anneau vaginal à libération lente d'étonogestrel / éthinylestradiol au niveau de la soudure de l'anneau. Le cœur d'Haloette étant solide, son contenu demeure intact et il est peu probable qu'il se produise une libération d'hormones. Des cas de lésions vaginales associés à la rupture de l'anneau ont été signalés. En cas de rupture / de bris de l'anneau, son expulsion (sortie hors du vagin) risque de se produire (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Effets du médicament sur le style de vie, Expulsion**). Si une femme découvre que son anneau Haloette s'est rompu, elle devrait mettre l'anneau au rebut, et le remplacer par un nouvel anneau.

### ***Fibromes***

Les femmes ayant des fibromes (léiomyomes) doivent être surveillées de près. Une augmentation soudaine de la taille des fibromes, une douleur et une sensibilité au toucher nécessitent l'interruption du traitement aux contraceptifs hormonaux combinés (y compris Haloette).

### **Fonction hématologique**

Comparativement à ce qui a été observé chez les non-utilisatrices, l'utilisation de contraceptifs hormonaux combinés (CHC) a été associée à un risque accru de thromboses veineuses (thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire), de thromboses artérielles et de complications liées à ces dernières. Ces affections peuvent parfois être fatales.

**Haloette étant un contraceptif avec une voie d'administration vaginale libérant de l'éthinylestradiol et de l'étonogestrel (le métabolite biologique actif du désogestrel), il convient de noter ce qui suit :**

- Comparativement à la non-utilisation, l'emploi de tout CHC comporte un risque accru de thromboembolie veineuse (TEV). Le risque excédentaire de thromboembolie veineuse est le



plus élevé au cours de la première année d'utilisation chez les femmes qui ont recours à un CHC. Les données issues d'une étude prospective de cohorte de grande envergure, qui visait à évaluer l'innocuité de divers COC chez de nouvelles utilisatrices, donnent à penser que ce risque accru, comparativement à celui observé chez les non-utilisatrices, est le plus important au cours des 6 premiers mois d'utilisation d'un contraceptif oral combiné et qu'il est présent chez les femmes qui prennent un COC pour la première fois ou qui recommencent à prendre celui-ci ou un autre COC (après un intervalle sans pilule de 4 semaines ou plus). Le risque accru de thromboembolie veineuse observé est deux à trois fois plus élevé chez les utilisatrices de contraceptifs oraux combinés que chez les non-utilisatrices qui ne sont pas enceintes, et reste inférieur au risque de thromboembolie veineuse associé à la grossesse et à l'accouchement.

Le risque de subir une thromboembolie veineuse chez les utilisatrices de CHC est de 3 à 12 par 10 000 femmes par années, tandis qu'il est de 1 à 5 par 10 000 femmes par années chez les non-utilisatrices.

- Plusieurs études épidémiologiques indiquent que les contraceptifs oraux de troisième génération, incluant ceux contenant le désogestrel (l'étonogestrel, le progestatif libéré par Haloette, est le métabolite biologiquement actif du désogestrel), entraînent un plus grand risque de thromboembolie veineuse que certains contraceptifs oraux de deuxième génération. Ces études indiquent un risque environ deux fois plus élevé, ce qui correspond à 1 ou 2 cas de thromboembolie veineuse pour un taux d'utilisation de 10 000 femmes par années. Cependant, des données provenant d'études supplémentaires n'ont pas démontré cette différence au niveau du risque. Notons toutefois que les thromboembolies veineuses sont rares chez les utilisatrices de contraceptifs oraux.
- Les facteurs de risque connus de thromboembolie veineuse comprennent le tabagisme, l'obésité et les antécédents familiaux de TEV, auxquels s'ajoutent d'autres facteurs qui constituent des contre-indications à l'utilisation des contraceptifs oraux combinés (voir **CONTRE-INDICATIONS**). La thromboembolie veineuse est mortelle dans 1 à 2 % des cas.
- Le risque accru de thromboembolie veineuse associé à l'utilisation de contraceptifs oraux combinés diminue graduellement après leur abandon.

Trois études épidémiologiques ont comparé le risque de thromboembolie veineuse chez les utilisatrices d'anneaux vaginaux à libération lente d'étonogestrel et d'éthinylestradiol et les utilisatrices de contraceptifs oraux combinés. Une étude de cohorte prospective de grande envergure, financée par un commanditaire, a démontré que la fréquence des diagnostics de thromboembolie veineuse était estimée à 8,3 événements par 10 000 femmes par années chez les nouvelles utilisatrices d'anneaux vaginaux à libération lente d'étonogestrel / éthinylestradiol, comparativement à 7,8 événements par 10 000 femmes par années chez les nouvelles utilisatrices de contraceptifs oraux combinés à base de lévonorgestrel (LNG). Cette étude a aussi rapporté une incidence de thromboembolie veineuse de 5,0 événements par 10 000 femmes par années chez les non-utilisatrices de contraceptifs oraux combinés qui n'étaient pas enceintes et de 29,0 événements par 10 000 femmes par années chez les femmes enceintes ou en post-partum<sup>6</sup>.

Une étude de cohorte rétrospective menée aux États-Unis a rapporté des taux d'incidence de thromboembolie veineuse de 11,91 événements par 10 000 femmes par années chez toutes les utilisatrices d'anneaux vaginaux à libération lente d'étonogestrel / éthinylestradiol (y compris les nouvelles utilisatrices et les utilisatrices constantes) et de 6,64 événements par 10 000 femmes par années chez l'ensemble des utilisatrices de contraceptifs oraux combinés à base de LNG<sup>8</sup>. Dans la même étude, les taux d'incidence correspondants chez les nouvelles utilisatrices étaient de 11,35 et 9,21 événements par 10 000 femmes par années pour les anneaux vaginaux à libération lente d'étonogestrel / éthinylestradiol et les contraceptifs oraux combinés à base de LNG, respectivement<sup>27</sup>.

Une deuxième étude de cohorte rétrospective réalisée à l'aide des données du registre national du Danemark a rapporté une incidence de thromboembolie veineuse de 7,8 événements par 10 000 femmes par années chez toutes les utilisatrices d'anneaux vaginaux à libération lente d'étonogestrel / éthinylestradiol et de 6,2 événements par 10 000 femmes par années chez l'ensemble des utilisatrices de contraceptifs oraux combinés à base de LNG. Les nouvelles utilisatrices n'ont pas fait l'objet d'une analyse dans le cadre de cette étude<sup>18</sup>.

Les études épidémiologiques comportent des problèmes méthodologiques intrinsèques qui rendent l'interprétation des résultats difficile<sup>6,8,18,27</sup>. À la lumière des résultats obtenus dans les études épidémiologiques portant sur les nouvelles utilisatrices et les utilisatrices constantes de contraceptifs hormonaux combinés, les médecins prescripteurs doivent tenir compte des avantages et des risques chez divers types de patientes, selon le risque de thromboembolie veineuse (voir **EFFETS INDÉSIRABLES, Études épidémiologiques de cohorte menées après la commercialisation du produit**).

Les femmes utilisant des contraceptifs hormonaux combinés (CHC) doivent être avisées de contacter leur médecin en cas de symptômes possibles de thrombose. En cas de thrombose soupçonnée ou établie, il faut cesser l'utilisation des contraceptifs hormonaux combinés. Une méthode de contraception adéquate doit être adoptée en raison de la tératogénicité du traitement anticoagulant (coumarine).

### **Fonctions hépatique / biliaire / pancréatique**

#### ***Ictère***

Dans le cas des femmes ayant des antécédents d'ictère, y compris d'ictère cholestatique durant la grossesse, les contraceptifs hormonaux combinés (y compris Haloette) devraient être prescrits avec beaucoup de précautions et sous étroite surveillance.

L'apparition d'un prurit généralisé grave ou d'un ictère requiert d'interrompre l'utilisation du produit jusqu'à ce que le problème soit résolu.

Si l'ictère s'avère de type cholestatique, il ne faut pas recommencer l'usage des contraceptifs hormonaux combinés. Chez les femmes qui prennent des contraceptifs hormonaux combinés, des modifications de la composition de la bile peuvent survenir; une incidence accrue de calculs biliaires a été rapportée.

### ***Nodules hépatiques***

Des nodules hépatiques (adénomes et hyperplasie nodulaire focale) ont été signalés, surtout après un usage prolongé de contraceptifs hormonaux combinés. Bien qu'extrêmement rares, ces nodules ont déjà causé des hémorragies intra-abdominales fatales et il s'agit d'un facteur à prendre en considération chez les femmes présentant une masse abdominale, des douleurs aiguës à l'abdomen ou des signes d'hémorragie intra-abdominale.

### ***Hépatite C***

Au cours d'études cliniques portant sur le traitement contre le VHC associant l'ombitasvir, le paritaprévir et le ritonavir (avec ou sans dasabuvir), une hausse du taux d'ALAT de plus de 5 fois la limite supérieure de la normale (LSN) a été observée plus fréquemment (différence significative) chez les femmes prenant des médicaments à base d'éthinylestradiol tels que les CHC. L'utilisation d'Haloette doit être interrompue avant d'entreprendre un traitement associant l'ombitasvir, le paritaprévir et le ritonavir, avec ou sans dasabuvir (voir **CONTRE-INDICATIONS** et **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**). Les patientes peuvent recommencer à utiliser Haloette environ deux semaines après la fin du traitement d'association contre le VHC.

### **Système immunitaire**

#### ***Angioœdème et anaphylaxie***

Les œstrogènes exogènes peuvent provoquer l'apparition de symptômes d'angioœdème ou les exacerber, en particulier chez les femmes atteintes de la forme héréditaire de cette maladie.

Des cas de réactions d'hypersensibilité d'angioœdèmes et d'anaphylaxie ont été signalés pendant l'utilisation d'anneaux vaginaux à libération lente d'étonogestrel / éthinylestradiol.

En présence d'un cas soupçonné d'angioœdème ou d'anaphylaxie, Haloette doit être arrêté et un traitement approprié doit être administré.

### **Système nerveux**

#### ***Migraine et céphalée***

L'apparition ou l'exacerbation d'une migraine ou l'apparition d'une céphalée inhabituelle, récurrente, persistante ou intense, requièrent l'interruption de la prise de contraceptifs hormonaux combinés (y compris Haloette) ainsi qu'une évaluation des causes. Les femmes présentant des migraines et qui utilisent des contraceptifs hormonaux combinés peuvent présenter un risque accru d'accident vasculaire cérébral (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

### **Troubles ophtalmiques**

#### ***Troubles oculaires***

Les femmes enceintes ou qui prennent des contraceptifs hormonaux combinés (y compris Haloette) peuvent présenter un œdème de la cornée, ce qui peut entraîner des troubles de la vision et modifier la tolérance à l'égard des lentilles de contact, surtout si ces dernières sont de type rigide. Les lentilles souples ne causent généralement pas de perturbations. En présence de changements de la vision ou d'une tolérance réduite à l'égard des lentilles de contact, leur port pourrait être arrêté temporairement ou de façon permanente.

### ***Lésions oculaires***

Des rapports cliniques ont fait état de cas de thrombose rétinienne associée à l'utilisation de contraceptifs hormonaux combinés. Les contraceptifs hormonaux combinés (y compris Haloette) doivent être arrêtés dans l'une ou l'autre des éventualités suivantes : perte transitoire, partielle ou complète de la vue de cause inconnue; apparition d'une proptose ou d'une diplopie; œdème papillaire ou lésions vasculaires à la rétine. Des mesures diagnostiques et thérapeutiques appropriées doivent être prises immédiatement.

### **Considérations périopératoires**

#### ***Complications thromboemboliques postchirurgicales***

Après une chirurgie majeure, il existe un risque élevé de complications thromboemboliques postchirurgicales chez les utilisatrices de contraceptifs hormonaux combinés (y compris Haloette). Il faudrait, si possible, interrompre l'utilisation des contraceptifs hormonaux combinés et recourir à une autre méthode de contraception au moins un mois avant une intervention chirurgicale MAJEURE. Après l'intervention chirurgicale, le retour aux contraceptifs hormonaux combinés ne devrait pas se faire avant la première menstruation qui suit la sortie de la patiente de l'hôpital.

### **Peau**

Un chloasma peut parfois survenir, particulièrement chez les femmes ayant des antécédents de masque de grossesse. Les femmes ayant une tendance au chloasma doivent éviter l'exposition au soleil ou aux ultraviolets lors de l'utilisation de Haloette.

### **Troubles psychiatriques**

#### ***Troubles émotionnels***

Les femmes ayant des antécédents de troubles émotifs, surtout de type dépressif, pourraient être plus sujettes à des rechutes si elles prennent des contraceptifs hormonaux combinés (y compris Haloette). Dans les cas de rechute grave, le recours à une méthode alternative de contraception devrait aider à déterminer l'existence d'un rapport de causalité. Les femmes atteintes du syndrome prémenstruel peuvent avoir une réaction variable aux contraceptifs hormonaux combinés, allant de l'atténuation des symptômes à leur aggravation.

### **Fonction sexuelle / reproduction**

#### ***Retour à la fécondité***

Après l'arrêt des contraceptifs hormonaux combinés (y compris Haloette), la conception devrait être différée au moins jusqu'à ce qu'un cycle menstruel normal soit survenu spontanément, afin de pouvoir dater le début de la grossesse. Durant cette période, une autre méthode de contraception devrait être utilisée.

#### ***Aménorrhée***

Certaines femmes peuvent ne présenter aucun saignement de retrait pendant la période sans anneau. Si Haloette a été utilisé conformément aux instructions, une grossesse est improbable. Cependant, si Haloette n'a pas été utilisé conformément aux instructions avant le premier saignement de retrait non constaté, ou si aucun saignement de retrait n'est constaté pour deux périodes sans anneau, il faut exclure l'éventualité d'une grossesse avant de poursuivre l'utilisation d'Haloette.

Les femmes ayant des antécédents d'oligoménorrhée, d'aménorrhée secondaire ou de cycle menstruel irrégulier pourraient continuer d'avoir des cycles anovulatoires ou devenir aménorrhéiques après l'interruption du traitement à base d'œstro-progestatifs.

L'aménorrhée, surtout si elle s'accompagne de galactorrhée, qui persiste pendant six mois ou plus, après l'interruption du traitement, nécessite un examen attentif de la fonction hypothalamo-hypophysaire.

### ***Diminution de l'efficacité***

La non-observance du traitement ou la prise concomitante d'autres médicaments qui réduisent les concentrations plasmatiques de l'éthinylestradiol ou de l'étonogestrel peuvent diminuer l'efficacité d'Haloette (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** et **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

### **Populations particulières**

***Femmes enceintes*** : Les femmes enceintes ne doivent pas prendre de contraceptifs hormonaux combinés (y compris Haloette). Toutefois, si la conception survient au cours de l'utilisation des contraceptifs oraux, il n'y a pas de données concluantes indiquant que les œstrogènes et les progestatifs contenus dans les contraceptifs hormonaux combinés affecteront le développement du fœtus.

Le degré d'exposition lors de la grossesse au cours des études cliniques : Très limité : Cas particuliers seulement.

***Femmes qui allaitent*** : Les effets d'Haloette chez les femmes qui allaitent n'ont pas été évalués et ne sont pas connus. Chez la femme qui allaite, l'utilisation des contraceptifs hormonaux combinés provoque l'excrétion des constituants hormonaux dans le lait maternel, ce qui peut en réduire la qualité et la quantité. Il semble qu'il n'y ait pas d'effet sur la qualité ni la quantité du lait maternel, lorsque l'utilisation des contraceptifs hormonaux combinés commence après le début de la lactation. Rien n'indique que les contraceptifs hormonaux combinés à faible teneur hormonale soient néfastes pour le nourrisson allaité. Toutefois, l'utilisation des contraceptifs hormonaux combinés (y compris Haloette) devrait être déconseillée chez les femmes qui allaitent tant que l'enfant n'aura pas été sevré. Elles devraient recourir à d'autres méthodes de contraception jusqu'au sevrage de l'enfant.

### ***Risque pour le partenaire***

Le degré d'exposition et le rôle pharmacologique éventuel de l'exposition du partenaire sexuel de sexe masculin à l'éthinylestradiol et à l'étonogestrel par suite d'absorption au niveau du pénis n'ont pas été déterminés.

### **Surveillance et analyses de laboratoire**

#### ***Examen physique et suivi***

Avant toute utilisation de contraceptifs hormonaux combinés (y compris Haloette), il faut effectuer une anamnèse et un examen physique complet, y compris une mesure de la tension artérielle. Les seins, le foie, les membres et les organes reproducteurs doivent être examinés. Un frottis de Papanicolaou devrait être réalisé chez la femme sexuellement active.

Le premier examen de contrôle doit avoir lieu trois mois après le début de l'utilisation de contraceptifs hormonaux combinés. Par la suite, un des bilans devrait être effectué au moins une fois par an, ou plus fréquemment si nécessaire. L'examen annuel doit comporter les mêmes vérifications et examens effectués au moment de l'examen initial (décrit ci-dessus) ou être conforme aux recommandations du Groupe de travail canadien sur l'examen médical périodique.

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

### **Aperçu des effets indésirables**

Un risque accru des effets indésirables graves indiqués ci-dessous a été associée à l'utilisation des contraceptifs hormonaux combinés (y compris les anneaux vaginaux à libération lente d'étonogestrel / éthinylestradiol) :

- Thromboembolie veineuse et artérielle
- Thrombophlébite
- Embolie pulmonaire
- Thrombose mésentérique
- Lésions neuro-oculaires, p. ex., thrombose rétinienne
- Infarctus du myocarde
- Thrombose cérébrale
- Hémorragie cérébrale
- Hypertension
- Tumeurs bénignes et malignes du foie
- Affection de la vésicule biliaire
- Anomalies congénitales

Les effets indésirables suivants ont également été signalés chez les femmes prenant des contraceptifs hormonaux combinés :

Les nausées et les vomissements constituent les effets indésirables les plus fréquents et surviennent chez environ 10 % des femmes au cours du premier cycle.

D'autres effets indésirables, qui ont été rapportés à une fréquence de moins de 10 % comprennent:

- Troubles gastro-intestinaux (crampes abdominales et ballonnements)
- Pertes sanguines intermenstruelles
- Tachetures de sang
- Modification du flux menstruel
- Dysménorrhée
- Aménorrhée pendant et après le traitement
- Infécondité temporaire après l'arrêt du traitement
- Œdème
- Chloasme ou mélasme parfois persistant
- Changements au niveau des seins : sensibilité, augmentation de volume et sécrétion
- Gain (5 %) ou perte (0,1 %) de poids
- Hyperplasie endocervicale
- Lactation réduite si contraception orale dès le postpartum
- Ictère cholestatique

- Migraines
- Augmentation du volume des léiomyomes utérins
- Éruptions cutanées allergiques
- Dépression
- Diminution de la tolérance aux glucides
- Candidose vaginale
- Sensation rappelant le syndrome prémenstruel
- Intolérance aux lentilles de contact
- Modification de la courbure de la cornée (accentuation)
- Cataracte
- Névrite optique
- Thrombose rétinienne
- Changements de la libido
- Chorée
- Augmentation ou diminution de l'appétit
- Symptômes apparentés à la cystite
- Rhinite
- Céphalées
- Nervosité
- Étourdissements
- Hirsutisme
- Perte de cheveux
- Érythème multiforme
- Érythème noueux
- Éruption hémorragique
- Vaginite
- Porphyrie
- Altération de la fonction rénale
- Maladie de Raynaud
- Troubles auditifs
- Syndrome hémolytique et urémique
- Pancréatite

### **Effets indésirables rapportés dans les études cliniques**

*Puisque les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux d'effets indésirables peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'études cliniques s'avèrent utiles pour déterminer les effets indésirables liés au médicament et leurs taux approximatifs.*

Les effets indésirables associés au traitement les plus fréquemment observés au cours des deux études cliniques pivots contrôlées étaient des céphalées, des vaginites et la leucorrhée (voir le Tableau 1). Ces effets indésirables et l'incidence de l'acné, des seins sensibles et des nausées, qui sont typiques des contraceptifs, étaient faibles.

**Tableau 1 : Effets indésirables liés au traitement signalés chez  $\geq 1$  % des sujets au cours des études cliniques pivots**

Classe d'organes	Effet indésirable	n*	%
Affections de la peau et des annexes cutanées	Acné	46	2,0
Affections du système nerveux central et périphérique	Céphalées	135	5,8
	Migraine	24	1,0
Troubles psychiatriques	Instabilité émotionnelle	64	2,8
	Diminution de la libido	31	1,3
	Dépression	33	1,4
Affections de l'appareil gastro-intestinal	Nausées	74	3,2
	Douleurs abdominales	24	1,0
Troubles métaboliques et nutritionnels	Gain pondéral	93	4,0
Troubles de l'appareil reproducteur féminin	Vaginite	130	5,6
	Leucorrhée	111	4,8
	Problèmes liés au dispositif	103	4,4
	Douleurs mammaires chez la femme	61	2,6
	Dysménorrhée	60	2,6
	Inconfort vaginal	56	2,4
	Douleurs abdominales (gynécologiques)	<b>36</b>	<b>1,6</b>

\* Total n= 2322 patientes

La cytologie du col utérin a été évaluée chez 2 039 femmes pendant le traitement avec un anneau vaginal à libération lente d'étonogestrel / éthinylestradiol. Pour la majorité des sujets, le résultat du frottis cervical donnait des lésions de stade I lors de l'examen initial et de la dernière évaluation. Un petit nombre de sujets étaient passés d'un résultat normal (stade I, IIa ou IIb) à l'examen initial, à un résultat de lésions de stade III ou IIIa à la dernière évaluation (n = 33, 1,3 %). Des changements cliniquement significatifs particulièrement notables se sont produits chez 7 sujets avec un résultat au test Pap montrant des lésions de stade I lors de l'examen initial à des lésions de stade IIIb / IV (SIL de haut degré) à la dernière évaluation. En résumé, la modification des résultats de la cytologie du col utérin d'un stade normal à un stade anormal s'est produite chez un faible pourcentage de sujets.

Dans des études métaboliques comparatives, l'incidence des effets indésirables était similaire dans le groupe recevant un anneau vaginal à libération lente d'étonogestrel / éthinylestradiol et dans celui recevant le contraceptif oral à base de lévonorgestrel / éthinylestradiol (CO LNG / EE), soit respectivement 57,9 % et 54,0 %. L'incidence d'effets indésirables liés au médicament était plus élevée dans le groupe recevant un anneau vaginal à libération lente d'étonogestrel / éthinylestradiol que dans le groupe CO LNG / EE (respectivement 33,9 % et 24,6 %), en partie à cause des effets indésirables liés au dispositif et l'inconfort vaginal qui n'ont été rapportés qu'avec les anneaux vaginaux. Les examens médicaux et gynécologiques effectués avant et après les études ne démontrent aucune modification cliniquement pertinente d'un groupe à l'autre. La fréquence cardiaque et la tension artérielle n'ont pas changé de manière significative par rapport à la valeur initiale dans les deux groupes. En général, la tolérabilité des deux contraceptifs était bonne (voir Tableau 2).



**Tableau 2 : Effets indésirables (au moins possiblement liés) se produisant dans  $\geq 2$  % des sujets – Études métaboliques comparatives (anneaux vaginaux à base d’ENG / EE n = 121; contraceptifs oraux combinés [COC] n = 126)**

Effet indésirable	Anneau vaginal à libération lente d’ENG / EE n (%)	COC n (%)
Acné	2 (1,7)	3 (2,4)
Sensibilité des seins	5 (4,1)	5 (4,0)
Baisse de la libido	10 (8,3)	0 (0,0)
Dépression	0 (0,0)	6 (4,8)
Effets liés au dispositif <sup>1</sup>	3 (2,5)	s. o. <sup>2</sup>
Céphalées	4 (3,3)	3 (2,4)
Leucorrhées	3 (2,5)	0 (0,0)
Nausées	6 (5,0)	4 (3,2)
Nervosité	3 (2,5)	2 (1,6)
Gain pondéral	4 (3,3)	2 (1,6)
Inconfort vaginal	3 (2,5)	0 (0,0)
Vaginite	5 (4,1)	2 (1,6)

<sup>1</sup> Y compris la sensation d’avoir un corps étranger, des problèmes coïtaux et l’expulsion (termes de l’OMS)  
<sup>2</sup> s. o. = Sans objet

**Effets indésirables moins fréquents rapportés dans les études cliniques (< 1 %; au moins possiblement liés)**

Les autres effets indésirables rares observés au cours des études cliniques étaient les suivants :

*Peau et structures cutanées* : alopecie, dermatites fongiques, eczéma, réactions de photosensibilité, pigmentation anormale, prurit, prurit génital, éruptions cutanées, éruptions maculopapuleuses, séborrhée, décoloration cutanée, troubles cutanés, sécheresse cutanée

*Troubles de l’appareil musculosquelettique* : arthralgie, faiblesse musculaire

*Troubles du système nerveux central et périphérique* : aphasie, crampes dans les jambes, étourdissements, dysesthésie, hypoesthésie, migraine aggravée, paresthésie, vertiges

*Troubles de la vision* : conjonctivite, vision anormale

*Troubles psychiatriques* : réaction agressive, agitation, anorexie, anxiété, apathie, augmentation de l’appétit, trouble de la concentration, dépression aggravée, hallucination, insomnie, augmentation de la libido, nervosité

*Troubles de l’appareil gastro-intestinal* : trouble au niveau de l’anus, troubles du transit intestinal, colite ulcéreuse aggravée, constipation, diarrhée, dyspepsie, flatulences, hémorroïdes, affection rectale, ténésme, vomissements

*Troubles du foie et des voies biliaires* : cholélithiase, hausse de l’ASAT (SGOT)

*Troubles métaboliques et nutritionnels* : déshydratation, hypercholestérolémie, hypertriglycéridémie, œdème généralisé, xérophtalmie

*Troubles endocriniens* : augmentation des œstrogènes, augmentation des glucocorticoïdes, hypothyroïdie

*Troubles cardiovasculaires, généraux* : hypertension, hypotension, troubles d’origine œdémateuse

*Troubles de la fréquence et du rythme cardiaques* : palpitations

*Troubles vasculaires (non cardiaques)* : thrombophlébite, thrombophlébite profonde, thrombophlébite superficielle

*Troubles de l'appareil respiratoire* : asthme, dyspnée, rhinite

*Troubles des globules rouges* : anémie

*Atteintes des plaquettes, saignement et coagulation* : hématome, purpura

*Troubles de l'appareil urinaire* : inconfort vésical, cystite, dysurie, fréquence mictionnelle, urgence mictionnelle, strangurie, incontinence urinaire, infection urinaire

*Affections de l'appareil reproducteur masculin* : problèmes liés au dispositif, troubles pénien, y compris de la douleur, éruption cutanée, ecchymose, éraflures

*Affections de l'appareil reproducteur féminin* : aménorrhée, saignements irréguliers, gonflement mammaire, dysplasie cervicale, cervicite, lésion du col de l'utérus, ectopie, endométrite, lactation non puerpérale, mastite, troubles ovariens, masse ovarienne, douleurs ovariennes, inflammation pelvienne, tension prémenstruelle, troubles utérins SAS, inconfort vulvaire, troubles vulvaires

*Néoplasme* : fibroadénome mammaire, tumeur mammaire bénigne de la femme, test positif du frottis cervical, polype du col de l'utérus, hémangiome acquis, kyste ovarien, fibrome utérin, tumeur vaginale bénigne

*Organisme entier* : distension abdominale, réaction allergique, asthénie, douleurs dorsales, douleurs thoraciques, fatigue, bouffées de chaleur, symptômes pseudo-grippaux, douleurs des jambes, malaise, œdème, œdème périphérique, douleur, sensation de changement de température

*Réactions locales* : nodules cutanés

*Troubles du système immunitaire* : infection virale

*Termes secondaires* : lésion de stade II au test du frottis cervical de PAP

*Classe d'appareils et d'organes indéfinis* : lésion de stade II au frottis cervical de PAP

### **Effets indésirables rapportés après la commercialisation du produit**

Dans l'ensemble, les données de pharmacovigilance concordent avec les attentes et les conclusions fondées sur le programme de développement clinique, sauf certains rapports inattendus concernant des cas de rupture d'anneau (< 0,005 %). Des cas de lésions vaginales associés à la rupture de l'anneau ont également été signalés (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil génito-urinaire**). De plus, des cas de réactions d'hypersensibilité, incluant des angioœdèmes ou une anaphylaxie, ont été signalés.

### **Études épidémiologiques de cohorte menées après la commercialisation du produit**

Les utilisatrices d'anneaux vaginaux à libération lente d'étonogestrel / éthinylestradiol ont présenté un risque de thromboembolie veineuse semblable à celui des utilisatrices de contraceptifs oraux combinés (voir le tableau ci-dessous pour connaître les rapports des risques instantanés ajustés). L'étude TASC (*Transatlantic Active Surveillance on Cardiovascular Safety of etonogestrel / ethinyl estradiol slow release vaginal ring*), une étude d'observation prospective de grande envergure, a évalué le risque de thromboembolie veineuse chez les nouvelles utilisatrices d'anneaux vaginaux à libération lente d'étonogestrel / éthinylestradiol et de contraceptifs oraux combinés provenant d'une population représentative des utilisatrices régulières dans la vraie vie. Les participantes ont fait l'objet d'un suivi sur une période de 24 à 48 mois. Les résultats ont démontré un risque comparable de thromboembolie veineuse chez les utilisatrices d'anneaux

vaginaux à libération lente d'étonogestrel / éthinylestradiol (incidence de TEV de 8,3 événements par 10 000 femmes par années) et les utilisatrices de COC (incidence de TEV de 9,2 événements par 10 000 femmes par années). Chez les utilisatrices de COC à base de lévonorgestrel (LNG), l'incidence de TEV était de 7,8 événements par 10 000 femmes par années. Enfin, l'incidence de TEV était de 5,0 événements par 10 000 femmes par années chez les non-utilisatrices de contraceptifs oraux combinés qui n'étaient pas enceintes et de 29,0 événements par 10 000 femmes par années chez les femmes enceintes ou en post-partum<sup>6</sup>.

Une étude de cohorte rétrospective réalisée à l'aide de données tirées de 4 régimes de soins de santé aux États-Unis (« étude financée par la FDA ») a rapporté des taux d'incidence de thromboembolie veineuse de 11,91 événements par 10 000 femmes par années chez toutes les utilisatrices d'anneaux vaginaux à libération lente d'étonogestrel / éthinylestradiol (y compris les nouvelles utilisatrices et les utilisatrices constantes) et de 6,64 événements par 10 000 femmes par années chez toutes les utilisatrices de contraceptifs oraux combinés à base de LNG<sup>8</sup>. Dans la même étude, les taux d'incidence correspondants chez les nouvelles utilisatrices étaient de 11,35 et 9,21 événements par 10 000 femmes par années pour les anneaux vaginaux à libération lente d'étonogestrel / éthinylestradiol et les contraceptifs oraux combinés à base de LNG, respectivement<sup>27</sup>.

Une deuxième étude de cohorte rétrospective réalisée à l'aide des données du registre national du Danemark a rapporté une incidence de thromboembolie veineuse de 7,8 événements par 10 000 femmes par années chez toutes les utilisatrices d'anneaux vaginaux à libération lente d'étonogestrel / éthinylestradiol et de 6,2 événements par 10 000 femmes par années chez toutes les utilisatrices de contraceptifs oraux combinés à base de LNG. Les nouvelles utilisatrices n'ont pas fait l'objet d'une analyse dans le cadre de cette étude<sup>18</sup>.

**Tableau 3 : Estimation (rapport de risque instantané ou ratio du taux) du risque de thromboembolie veineuse chez les utilisatrices d'anneaux vaginaux à base d'ENG / EE comparés aux utilisatrices de contraceptifs oraux combinés (COC)**

Étude épidémiologique	Produit(s) de comparaison	Rapport de Risque instantané (HR) (IC à 95 %) Nouvelles utilisatrices	Rapport de Risque instantané (HR) ou ratio des taux (RT) (IC à 95 %) Toutes les utilisatrices
TASC <sup>6</sup>	Tous les COC offerts pendant la durée de l'étude*	HR <sup>†</sup> : 0,8 (0,5 à 1,5)	n.d.
	Tous les COC offerts, sauf les CO à base de désogestrel, de gestodène ou de drospirénone	HR <sup>†</sup> : 0,9 (0,4 à 2,0)	
Étude financée par la FDA <sup>8</sup>	COC offerts pendant la durée de l'étude <sup>8</sup>	HR <sup>¶</sup> : 1,09 (0,55 à 2,16)	HR <sup>¶</sup> : 1,56 (1,02 à 2,37)
	COC à base de LNG / d'éthinylestradiol à 0,03 mg	HR <sup>¶</sup> : 0,96 (0,47 à 1,95)	HR <sup>¶</sup> : 1,28 (0,83 à 1,99)
Étude danoise <sup>18</sup>	COC à base de LNG / d'éthinylestradiol à raison de 0,03 à 0,04 mg	n.d.	RT <sup>¶</sup> : 1,9 (1,34 à 2,7)

- \* Comprennent les COC à faible dose contenant les progestatifs suivants : acétate de chlormadinone, acétate de cyprotérone, désogestrel, diénogest, drospirénone, diacétate d'éthinodiol, gestodène, lévonorgestrel, noréthindrone, norgestimate ou norgestrel.
- † Ajusté en fonction de l'âge, de l'IMC, de la durée d'utilisation et des antécédents de TEV
- § Comprennent les COC à faible dose contenant les progestatifs suivants : norgestimate, noréthindrone ou lévonorgestrel.
- ¶ Ajusté en fonction de l'âge, du lieu et de l'année d'inscription à l'étude.
- ¥ Ajusté en fonction de l'âge, de l'année civile et du niveau de scolarité.

## INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### Aperçu

Remarque : Les renseignements d'ordonnance des médicaments concomitants doivent être consultés afin de déterminer les interactions potentielles.

L'administration simultanée de contraceptifs hormonaux combinés (y compris Haloette) et d'autres produits médicinaux peut modifier la réponse prévue pour chacun des médicaments (voir les tableaux 4 et 5). Une réduction de l'efficacité des contraceptifs hormonaux combinés (y compris Haloette) est plus susceptible de se produire avec les préparations à faible teneur hormonale. Ceci peut donner lieu à une grossesse non désirée ou à une métrorragie. Il est important de vérifier tous les médicaments, délivrés sur ordonnance ou non, que prend une femme avant de lui prescrire des contraceptifs hormonaux combinés (y compris Haloette).

*Métabolisme hépatique* : Des interactions peuvent survenir avec les produits médicinaux ou les herbes médicinales qui induisent les enzymes microsomaux, particulièrement les enzymes du cytochrome P450 (CYP). Ces interactions peuvent entraîner une augmentation de la clairance des hormones sexuelles et une réduction de leurs concentrations plasmatiques en plus de réduire l'efficacité des contraceptifs hormonaux combinés, y compris Haloette. Ces produits et ces herbes médicinales sont marqués d'un astérisque (\*) dans les sous-sections **Interactions médicament-médicament** et **Interactions médicament-herbes médicinales** ci-dessous. L'induction enzymatique peut survenir après quelques jours de traitement et elle atteint généralement son apogée après quelques semaines. Après l'arrêt du traitement concomitant, l'induction enzymatique peut se poursuivre pendant environ 28 jours. Le recours à une autre méthode contraceptive alternative dont l'efficacité n'est pas modifiée par les produits médicinaux entraînant une induction enzymatique doit être envisagé chez les femmes traitées à long terme avec de tels produits.

### **Interactions médicament-médicament**

Des interactions entre les stéroïdes contraceptifs et d'autres médicaments ont été décrites dans la littérature médicale.

**Tableau 4: Médicaments susceptibles de réduire l'efficacité des contraceptifs hormonaux combinés (CHC)**

Classe du composé	Médicament	Mécanisme proposé	Traitement proposé
Antiacides		Réduction de l'absorption intestinale des progestatifs.	
Antibiotiques	Chloramphénicol Néomycine Nitrofurantoïne Sulfamides	Induction des enzymes microsomiales hépatiques. Également, trouble de la circulation entérohépatique.	Pour un traitement de courte durée, utiliser une méthode contraceptive de barrière conjointement à Haloette pendant l'administration du médicament entraînant une induction enzymatique et pour 28 jours après l'arrêt de ce dernier. Haloette ne doit pas être utilisé en association avec un diaphragme, une cape cervicale ou le préservatif féminin. Pour un traitement de longue durée au moyen d'un médicament entraînant une induction enzymatique, utiliser une autre méthode contraceptive dont l'efficacité n'est pas modifiée par une telle induction.
	Troléandomycine	Peut retarder le métabolisme des CHC, augmentant le risque d'ictère cholestatique.	
	Rifabutine (*) Rifampicine(*)	Augmentation du métabolisme des progestatifs. Accélération soupçonnée de la métabolisme des œstrogènes.	Utiliser une autre méthode.  Pour un traitement de courte durée, utiliser une méthode contraceptive de barrière conjointement à Haloette pendant l'administration du médicament entraînant une induction enzymatique et pour 28 jours après l'arrêt de ce dernier. Haloette ne doit pas être utilisé en association avec un diaphragme, une cape cervicale ou le préservatif féminin. Pour un traitement de longue durée au moyen d'un médicament entraînant une induction enzymatique, utiliser une autre méthode contraceptive dont l'efficacité n'est pas modifiée par une telle induction.
Anticonvulsivants	Carbamazépine(*) Felbamate(*) Lamotrigine Oxcarbazépine(*) Phénobarbital(*) Phénytoïne(*) Primidone(*) Topiramate(*)	Induction des enzymes microsomiales hépatiques :  Accélération du métabolisme des œstrogènes et liaison accrue du progestatif et de l'éthinylestradiol à la SHBG (protéine de liaison des hormones stéroïdes sexuelles).	Pour un traitement de courte durée, utiliser une méthode contraceptive de barrière conjointement à Haloette pendant l'administration du médicament entraînant une induction enzymatique et pour 28 jours après l'arrêt de ce dernier. Haloette ne doit pas être utilisé en association avec un diaphragme, une cape cervicale ou le préservatif féminin. Pour un traitement de longue durée au moyen d'un médicament entraînant une induction enzymatique, utiliser une autre méthode contraceptive dont l'efficacité n'est pas modifiée par une telle induction.
Antifongiques	Griséofulvine(*)	Une stimulation du métabolisme hépatique des stéroïdes contraceptifs peut survenir.	Utiliser une autre méthode.  Pour un traitement de courte durée, utiliser une méthode contraceptive de barrière conjointement à Haloette pendant l'administration du médicament entraînant une induction

Classe du composé	Médicament	Mécanisme proposé	Traitement proposé
			enzymatique et pour 28 jours après l'arrêt de ce dernier. Haloette ne doit pas être utilisé en association avec un diaphragme, une cape cervicale ou le préservatif féminin. Pour un traitement de longue durée au moyen d'un médicament entraînant une induction enzymatique, utiliser une autre méthode contraceptive dont l'efficacité n'est pas modifiée par une telle induction.
Autres drogues	Analgésiques Antihistaminiques Préparations antimigraineux Phénylbutazone Vitamine E	Une efficacité contraceptive réduite a été rapportée.  Reste à confirmer.	
Inhibiteurs de la protéase du VHC  Inhibiteurs de la protéase du VIH  Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse	Bocéprévir Télaprévir  Nelfinavir(*) Ritonavir(*)  Névirapine Éfavirenz(*)	Les traitements d'association contre le VHC et le VIH peuvent modifier la clairance des hormones sexuelles; entraîner une diminution, une augmentation ou aucun changement des concentrations plasmatiques de l'œstrogène ou du progestatif contenu dans le produit.	Pour un traitement de courte durée, utiliser une méthode contraceptive de barrière conjointement à Haloette pendant l'administration du médicament entraînant une induction enzymatique et pour 28 jours après l'arrêt de ce dernier. Haloette ne doit pas être utilisé en association avec un diaphragme, une cape cervicale ou le préservatif féminin. Pour un traitement de longue durée au moyen d'un médicament entraînant une induction enzymatique, utiliser une autre méthode contraceptive dont l'efficacité n'est pas modifiée par une telle induction.
Médicaments contre l'hypertension artérielle pulmonaire	Bosentan (*)	Induction d'enzymes microsomaux hépatiques.	Pour un traitement de courte durée, utiliser une méthode contraceptive de barrière conjointement à Haloette pendant l'administration du médicament entraînant une induction enzymatique et pour 28 jours après l'arrêt de ce dernier. Haloette ne doit pas être utilisé en association avec un diaphragme, une cape cervicale ou le préservatif féminin. Pour un traitement de longue durée au moyen d'un médicament entraînant une induction enzymatique, utiliser une autre méthode contraceptive dont l'efficacité n'est pas modifiée par une telle induction.
Sédatifs et hypnotiques	Barbituriques Glutéthimide (*) Méprobamate (*)	Induction d'enzymes microsomaux hépatiques.	Pour un traitement de courte durée, utiliser une méthode contraceptive de barrière conjointement à Haloette pendant l'administration du médicament entraînant une induction enzymatique et pour 28 jours après l'arrêt de ce dernier. Haloette ne doit pas être utilisé en association avec un diaphragme, une cape cervicale ou le préservatif féminin. Pour un traitement de longue durée au moyen d'un médicament entraînant une induction enzymatique, utiliser une autre méthode contraceptive dont l'efficacité n'est pas modifiée par une telle induction.

Classe du composé	Médicament	Mécanisme proposé	Traitement proposé
			n'est pas modifiée par une telle induction.

Les contraceptifs hormonaux peuvent interagir avec le métabolisme de certains médicaments. Les concentrations tissulaires et plasmatiques de ces médicaments peuvent par conséquent augmenter (p. ex., la cyclosporine) ou diminuer (p. ex., la lamotrigine).

Si la prise du médicament concomitant se poursuit après le cycle d'administration de trois semaines de l'anneau, le prochain anneau doit être inséré sans délai, c'est-à-dire en omettant la période sans anneau.

**Tableau 5: Modification de l'action de certains médicaments par les contraceptifs hormonaux combinés**

Classe du composé	Médicament	Modification de l'action du médicament	Traitement proposé
Acide folique		Il a été rapporté que les CHC entravaient la métabolisation de l'acide folique.	
Agents alpha-II adrénorécepteurs	Clonidine	Augmentation de l'effet sédatif.	À prendre avec prudence.
Agents bêtamimétiques	Isoprotérénol	L'œstrogène réduit la réponse à ces médicaments.	Ajuster la dose du médicament au besoin. La suspension des CHC peut entraîner une activité excessive du médicament.
Alcool		Augmentation possible des concentrations d'éthanol ou d'acétaldéhyde.	À prendre avec prudence.
Anticoagulants	Tous	Les CHC augmentent les facteurs de coagulation et diminuent l'efficacité. Cependant, les CHC peuvent potentialiser l'action chez certaines patientes.	Utiliser une autre méthode.
Anticonvulsivants	Tous	Les œstrogènes peuvent augmenter le risque de convulsions.	Utiliser une autre méthode.
	Lamotrigine	Des convulsions peuvent survenir par suite de la réduction des concentrations de lamotrigine.	Utiliser une autre méthode.
Antidiabétiques	Hypoglycémiant oraux et insuline	Les CHC peuvent compromettre la tolérance au glucose et augmenter la glycémie.	Utiliser des CHC à faible dose d'œstrogènes et de progestatif, ou utiliser une autre méthode. Surveiller la glycémie.
Antidépresseurs tricycliques	Clomipramine (d'autres peut-être)	Augmentation des effets secondaires : p. ex., dépression.	Utiliser avec prudence.
Antihypertenseurs	Guanéthidine et méthyl dopa	La composante œstrogénique cause de la rétention sodique, le progestatif n'a aucun effet.	Utiliser un CHC à faible teneur en œstrogène ou une autre méthode.
	Bêta-bloquants	Augmentation de l'effet du médicament (réduction du	Ajuster la dose du médicament au besoin. Surveiller l'état du

Classe du composé	Médicament	Modification de l'action du médicament	Traitement proposé
		métabolisme).	système cardiovasculaire.
Antipyrétiques	Acétaminophène	Augmentation du métabolisme et de la clairance rénale.	La dose du médicament peut devoir être augmentée
	Antipyridine	Troubles du métabolisme.	Réduire la dose du médicament.
	AAS	Les effets de l'AAS peuvent être diminués par l'usage à court terme de CHC.	Les patients sous traitement chronique à l'AAS peuvent nécessiter une augmentation de la dose d'AAS.
Acide aminocaproïque		Théoriquement, un état d'hypercoagulabilité peut survenir parce que les CHC augmentent les facteurs de coagulation.	Éviter l'emploi concomitant.
Caféine		Les effets de la caféine peuvent être potentialisés, car les CHC peuvent altérer le métabolisme hépatique de la caféine.	À prendre avec prudence.
Corticostéroïdes	Prednisone	Concentrations sériques nettement plus élevées.	Besoin éventuel de réduire la dose.
Cyclosporine		Peut conduire à une augmentation des concentrations de cyclosporine et à l'hépatotoxicité.	Surveiller la fonction hépatique. La dose de cyclosporine peut devoir être diminuée.
Hypo-cholestérolémiant	Clofibrate	Les CHC peuvent augmenter la clairance du clofibrate, entraînant une diminution des concentrations sanguines de clofibrate.	Utiliser avec prudence.
Mépéridine		Augmentation possible de l'analgésie et de la dépression du SNC en raison de la baisse de métabolisme de la mépéridine.	Utiliser cette association avec prudence.
Sédatifs et hypnotiques	Chlordiazépoxyde Lorazépam Oxazépam Diazépam	Augmentation de l'effet (augmentation du métabolisme).	Utiliser avec prudence.
Tranquillisants de type phénothiazine	Toutes les phénothiazines La réserpine et les médicaments semblables	L'œstrogène potentialise l'effet hyperprolactinémiant de ces médicaments.	Utiliser d'autres médicaments ou des doses plus faibles de CHC. Si une galactorrhée ou une hyperprolactinémie survient, employer une autre méthode.
Théophylline	Tous	Réduction de l'oxydation, menant à une toxicité possible.	Utiliser avec prudence. Surveiller les concentrations de théophylline.
Vitamine B <sub>12</sub>		Il a été rapporté que les CHC réduisent les concentrations sériques de vitamine B <sub>12</sub> .	



### *Inhibiteurs de la protéase et inhibiteurs de la transcriptase*

Lorsqu'administrés en concomitance avec des contraceptifs hormonaux, de nombreux traitements d'association au moyen d'inhibiteurs de la protéase du VIH (p. ex., le nelfinavir), d'inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (p. ex., la névirapine) ou de produits médicaux contre le VHC (p. ex., le bocéprévir et le télaprévir) peuvent augmenter ou diminuer les concentrations plasmatiques des œstrogènes ou des progestatifs, y compris l'étonogestrel. L'efficacité et l'innocuité des contraceptifs oraux pourraient être affectées; on ne sait pas si cela s'applique à Haloette également. Les professionnels de la santé devraient consulter la monographie des inhibiteurs de la protéase anti-VIH ou anti-VHC concernés pour plus de renseignements sur les interactions médicamenteuses.

Au cours d'études cliniques portant sur le traitement contre le VHC associant l'ombitasvir, le paritaprévir et le ritonavir (avec ou sans dasabuvir), une hausse du taux d'ALAT de plus de 5 fois la limite supérieure de la normale (LSN) a été observée plus fréquemment (différence significative) chez les femmes prenant des médicaments à base d'éthinylestradiol tels que les CHC. L'utilisation d'Haloette doit être interrompue avant d'entreprendre un traitement associant l'ombitasvir, le paritaprévir et le ritonavir, avec ou sans dasabuvir (voir **CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonctions hépatique / biliaire / pancréatique, Hépatite C**). Les patientes peuvent recommencer à utiliser Haloette environ deux semaines après la fin du traitement d'association contre le VHC.

### *Inhibiteurs de l'isoenzyme CYP3A4 puissants ou modérés*

La prise concomitante d'inhibiteurs de l'isoenzyme CYP3A4 puissants (p. ex., le kétoconazole, l'itraconazole, la clarithromycine) ou modérés (p. ex., le fluconazole, le diltiazem, l'érythromycine) peut augmenter les concentrations sériques des œstrogènes ou des progestatifs, y compris l'étonogestrel.

### Antibiotiques

Les concentrations sériques d'étonogestrel et d'éthinylestradiol n'étaient pas affectées par l'administration simultanée par voie orale d'amoxicilline ou de doxycycline aux doses usuelles pendant un traitement antibiotique de 10 jours. Les effets d'autres antibiotiques sur les concentrations d'étonogestrel et d'éthinylestradiol n'ont pas été évalués.

### *Gel spermicide de nonoxynol-9 et capsule ou suppositoire de nitrate de miconazole*

La dose unique de 100 mg du gel aqueux de nonoxynol-9 administrée par voie vaginale n'affectait pas les concentrations sériques d'étonogestrel ou d'éthinylestradiol.

La dose unique de 1 200 mg de nitrate de miconazole en solution huileuse, sous forme de capsule, administrée par voie vaginale augmentait les concentrations sériques d'étonogestrel et d'éthinylestradiol à raison, respectivement, de 17 % et 16 %. L'importance clinique de ces résultats demeure inconnue. Néanmoins, on ne s'attend à aucun changement de l'efficacité contraceptive d'Haloette.

Après 3 doses, à raison d'une dose par jour pendant 3 jours, d'un suppositoire antimycosique à 200 mg de nitrate de miconazole en solution huileuse ou d'une crème vaginale antimycosique à 200 mg de nitrate de miconazole en solution aqueuse, les concentrations sériques moyennes

d'étonogestrel et d'éthinylestradiol étaient jusqu'à 40 % plus élevées. Cet effet était plus prononcé lors du traitement avec le suppositoire que lors du traitement avec la crème.

Les effets de l'administration prolongée de ces produits avec Haloette sont inconnus.

#### *Préparations intravaginales*

Des cas de rupture d'anneau ont été signalés lors de l'utilisation concomitante de préparations intravaginales, y compris d'antimycotiques, d'antibiotiques et de lubrifiants (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil génito-urinaire, Rupture / bris de l'anneau**).

#### **Interactions médicament-aliment**

Aucune interaction avec des aliments n'a été établie.

#### **Interactions médicament-herbe médicinale**

Les produits à base d'herbes médicinales contenant du millepertuis (\*) (*Hypericum perforatum*) peuvent induire les enzymes hépatiques (cytochrome P450) et le transporteur P-glycoprotéine; et diminuer l'efficacité des stéroïdes contraceptifs, en plus de causer une métrorragie. Pour un traitement de courte durée, utiliser une méthode contraceptive de barrière conjointement à Haloette pendant l'administration du produit à base d'herbes médicinales et pour 28 jours après l'arrêt de ce dernier. Pour un traitement de longue durée, utiliser une autre méthode contraceptive.

Les médecins et autres professionnels de la santé devraient être informés des produits en vente libre que prennent simultanément les patientes, y compris les produits naturels et à base de plantes.

#### **Effets du médicament sur les constantes biologiques**

Les résultats des épreuves de laboratoire doivent être interprétés en tenant compte du fait que la personne prend des contraceptifs hormonaux combinés (y compris Haloette). Ces derniers peuvent modifier les résultats des épreuves de laboratoire suivantes :

**A. Épreuves de la fonction hépatique**

Aspartate aminotransférase sérique (ASAT) – augmentations variables. Phosphatase alcaline et gamma-glutamyl-transférase (GGT) – légère augmentation.

**B. Tests de coagulation**

Une augmentation légère des valeurs obtenues a été rapportée pour certains paramètres comme la prothrombine et les facteurs VII, VIII, IX et X.

**C. Épreuves de la fonction thyroïdienne**

La liaison aux protéines de la thyroxine augmente comme en témoigne l'augmentation de la concentration sérique totale de thyroxine et la diminution du T<sub>3</sub> capté sur résine.

**D. Lipoprotéines**

De petits changements d'importance clinique non prouvée peuvent survenir dans les fractions de cholestérol à lipoprotéines.

**E. Gonadotrophines**

La production de LH et de FSH est supprimée par l'utilisation des contraceptifs oraux. Attendre deux semaines après l'arrêt des contraceptifs oraux avant de mesurer ces paramètres.

### ***Prélèvements de tissus***

Les anatomo-pathologistes doivent être informés de l'utilisation d'un contraceptif hormonal combiné (y compris Haloette) lorsque des échantillons obtenus à partir d'interventions chirurgicales et de frottis Pap sont soumis pour examen.

### **Effets du médicament sur le style de vie**

#### ***Usage vaginal***

Haloette est un contraceptif conçu pour être utilisé une fois par mois; par conséquent, il doit demeurer dans le vagin pendant une période continue de 3 semaines. Certaines femmes ressentent la présence de l'anneau à un moment ou un autre pendant les 21 jours d'utilisation ou pendant les rapports sexuels. Pendant les rapports sexuels, certains partenaires sexuels peuvent ressentir la présence d'Haloette dans le vagin. Toutefois, les études cliniques ont montré que 90 % des couples ne pensent pas que cela soit un problème. Haloette ne devrait pas être retiré pendant les rapports sexuels.

Haloette pourrait gêner l'insertion et le positionnement de certaines méthodes de barrière féminines, comme le diaphragme, la cape cervicale ou le préservatif féminin. Ces méthodes ne doivent pas être utilisées comme méthodes d'appoint avec Haloette.

#### ***Utilisation de tampons***

Les caractéristiques pharmacocinétiques des anneaux vaginaux à libération lente d'étonogestrel / éthinyloestradiol ont été évaluées au cours d'un cycle chez 10 femmes en bonne santé réparties de façon aléatoire, et qui ont utilisé un tampon (Kotex, régulier) aux jours 8, 9 et 10 du cycle de l'anneau. L'usage des tampons n'a eu aucun effet sur les concentrations sériques d'étonogestrel et d'éthinyloestradiol pendant l'utilisation des anneaux vaginaux à libération lente d'étonogestrel / éthinyloestradiol. On ne sait pas dans quelle mesure cela peut influencer sur l'innocuité et l'efficacité d'Haloette.

#### ***Expulsion***

Haloette peut être accidentellement expulsé, par exemple, quand il n'a pas été introduit correctement, pendant le retrait d'un tampon, durant les rapports sexuels ou au cours d'un effort de défécation. Par conséquent, une bonne habitude à prendre pour l'utilisatrice est de vérifier régulièrement la présence d'Haloette (par exemple, avant et après un rapport sexuel). Si Haloette est accidentellement expulsé, l'utilisatrice doit suivre les instructions fournies aux sections **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Dose recommandée et ajustement de la posologie** et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Dose oubliée**.

Des données cliniques indiquent que l'expulsion d'anneaux vaginaux à libération lente d'étonogestrel / éthinyloestradiol est plus fréquente dans les premiers mois d'utilisation, durant la période où les utilisatrices s'habituent à cette méthode de contraception. Dans une analyse rétrospective de quatre études d'un an sur des anneaux vaginaux à libération lente d'étonogestrel / éthinyloestradiol, il a été rapporté une expulsion de l'anneau dans 0,5 % des cycles (n = 33 462) et ce pourcentage a baissé pour atteindre zéro après une utilisation prolongée (1,1 % au cycle 1; n = 3 228 et 0 % au cycle 13; n = 2 071)<sup>12</sup>. Dans l'ensemble, une expulsion a eu lieu chez 2,3 % des sujets (n = 3 333) au cours des 13 cycles.

Si l'anneau est expulsé accidentellement et demeure hors du vagin pendant moins de trois heures, son efficacité contraceptive n'en est pas réduite. On peut rincer l'anneau vaginal à l'eau froide ou tiède (mais pas chaude) et le réintroduire aussitôt que possible, mais dans un délai maximum de 3 heures (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**, **Dose oubliée** et **RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR**, **Dose oubliée**). Si l'anneau Haloette est perdu, il faudrait en réinsérer un nouveau et continuer le schéma posologique sans modification.

Si Haloette est resté hors du vagin pendant plus de trois heures de suite durant la première ou la deuxième semaine d'utilisation, l'efficacité contraceptive peut en être réduite. La femme doit réinsérer l'anneau dès qu'elle s'en souvient. Une méthode de barrière, comme un préservatif masculin et / ou un spermicide, DOIT être utilisée en plus d'Haloette jusqu'à ce que l'anneau soit demeuré dans le vagin **de manière continue pendant sept jours**. Plus Haloette est demeuré longtemps hors du vagin, et plus cette période à l'extérieur du vagin se rapproche de la période sans anneau, plus le risque d'une grossesse est élevé.

Si Haloette est resté hors du vagin pendant plus de 3 heures au cours de la 3<sup>e</sup> semaine d'utilisation, l'efficacité contraceptive peut s'en trouver réduite. La femme doit jeter l'anneau et choisir l'une des deux options suivantes :

1. Insérer un nouvel anneau immédiatement. Remarque : L'insertion d'un nouvel anneau amorce la période suivante de trois semaines d'utilisation. La femme peut ne pas présenter de saignement de retrait de son cycle précédent. Cependant, il peut se produire des tachetures ou saignements (une métrorragie).
2. Attendre un saignement de retrait et insérer un nouvel anneau au plus tard 7 jours (7 × 24 heures) après le moment de retrait ou de l'expulsion de l'anneau précédent. Remarque : Il ne faut choisir cette option que si l'anneau a été utilisé de façon continue au cours des 7 jours précédents.

Chez les femmes présentant des affections du vagin tel le prolapsus utérin, Haloette est plus susceptible de glisser hors du vagin.

### **Avantages non contraceptifs des contraceptifs hormonaux combinés**

Plusieurs avantages pour la santé autres que la contraception ont été rapportés.

1. Les contraceptifs hormonaux combinés réduisent l'incidence du cancer de l'endomètre et des ovaires.
2. Les contraceptifs hormonaux combinés réduisent le risque d'affections bénignes du sein, ce qui réduit le nombre de biopsies du sein.
3. Les contraceptifs hormonaux combinés réduisent le risque de kystes ovariens fonctionnels.
4. Les utilisatrices des contraceptifs hormonaux combinés perdent moins de sang au cours de leurs menstruations et ont des cycles plus réguliers, ce qui réduit les risques d'anémie ferriprive.
5. L'utilisation des contraceptifs hormonaux combinés peut réduire la gravité de la dysménorrhée et du syndrome prémenstruel et atténuer l'acné vulgaire, l'hirsutisme et d'autres affections liées aux hormones androgènes.
6. Les contraceptifs hormonaux combinés diminuent l'incidence des inflammations pelviennes aiguës et, de ce fait, celle des grossesses ectopiques.
7. Les contraceptifs hormonaux combinés peuvent avoir des effets bénéfiques sur l'endométriose.

Il reste à confirmer si ces avantages s'appliquent également à Haloette.

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

### **Dose recommandée et ajustement de la posologie**

Pour obtenir le maximum d'efficacité, Haloette doit être utilisé selon les instructions (voir **Quand commencer Haloette**, ci-dessous). Un anneau Haloette à la fois est inséré par la patiente, au niveau du vagin. Puisque Haloette est un contraceptif mensuel, l'anneau doit rester en place de façon continue pendant trois semaines. Au bout de trois semaines, l'anneau est retiré pour une période d'une semaine pendant laquelle on constate généralement un saignement de retrait. Un nouvel anneau est ensuite inséré dans un délai maximum d'une semaine après le retrait.

Conseiller les femmes de vérifier régulièrement la présence d'Haloette dans le vagin (par exemple, avant et après un rapport sexuel). Si Haloette est accidentellement expulsé, l'utilisatrice doit suivre les instructions fournies ci-dessous (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**, **Dose oubliée**, ***Retrait accidentel, expulsion ou période sans anneau prolongée***). Pour plus de renseignements à cet égard, voir également la section **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**, **Effets du médicament sur le style de vie**, ***Expulsion***.

### **Dose oubliée**

#### ***Retrait accidentel, expulsion ou période sans anneau prolongée***

Haloette doit rester dans le vagin de façon continue pendant trois semaines. Si l'anneau est expulsé de manière accidentelle et laissé hors du vagin pendant moins de trois heures, son efficacité contraceptive n'en est pas réduite et la femme ne devrait pas devenir enceinte. Il faut rincer l'anneau Haloette avec de l'eau froide ou tiède (mais pas chaude) et le réinsérer le plus tôt possible, dans un délai maximum de trois heures. Si l'anneau Haloette est perdu, il faut en réinsérer un nouveau et continuer le schéma posologique sans modification.

#### ***Si Haloette est resté hors du vagin pendant plus de trois heures consécutives:***

**Pendant les semaines 1 et 2 :** Si Haloette est resté hors du vagin pendant plus de trois heures de suite durant la première ou la deuxième semaine d'utilisation, l'efficacité contraceptive peut en être réduite. La femme doit réinsérer l'anneau dès qu'elle s'en souvient. Une méthode de barrière, comme un préservatif masculin et / ou un spermicide, doit être utilisée en plus d'Haloette jusqu'à ce que l'anneau soit demeuré dans le vagin de manière continue pendant sept jours. Plus Haloette est demeuré longtemps hors du vagin, et plus cette période à l'extérieur du vagin se rapproche de la période sans anneau, plus le risque d'une grossesse est élevé.

**Pendant la semaine 3 :** Si Haloette est resté hors du vagin pendant plus de trois heures consécutives durant la troisième semaine d'utilisation, l'efficacité contraceptive peut en être réduite. La femme doit alors jeter l'anneau et recourir à l'une des deux options suivantes :

1. Insérer un nouvel anneau immédiatement. Le moment de l'insertion marque le début d'une nouvelle période d'utilisation de trois semaines. Il se peut ensuite que la femme ne présente pas de saignement de retrait résultant du cycle antérieur. Elle pourrait toutefois avoir des tachetures ou des métrorragies.
2. Attendre le saignement de retrait puis insérer un nouvel anneau pas plus de sept jours (7 × 24 heures) après la date de retrait ou d'expulsion de l'anneau antérieur. Il ne faut choisir

cette option que si l'anneau a été continuellement en place pendant les sept jours précédents.

Une méthode de barrière, comme un préservatif masculin et / ou un spermicide, doit être utilisée jusqu'à ce que le nouvel anneau soit demeuré dans le vagin de manière continue pendant sept jours.

Si l'intervalle sans anneau dépasse une semaine, le risque de grossesse doit être pris en considération et il **FAUT** utiliser une méthode contraceptive supplémentaire, par exemple un préservatif masculin et / ou un spermicide, jusqu'à ce que l'anneau Haloette ait été en place **pendant sept jours de suite**. Plus l'intervalle sans anneau est long, plus le risque de grossesse est élevé.

Si Haloette est resté hors du vagin pendant une période de temps indéterminée, la possibilité d'une grossesse doit être prise en considération. Un test de grossesse doit être effectué avant l'insertion d'un nouvel anneau.

### **Administration**

L'utilisatrice choisit la position qui lui semble la plus confortable pour insérer l'anneau, par exemple debout une jambe relevée, accroupie ou couchée. Elle pince l'anneau et l'insère dans le vagin, jusqu'à une position confortable. La position exacte d'Haloette dans le vagin n'est pas critique pour l'efficacité contraceptive. L'anneau vaginal doit être inséré le jour approprié et laissé en place pendant trois semaines consécutives. Cela signifie que l'anneau est retiré trois semaines plus tard, le même jour de la semaine qu'il a été inséré, à peu près à la même heure. Pour retirer Haloette, on peut recourber l'index sous l'anneau et le tirer vers l'avant ou le saisir entre l'index et le majeur et tirer. L'anneau utilisé devrait être placé dans le sachet (en papier d'aluminium) et jeté dans une poubelle hors de la portée des enfants et des animaux domestiques (ne pas le jeter dans les toilettes). Le saignement de retrait commence généralement deux à trois jours après le retrait de l'anneau et ne se termine pas forcément avant l'insertion de l'anneau suivant. Pour maintenir l'efficacité contraceptive, le nouvel anneau doit être inséré une semaine après le retrait du précédent, même si le saignement menstruel n'est pas terminé. Par exemple, si Haloette est inséré un mercredi à 22 h, il faut ôter l'anneau trois semaines plus tard, un mercredi à 22 h environ et insérer un nouvel anneau le mercredi suivant.

### ***Quand commencer Haloette***

**IMPORTANT** : La possibilité d'ovulation et de conception avant la première utilisation d'Haloette devrait être envisagée.

### **Aucun contraceptif hormonal utilisé pendant le cycle précédent**

La femme peut commencer à utiliser Haloette dans les cinq premiers jours suivant son cycle naturel (c.-à-d. jours 1 à 5 suivant ses menstruations). Pendant les sept premiers jours d'utilisation d'Haloette, durant le premier cycle, il est recommandé d'utiliser une autre méthode contraceptive, une méthode de barrière, comme le préservatif masculin et / ou un spermicide.

### **À la suite de l'utilisation d'un autre contraceptif hormonal combiné**

La patiente peut passer de son contraceptif hormonal combiné antérieur à Haloette à n'importe quel moment du cycle, si elle l'avait pris continuellement et correctement et si elle est certaine de ne pas être enceinte. Autrement, l'utilisatrice doit insérer Haloette au plus tard le jour qui suit la

dernière journée de la période sans hormone (hormones sous forme de comprimé, de timbre ou de placebo) de son contraceptif hormonal combiné. Il ne faut jamais prolonger la durée recommandée de la période sans hormone du contraceptif antérieur.

#### À la suite de l'utilisation d'une contraception par progestatif seul

Il existe plusieurs méthodes de contraception par progestatif uniquement. Les femmes devraient insérer le premier anneau Haloette comme suit :

- À n'importe quel jour du mois où l'on abandonne la pilule progestative, sans laisser de jour entre la dernière pilule et la première utilisation d'Haloette.
- Le même jour où l'on retire un implant contraceptif.
- Le même jour où l'on enlève un stérilet progestatif.
- Le jour où l'on était censé recevoir une injection contraceptive.

Dans tous ces cas, il faut recommander à la patiente d'utiliser une méthode contraceptive complémentaire comme un préservatif masculin et / ou un spermicide, pendant les sept premiers jours après l'insertion de l'anneau.

#### Après un avortement au cours du premier trimestre

La femme peut commencer à utiliser Haloette dans les cinq premiers jours suivant un avortement au cours du premier trimestre et n'a pas besoin d'utiliser une méthode contraceptive complémentaire. Si elle ne commence pas à utiliser Haloette dans les cinq jours suivant un avortement au cours du premier trimestre, la femme devrait suivre les instructions pour « Aucun contraceptif hormonal utilisé au cycle précédent ». Entre-temps, il faut lui recommander une méthode contraceptive non hormonale.

#### Après accouchement ou avortement au cours du deuxième trimestre

L'utilisation d'Haloette pour la contraception peut commencer quatre semaines après un avortement au cours du deuxième trimestre ou quatre semaines après l'accouchement chez les femmes qui décident de ne pas allaiter. Quand Haloette est utilisé après un accouchement ou une interruption de grossesse, le risque accru de thromboembolie doit être envisagé. (Pour des renseignements sur les affections thromboemboliques, voir **CONTRE-INDICATIONS** et **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction hématologique**. Pour des renseignements sur l'allaitement, voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Femmes qui allaitent**.) Si une femme commence à utiliser Haloette après l'accouchement, il faut lui recommander d'utiliser une méthode contraceptive complémentaire, comme un préservatif masculin et / ou un spermicide, pendant les sept premiers jours. Si elle n'a pas encore eu de menstruation, la possibilité d'ovuler et de concevoir avant le début de l'utilisation d'Haloette devrait être considérée.

Le risque accru de TEV en post-partum doit être pris en considération lors de la reprise d'Haloette (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction hématologique**).

#### ***Déviations par rapport au régime recommandé***

Pour éviter la perte de l'efficacité contraceptive, les femmes ne devraient pas s'écarter du régime recommandé.

### Utilisation prolongée d'Haloette

Si Haloette a été laissé en place pendant jusqu'à une semaine en plus de la durée normale d'utilisation (c'est-à-dire jusqu'à quatre semaines en tout), la femme demeure protégée. Il faut enlever Haloette et le remplacer par un nouvel anneau après un intervalle d'une semaine sans anneau. La concentration sérique moyenne d'étonogestrel pendant la quatrième semaine d'utilisation continue d'anneaux vaginaux à libération lente d'étonogestrel / éthinylestradiol était de  $1\ 272 \pm 311$  pg / mL comparativement à une concentration moyenne de  $1\ 578 \pm 408$  pg / mL à  $1\ 374 \pm 328$  pg / mL pendant les semaines 1 à 3. La concentration sérique moyenne d'éthinylestradiol pendant la quatrième semaine d'affilée d'utilisation d'anneaux vaginaux à libération lente d'étonogestrel / éthinylestradiol était de  $16,8 \pm 4,6$  pg / mL comparativement à une fourchette de concentration moyenne de  $19,1 \pm 4,5$  pg / mL à  $17,6 \pm 4,3$  pg / mL pendant les semaines 1 à 3. Si Haloette a été laissé en place pendant plus de quatre semaines, son efficacité contraceptive peut diminuer. Il faut exclure l'éventualité d'une grossesse avant l'insertion d'un nouvel anneau Haloette et **UTILISER** une méthode contraceptive complémentaire comme un préservatif masculin et / ou un spermicide, jusqu'à ce que le nouvel anneau Haloette soit demeuré en place **de manière continue pendant sept jours**.

### *Absence de menstruations*

1. Si la femme n'a pas suivi le mode d'emploi (Haloette est resté plus de trois heures hors du vagin ou l'intervalle sans anneau précédent a été prolongé au-delà d'une semaine), la possibilité d'une grossesse doit être considérée au moment de la première aménorrhée, et l'utilisation d'Haloette doit être cessée si la grossesse se confirme.
2. Si la femme a suivi le régime prescrit mais qu'elle manque deux menstruations de suite, une grossesse doit être exclue.
3. Si la femme a gardé un anneau Haloette plus de quatre semaines, une grossesse doit être exclue.

### Comment modifier le premier jour d'insertion d'Haloette

Si la femme souhaite changer la journée marquant le début d'un nouveau cycle d'Haloette, elle doit terminer le cycle en cours, puis ôter l'anneau Haloette le même jour de la semaine que celui où elle l'avait inséré. Pendant la période sans anneau, elle peut choisir une nouvelle journée en insérant le nouvel anneau Haloette dès qu'arrive le jour de son choix. En aucun cas, la période sans anneau ne doit dépasser sept jours consécutifs. Plus l'intervalle sans anneau est court, plus le risque de ne pas avoir de saignement de retrait est élevé, de sorte que la femme pourrait présenter une métrorragie et des taches pendant l'utilisation de l'anneau suivant. Cette pratique ne doit avoir lieu qu'une seule fois et ne devrait pas faire partie du schéma posologique courant, car il n'y a pas de données à long terme de disponible sur l'innocuité de l'utilisation continue d'Haloette.

## **SURDOSAGE**

Le surdosage de contraceptifs hormonaux combinés peut causer des nausées, des vomissements, des saignements vaginaux ou d'autres irrégularités du cycle menstruel. Compte tenu de la nature et de la conception d'Haloette, il est peu probable qu'un surdosage se produise. Si Haloette se brise, il ne libère pas une dose d'hormones plus élevée. Aucun effet indésirable grave n'a été signalé après l'ingestion aiguë de fortes doses de contraceptifs oraux par de jeunes enfants. Il n'existe aucun antidote, et tout traitement subséquent doit être symptomatique.

**En cas de surdosage soupçonné, communiquez avec le centre antipoison de votre région.**



## MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Haloette est un anneau vaginal contraceptif combiné, non biodégradable, flexible, transparent, incolore ou presque, contenant deux composants actifs : un progestatif, l'étonogestrel, et un œstrogène, l'éthinylestradiol. Une fois inséré dans le vagin, chaque anneau libère en moyenne 120 mcg / jour d'étonogestrel et 15 mcg / jour d'éthinylestradiol au cours d'une période de trois semaines d'utilisation. Haloette est fait d'un copolymère (l'éthylène-acétate de vinyle) et de stéarate de magnésium, et il contient 11,7 mg d'étonogestrel et 2,7 mg d'éthinylestradiol. Haloette présente un diamètre externe de 54 mm et un diamètre de section de 4 mm.

### Mode d'action

Les contraceptifs hormonaux combinés (y compris Haloette) agissent par suppression des gonadotrophines. Le principal mécanisme d'action est l'inhibition de l'ovulation, mais d'autres modifications se produisent, notamment une modification de la glaire cervicale (pénétration plus difficile des spermatozoïdes dans l'utérus) et des changements de l'endomètre (réduisant les possibilités d'implantation).

### Pharmacodynamie

L'étonogestrel, le composant progestatif d'Haloette, manifeste une activité androgénique faible par rapport à ses effets progestogéniques, et il peut augmenter le taux de cholestérol-HDL<sub>1</sub>, de cholestérol-HDL<sub>2</sub> et de cholestérol-HDL<sub>3</sub> et le ratio d'apoprotéine A-1 / B sans affecter le LDL. À l'instar d'autres contraceptifs hormonaux, ces changements du profil lipidique peuvent être associés à une hausse des triglycérides.

### Pharmacocinétique

Les paramètres pharmacocinétiques de l'étonogestrel et de l'éthinylestradiol ont été déterminés pendant un cycle d'utilisation d'anneaux vaginaux à libération lente d'étonogestrel / éthinylestradiol chez 16 femmes en bonne santé, et ils sont résumés au tableau 6.

**Tableau 6: Sommaire des paramètres pharmacocinétiques d'anneaux vaginaux à libération lente d'étonogestrel / éthinylestradiol chez 16 femmes en bonne santé**

	C <sub>max</sub> moyenne (ÉT) pg / ml	t <sub>1/2</sub> (h)	T <sub>max</sub> (h)	Clairance (L / h)
Étonogestrel	1 716 (445)	29,3 (6,1)	200,3 (69,9)	3,4 (0,8)
Éthinylestradiol	34,7 (17,5)	44,7 (28,8)	59,3 (67,5)	34,8 (11,6)

C<sub>max</sub> – concentration sérique maximale du médicament

T<sub>max</sub> – temps auquel se produit la concentration sérique maximale

t<sub>1/2</sub> – demi-vie d'élimination, calculée par  $0,693 / K_{elim}$

Clairance – clairance apparente

### Absorption

*Étonogestrel* : L'étonogestrel libéré par Haloette est absorbé rapidement. La biodisponibilité de l'étonogestrel après administration par voie vaginale est d'environ 100 %. Les concentrations sériques d'étonogestrel et d'éthinylestradiol (pg / ml) observées pendant trois semaines d'utilisation d'anneaux vaginaux à libération lente d'étonogestrel / éthinylestradiol sont résumées au tableau 6.

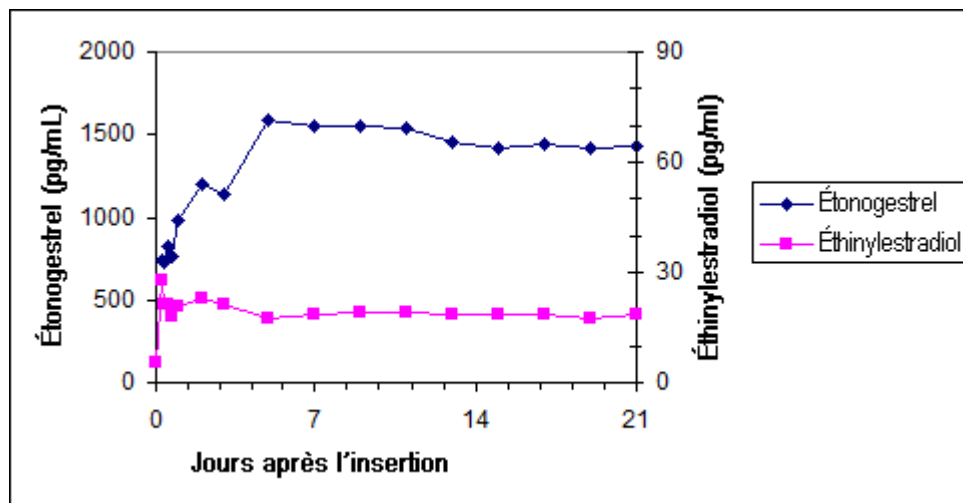
**Éthinylestradiol** : L'éthinylestradiol libéré par Haloette est absorbé rapidement. La biodisponibilité de l'éthinylestradiol après administration par voie vaginale est d'environ 55,6 %, ce qui est comparable à celle de l'administration orale d'éthinylestradiol. Toutefois, l'exposition globale de l'organisme à l'éthinylestradiol avec les anneaux vaginaux à libération lente d'étonogestrel / éthinylestradiol était d'environ 50 % de celle observée pour un contraceptif oral à 30 mcg, montrant la différence des doses quotidiennes (15 mcg par rapport à 30 mcg). Les concentrations sériques d'éthinylestradiol observées pendant trois semaines d'utilisation d'anneaux vaginaux à libération lente d'étonogestrel / éthinylestradiol sont résumées au tableau 7.

**Tableau 7: Concentrations sériques moyennes (écart-type) d'étonogestrel et d'éthinylestradiol (n = 16)**

	1 semaine	2 semaines	3 semaines
Étonogestrel (pg / ml)	1 578 (408)	1 476 (362)	1 374 (328)
Éthinylestradiol (pg / ml)	19,1 (4,5)	18,3 (4,3)	17,6 (4,3)

La figure 1 montre le profil pharmacocinétique de l'étonogestrel et de l'éthinylestradiol pendant l'utilisation d'anneaux vaginaux à libération lente d'étonogestrel / éthinylestradiol.

**Figure 1: Profil de concentration sérique en fonction du temps d'étonogestrel et d'éthinylestradiol pendant trois semaines d'utilisation d'anneaux vaginaux à libération lente d'étonogestrel / éthinylestradiol**



Les taux sériques d'éthinylestradiol ont été mesurés au cours d'une étude comparative à répartition aléatoire (n = 24) sur un anneau vaginal à libération lente d'étonogestrel / éthinylestradiol (libération quotidienne vaginale d'éthinylestradiol : 0,015 mg), un timbre transdermique (norelgestromine / éthinylestradiol; libération quotidienne d'éthinylestradiol : 0,020 mg) et un contraceptif oral combiné (lévonorgestrel / éthinylestradiol; libération quotidienne d'éthinylestradiol : 0,030 mg), mené pendant un cycle chez des femmes en bonne santé. L'exposition générale mensuelle à l'éthinylestradiol ( $ASC_{0-\infty}$ ) de l'anneau vaginal à libération lente d'étonogestrel / éthinylestradiol était de 10,9 ng·h / mL.

**Distribution :** *Étonogestrel* : l'étonogestrel s'est lié à 98 % aux protéines, principalement à l'albumine et à la protéine de liaison des stéroïdes sexuels (SHBG). Le volume apparent de distribution de l'étonogestrel est de 2,3 L / kg.

*Éthinylestradiol* : l'éthinylestradiol est fortement, mais non spécifiquement, lié à la sérum-albumine (environ 98,5 %) et produit une augmentation des concentrations sériques de protéine de liaison des stéroïdes sexuels (SHBG). Un volume de distribution apparent d'environ 15 L / kg a été déterminé.

#### **Métabolisme :**

Les données *in vitro* montrent que l'étonogestrel et l'éthinylestradiol sont métabolisés dans les microsomes du foie par l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450. L'éthinylestradiol est essentiellement métabolisé par hydroxylation aromatique, mais une grande variété de métabolites hydroxylés et méthylés sont formés. Ils sont présents sous forme de métabolites libres et de métabolites sulfate et glucuronide conjugués. Les métabolites d'éthinylestradiol hydroxylés ont une activité œstrogénique faible. L'activité biologique des métabolites d'étonogestrel est inconnue.

**Excrétion :** L'étonogestrel et l'éthinylestradiol sont principalement éliminés dans l'urine, la bile et les selles.

#### **Populations et situations particulières**

**Enfants (< 18 ans):** Les paramètres pharmacocinétiques des anneaux vaginaux à libération lente d'étonogestrel / éthinylestradiol n'ont pas été évalués chez les adolescentes postpubères en bonne santé âgées de moins de 18 ans.

**Race :** Aucune étude formelle n'a été menée pour évaluer l'effet de la race sur la pharmacocinétique des anneaux vaginaux à libération lente d'étonogestrel / éthinylestradiol.

**Insuffisance hépatique :** Aucune étude formelle n'a été menée pour évaluer l'effet d'atteintes hépatiques sur la pharmacocinétique, l'innocuité et l'efficacité des anneaux vaginaux à libération lente d'étonogestrel / éthinylestradiol. Toutefois, les hormones stéroïdiennes risquent d'être faiblement métabolisées chez les utilisatrices ayant une altération de la fonction hépatique. Des perturbations aiguës ou chroniques de la fonction hépatique peuvent nécessiter l'arrêt du CHC jusqu'à ce que les marqueurs de cette fonction soient revenus à la normale (voir **CONTRE-INDICATIONS** et **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

**Insuffisance rénale :** Aucune étude formelle n'a été menée pour évaluer l'effet d'atteintes rénales sur la pharmacocinétique, l'innocuité et l'efficacité des anneaux vaginaux à libération lente d'étonogestrel / éthinylestradiol.

#### **STABILITÉ ET ENTREPOSAGE**

Conserver Haloette à température ambiante (entre 2 et 30°C). Protégez de la lumière.

Conserver dans un endroit sûr, hors de la portée des enfants et des animaux domestiques.

## **DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION**

Après son retrait, Haloette doit être remis dans le sachet refermable et jeté avec les ordures ménagères ordinaires de manière à éviter tout contact accidentel avec autrui. Haloette ne doit pas être jeté dans les toilettes.

## **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

Chaque anneau Haloette est conditionné individuellement dans un sachet refermable en feuille d'aluminium se composant de trois couches, soit de l'extérieur à l'intérieur : polyéthylène téréphtalate (PTE), feuille d'aluminium et polyéthylène à faible densité.

Haloette présente un diamètre externe de 54 mm et un diamètre de section de 4 mm. Chaque anneau contient 11,7 mg d'étonogestrel et 2,7 mg d'éthinylestradiol Ph.Eur. et libère 120 mcg d'étonogestrel et 15 mcg d'éthinylestradiol par jour. Haloette contient également des copolymères d'éthylène-acétate de vinyle (28 % et 9 % d'acétate de vinyle) et du stéarate de magnésium.

Haloette est offert en :    Boîtes de 3 sachets  
                                      Boîtes de 1 sachet

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

##### I. Progestogène

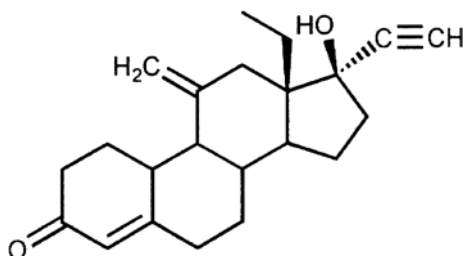
Dénomination commune : Étonogestrel

Nom chimique :  
1) 18,19-Dinor-17 $\alpha$ -prégn-4-en-20-yn-3-one,13-éthyl-17-hydroxy-11-méthylène-;  
2) 3-éthyl-17-hydroxy-11-méthylène-18,19-dinor-17 $\alpha$ -prégn-4-en-20yn-3-one.  
3) (17 $\alpha$ )13-éthyl-17-hydroxy-11-méthylène-18,19-dinorprégn-4-en-20-yn-3-one.

Formule moléculaire : C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>O<sub>2</sub>

Poids moléculaire : 324,46 g / mol

Formule développée :



Aspect physique : Poudre blanche à pratiquement blanche cristalline pouvant avoir une légère odeur.

Solubilité :  
à 22 °C : n-Hexane – 2 mg / ml  
Éthanol (96 %) – 60 mg / ml  
Acétate d'éthyle – 60 mg / ml  
Eau – pratiquement insoluble

Point de fusion : 197,6 °C

## II. Œstrogène

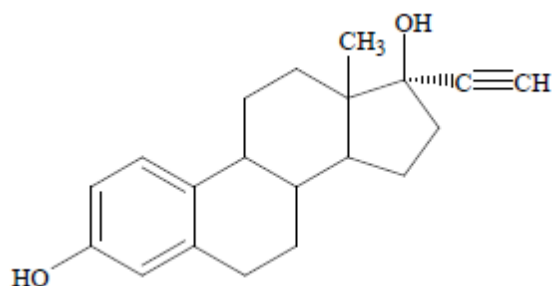
Dénomination commune : Éthinylestradiol Ph.Eur.

Nom chimique : 19-Nor-17 $\alpha$ -pregna-1,3,5(10)-trien-20-yne-3,17-diol

Formule moléculaire : C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>O<sub>2</sub>

Poids moléculaire : 296,4 g / mol

Formule développée :



Aspect physique : Poudre cristalline blanche

Solubilité : Soluble dans l'éthanol, l'éther, l'acétone, le chloroforme.  
Pratiquement insoluble dans l'eau.

Point de fusion : 182 à 184 °C

## ÉTUDES CLINIQUES

### Étude comparative de biodisponibilité

Une étude de biodisponibilité comparative ouverte, randomisée, à deux traitements, à deux périodes, à dose unique et croisée de l'anneau vaginal à libération lente Haloette (Searchlight Pharma Inc.) et de l'anneau vaginal à libération lente NUVARING® (Merck Sharps & Dohme Corp., USA) a été menée chez 20 femmes volontaires adultes en bonne santé. Les données comparatives de biodisponibilité des 20 sujets incluses dans l'analyse statistique sont présentées dans les tableaux suivants :

**Tableau 8: Sommaire des données comparatives de biodisponibilité**

Éthinylestradiol (1x 15 mcg par jour) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Test <sup>1</sup>	Référence <sup>2</sup>	Ratio (%) des moyennes géométriques	Intervalle de confiance 90 %
ASC <sub>0-504</sub> (pg·h / mL)	9021,81 9633,28 (46,58)	10211,15 10 896 (46,37)	88,4	86,3 à 90,4
ASC <sub>T</sub> (pg·h / mL)	9411,18 10 109,74 (49,78)	10631,53 11 398,92 (48,95)	88,5	86,6 à 90,5
ASC <sub>I</sub> (pg·h / mL)	9594,43 10 274,22 (50,97)	10800,88 11467,37 (49,40)	88,8	86,8 à 90,9
C <sub>max</sub> (pg / mL)	23,15 24,59 (43,78)	26,73 28,10 (39,37)	86,6	82,9 à 90,5
T <sub>max</sub> <sup>3</sup> (h)	84,11 (12,03 à 503,97)	60,29 (2,00 à 432,24)		
T <sub>1/2</sub> <sup>4</sup> (h)	21,53 (42,54)	20,12 (30,36)		

<sup>1</sup> HALOETTE (étonogestrel / éthinylestradiol) anneau vaginal à libération lente, délivrant 120 mcg / 15 mcg par jour (Searchlight Pharma Inc.)

<sup>2</sup> NUVARING® (étonogestrel / éthinylestradiol) anneau vaginal à libération lente, délivrant 120 mcg par jour (Merck Sharp & Dohme Corp., USA)

<sup>3</sup> Exprimé en tant que médiane (plage) uniquement

<sup>4</sup> Exprimé en moyenne arithmétique (CV %) uniquement

**Tableau 9: Sommaire des données comparatives de biodisponibilité**

Étonogestrel (1x 120 mcg par jour) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Test <sup>1</sup>	Référence <sup>2</sup>	Ratio (%) des moyennes géométriques	Intervalle de confiance 90 %
ASC <sub>0-504</sub> (pg·h / mL)	66 9358,65 69 4824,65 (28,04)	73 6679,10 76 4050,82 (26,50)	90,9	87,7 à 94,1
ASC <sub>T</sub> (pg·h / mL)	71 9592,21 74 8769,27 (28,61)	78 7746,89 81 9513,55 (27,40)	91,3	88,1 à 94,7

Étonogestrel (1x 120 mcg par jour) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Test <sup>1</sup>	Référence <sup>2</sup>	Ratio (%) des moyennes géométriques	Intervalle de confiance 90 %
ASC <sub>I</sub> (pg·h / mL)	72 3704,37 75 3370,92 (28,71)	79 1521,82 82 3758,87 (27,50)	91,4	88,1 – 94,9
C <sub>max</sub> (pg / mL)	1 606,25 1 671,32 (28,76)	1 759,49 1831,57 (27,90)	91,3	88,2 – 94,5
T <sub>max</sub> <sup>3</sup> (h)	288,04 (120,17 à 503,98)	264,38 (120,15 – 432,28)		
T <sub>1/2</sub> <sup>4</sup> (h)	29,69 (24,77)	28,22 (25,93)		

<sup>1</sup> HALOETTE (étonogestrel / éthinylestradiol) anneau vaginal à libération lente, délivrant 120 mcg / 15 mcg par jour (Searchlight Pharma Inc.)

<sup>2</sup> NUVARING® (étonogestrel / éthinylestradiol) anneau vaginal à libération lente, délivrant 120 mcg par jour (Merck Sharp & Dohme Corp., USA)

<sup>3</sup> Exprimé en tant que médiane (plage) uniquement

<sup>4</sup> Exprimé en moyenne arithmétique (CV %) uniquement

## Études démographiques et conception de l'essai

**Tableau 10: - Sommaire des données démographiques des patients pour les essais cliniques dans des indications spécifiques**

# Étude	Conception de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets d'étude (n=nombre)	Âge moyen (plage)	Genre	Critère d'évaluation principal	Critère d'évaluation secondaire
068003	Ouvert, non comparative, multicentrique, efficacité, contrôle du cycle, innocuité	Taux de libération quotidien déclaré de 0,120 mg d'ENG et 0,015 mg d'EE, vaginale- 13 cycles	1 177	28,1 (18 à 41)	F	Contraception- L'efficacité primaire était basée sur l'efficacité contraceptive, c'est-à-dire sur la prévention des grossesses en cours de traitement. Les indices de Pearl (représentant le nombre attendu de grossesse pour 100 femmes par années d'exposition) et la probabilité cumulative	Contrôle des cycles- L'analyse statistique des cycles s'est concentrée sur les paramètres suivants : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Survenue des saignements intermenstruels / tacheture</li> <li>• Absence de saignement de privation / tacheture</li> <li>• Survenue de saignements intermenstruels</li> <li>• Apparition de tacheture percée (tacheture uniquement)</li> <li>• Survenue d'un saignement de retrait précoce</li> </ul>



34219			1 145	28,2 (18 à 41)	globale de grossesse pendant le traitement sont estimés pour évaluer l'efficacité contraceptive des anneaux vaginaux à libération lente d'étonogestrel / éthinyloestradiol .	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Survenue de saignements de retraits continus</li> <li>• Nombre de saignements intermenstruels / jours de tacheture</li> <li>• Nombre de saignements de retrait (jours)</li> <li>• Survenue d'un saignement de retrait précoce avec seulement des jours de tacheture dans la période de l'anneau</li> <li>• L'apparition de saignements de privation continus s'est poursuivie avec les jours de tacheture seulement</li> <li>• Apparition du schéma de saignement prévu</li> </ul>
-------	--	--	-------	----------------	--	---

### *Résultats de l'étude – Essais pivots*

#### a) Efficacité contraceptive- Indice de Pearl

Des études cliniques ont été réalisées dans le monde entier chez des femmes âgées de 18 à 40 ans.

Dans 2 grands essais cliniques pivots de 13 cycles d'utilisation de l'anneau vaginal à libération lente d'étonogestrel / éthinyloestradiol, les taux de grossesse étaient compris entre 1 et 2 pour 100 femmes par années d'utilisation.

#### b) Contrôle des cycles

Les fréquences relatives des saignements / taches et des jours de saignement ont montré un schéma cohérent tout au long des 13 cycles pour les études pivots combinées. La majorité des sujets saignaient / tachaient pendant la période sans anneau. Les fréquences relatives des jours de saignement étaient acceptables pendant presque tous les jours de la période de l'anneau.

Pour les études pivots combinées, les incidences des variables hémorragiques au cours des cycles 1 à 13 étaient acceptables et comparables à celles d'autres contraceptifs hormonaux combinés (tableau 11). L'incidence des saignements intermenstruels / taches variait de 5,1% à 7,9% et l'incidence de l'absence d'hémorragie de privation variait de 1,5% à 2,9% des cycles évaluable en intention de traiter (ITT). Les cycles par protocole (PP) présentaient des incidences plus faibles que les cycles ITT (Figure 2). Les saignements de privation précoces (intervalles de 5,6 % à 8,8 %) et continus (intervalles de 19,5 % à 25,2 %) consistaient principalement en des jours de taches uniquement. L'incidence du schéma hémorragique prévu, qui est représentatif d'un schéma hémorragique « idéal » où le saignement se produit principalement dans la période sans

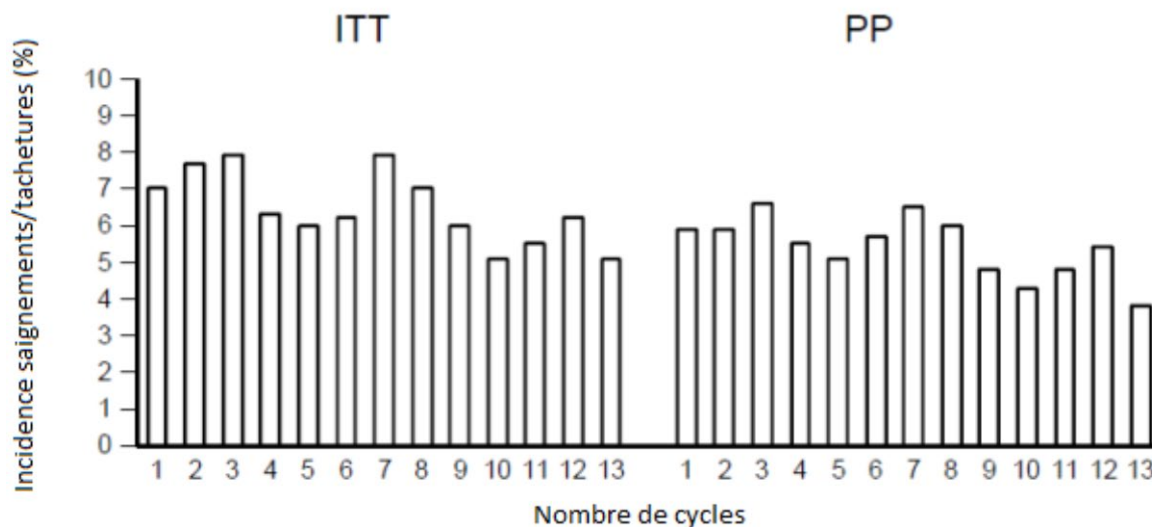
anneau (sans saignement de percée / tachetures sans absence de saignement de retrait, sans absence d'hémorragie précoce et continue (dans la prochaine hémorragie de retrait), au cours des cycles 1 à 12, variaient de 59,9 % à 68,5 % des cycles évaluables en ITT. Les incidences du schéma de saignement prévu étaient comparables entre les cycles ITT et PP.

**Tableau 11: Paramètres du schéma de saignement au cours de la première année d'utilisation- Études pivots combinées**

Cycle	Nombre de cycles évaluables	Nombre de cycles évaluables	Incidence des hémorragies / tachetures (%)		Incidence de l'absence de retrait saignement (%)		Incidence du schéma de saignement prévu (%)	
			ITT	PP	ITT	PP	ITT	PP
1	1 971	1 709	7	5,9	2,9	2,3	59,9	60
3	1 796	1 368	7,9	6,6	2,1	1	63,6	65,2
6	1 649	1 299	6,2	5,7	1,5	1,2	66,5	67,1
9	1 499	1 177	6,0	4,8	2,4	1,7	65,8	66,7
12	1 300	1 053	6,6	5,3	2,2	1,7	68,5	70,0
13	948	734	5,5	3,5	2,2	1,2	84,8	87,9

ITT = Intention de traiter; PP = Par Protocole

**Figure 2 : Incidence des saignements / tachetures (BTB / S)- Études pivots combinées**



ITT= Intention de Traiter; PP; Par le Protocole

### c) Tolérance

L'acceptabilité de l'utilisation de l'anneau vaginal à libération lente d'étonogestrel / éthinyloestradiol a été évaluée dans les études pivots sur la base des réponses aux questions complétées par chaque sujet à différents moments au cours des études. Les données d'acceptabilité de la dernière évaluation concernant l'utilisation d'anneaux vaginaux à libération lente d'étonogestrel / éthinyloestradiol sont présentées dans le tableau 12. Presque toutes les femmes ont trouvé l'anneau facile à insérer et à retirer. Dix-huit pourcent des femmes ont déclaré

ressentir au moins occasionnellement l’anneau pendant les rapports sexuels. Bien que cette réponse soit plus élevée pour la question des partenaires sentant l’anneau, 94 % des partenaires des finissantes des études et 83 % des partenaires de celles qui ont discontinuées ne se sont pas opposés à ce que les femmes utilisent l’anneau.

**Tableau 12: Réponses au questionnaire d’acceptabilité lors de la dernière évaluation- Études pivots combinés**

	Population	Nombre de répondants	Proportion des sujets ayant répondu:		
			Jamais / rarement %	Parfois %	Fréquemment / toujours %
L’anneau était-il facile à insérer ?	Complétés	1 499	1	1	98
	Discontinués	643	4	5	92
	Combinés	2 142	2	2	96
L’anneau était-il facile à retirer ?	Complétés	1 499	0	1	98
	Discontinués	642	2	3	95
	Combinés	2 141	1	2	98
Pouviez-vous sentir l’anneau pendant les rapports sexuels ?	Complétés	1 498	85	12	3
	Discontinués	630	77	13	10
	Combinés	2 128	83	13	5
Le partenaire pouvait-il sentir l’anneau pendant les rapports sexuels ?	Complétés	1 498	71	22	7
	Discontinués	631	63	21	16
	Combinés	2 129	68	22	10
Est-ce que l’utilisation de l’anneau dérange le partenaire?	Complétés	1 498	94	4	2
	Discontinués	635	83	6	10
	Combinés	2 133	91	5	5

Quatre-vingt-seize pour cent (96 %) des finissantes du cycle 13 ont déclaré qu’elles étaient satisfaites de l’anneau et 97 % recommanderaient cette méthode à d’autres. Quatre-vingt-cinq pour cent (85 %) de toutes les femmes (ayant terminé l’étude et ayant abandonné prématurément l’étude) étaient satisfaites de l’utilisation des anneaux vaginaux à libération lente d’étonogestrel / éthinylestradiol et 90 % recommanderaient cette méthode à d’autres.

#### d) Innocuité

Dans les études pivots non contrôlées combinées en ouvert, 351 / 2322 (15,1 %) des sujets traités ont arrêté en raison d’effets indésirables; la plupart étaient des effets indésirables liés au produit. Les effets indésirables les plus fréquents ayant conduit à l’arrêt du traitement chez les femmes étaient des événements liés au dispositif (2,5 %) : sensation d’un corps étranger, expulsion du dispositif, symptômes vaginaux (inconfort / vaginite / leucorrhée), maux de tête (1,3 %), labilité émotionnelle (1,2 %) et une augmentation de poids (1,0 %).

Au cours des 13 cycles de traitement, l'augmentation moyenne du poids corporel par rapport au départ était de 0,84 kg. De même, il n'y a eu aucun changement cliniquement pertinent par rapport à la valeur initiale de la pression artérielle (tableau 13).

**Tableau 13: Variation moyenne ( $\pm$  écart-type) de la tension artérielle et du poids corporel par rapport à la ligne de base- Études pivots combinées (ITT)**

	Cycle			
	3	6	9	13
<b>Diastolique (mmHg)</b>	-0,1 $\pm$ 8,4	-0,3 $\pm$ 8,9	0,0 $\pm$ 8,7	0,5 $\pm$ 8,9
<b>Systolique (mmHg)</b>	-0,2 $\pm$ 10,3	-0,1 $\pm$ 11,0	-0,2 $\pm$ 11,0	0,6 $\pm$ 11,2
<b>Poids corporel (kg)</b>	0,02 $\pm$ 2,29	0,05 $\pm$ 3,12	0,47 $\pm$ 3,40	0,84 $\pm$ 3,81

Les sujets se sont retirés à un taux de  $< 1,0$  % pour les raisons suivantes : saignements irréguliers, gêne vaginale, vaginite, nausée et leucorrhée.

### Essais comparatifs- Contrôles du cycle

Dans 3 études métaboliques, l'objectif secondaire était d'examiner le contrôle du cycle et la tolérance chez les utilisatrices d'anneaux vaginaux à libération lente d'étonogestrel / éthinylestradiol par rapport à un groupe de contraceptifs oraux combinés (COC) 150 mcg de lévonorgestrel / 30 mcg d'éthinylestradiol. Les trois essais étaient de conception similaire pour permettre le regroupement des données pour les 6 cycles.

Les fréquences relatives des saignements / taches et des jours de saignement ont montré une tendance constante tout au long des 6 cycles pour les deux groupes de traitement, à l'exception du cycle 1 dans le groupe COC. Dans le groupe avec l'anneau vaginal à libération lente d'étonogestrel / éthinylestradiol, les fréquences relatives de saignement / taches pendant les périodes sans anneau ont atteint un maximum d'au moins 92,6 % par cycle dans l'analyse en ITT. Dans le groupe COC, les fréquences relatives de saignement / taches pendant les périodes sans anneau ont atteint un maximum d'au moins 91,8 % par cycle. Les fréquences relatives des jours de saignement / taches sont faibles pendant la période de l'anneau / pilule à partir de la seconde moitié de la première semaine, tandis que les fréquences relatives des jours de saignement sont extrêmement faibles pendant presque tous les jours de la période avec l'anneau / pilule.

Des saignements de retrait se sont produits dans presque tous les cycles pour les deux groupes, 98,2 à 100%. Les incidences d'hémorragie de privation précoce (cycle 1 à 6) étaient faibles dans les deux groupes (1,2 % à 13,0 % dans le groupe de l'anneau vaginal à libération lente d'étonogestrel / éthinylestradiol et 1,8 % à 10,3 % dans le groupe COC). Les saignements de privation continus (au cours des cycles 1 à 5) variaient de 17,4 % à 28,0 % dans le groupe de l'anneau vaginal à libération lente d'étonogestrel / éthinylestradiol et de 45,9 % à 57,1 % dans le groupe COC. Cette différence était statistiquement significative. Dans les deux groupes, les saignements de privation précoce et les saignements continus consistaient principalement en des jours de taches uniquement.

Les incidences d'épisodes de saignements intermenstruels / de tache pour le groupe d'anneaux vaginaux à libération lente d'étonogestrel / éthinylestradiol au cours des cycles 1 à 6 variaient de 1,1 % à 5,0 %. (Tableau 12). Dans le groupe COC, ces incidences au cours des cycles 2 à 6

variaient de 5,4 % à 11,0 %, alors qu'au cycle 1, l'incidence était de 38,8 %. Cette différence observée pour le cycle 1 était statistiquement significative. À noter que, pour le cycle 1, le groupe avec l'anneau vaginal à libération lente d'étonogestrel / éthinylestradiol a inséré l'anneau au jour 5 de la période menstruelle, alors que le groupe LNG / EE a commencé la prise de pilule au jour 1. Pour tenir compte de cette différence, une correction a été effectuée lors de l'analyse des données en excluant les sept premiers jours du cycle 1.

L'incidence du schéma de saignement pour le groupe de l'anneau vaginal à libération lente d'étonogestrel / éthinylestradiol était significativement plus élevée au cours des cycles 1 à 5 (allant de 65,3 % à 68,4 %) (tableau 14). Les incidences élevées du schéma hémorragique au cours du cycle 6 (93,8 % dans le groupe de l'anneau vaginal à libération lente d'étonogestrel / éthinylestradiol et 91,4 % dans le groupe COC) étaient dues au fait que les saignements de privation continus n'ont pas été signalés, car cela aurait nécessité des données de saignement post-traitement.

**Tableau 14: Contrôle du cycle dans les études métaboliques combinées (anneau vaginal à libération lente d'étonogestrel / éthinylestradiol n=121; COC n=126) (ITT)**

Cycle	Incidence des hémorragies / tachetures (%)		Incidence du schéma de saignement prévu (%)	
	Anneau vaginal à libération lente étonogestrel / éthinylestradiol	COC	Anneau vaginal à libération lente étonogestrel / éthinylestradiol	COC
1	1,9	38,8	65,4	28,4
2	4,0	10,7	68,3	35,7
3	3,1	10,1	65,3	44,0
4	1,1	6,3	68,4	46,8
5	4,3	11	66,3	45,9
6	5,0	5,4	93,8	91,4

Une grande étude comparative ultérieure avec 150 / 30 mcg de LNG / EE OC (n =512 vs n=518) évaluant les caractéristiques des saignements vaginaux sur 13 cycles a montré que l'incidence des saignements intermenstruels / tachetures pour l'utilisation de l'anneau à libération lente d'étonogestrel / éthinylestradiol variait de 2,0 à 6,4%. L'incidence du schéma de saignement prévu pour les anneaux vaginaux à libération lente d'étonogestrel / éthinylestradiol variait de 58,8 à 72,8 %. Dans l'ensemble, le contrôle du cycle obtenu lors de l'utilisation de l'anneau vaginal à libération lente d'étonogestrel / éthinylestradiol était excellent et meilleur que celui des femmes qui utilisaient un contraceptif oral pour de nombreux paramètres examinés.

## Études métaboliques

### Étude sur le métabolisme des lipides

Une relation causale entre les cardiopathies ischémiques et les profils lipidiques / lipoprotéiques plasmatiques défavorables, en particulier un rapport LDL / HDL élevé, est désormais largement acceptée sur la base de preuves épidémiologiques, biochimiques et autres. Il a également été démontré que les androgènes influencent défavorablement le rapport lipides / lipoprotéines, tandis que les œstrogènes ont un effet bénéfique, en grande partie en augmentant le HDL<sub>2</sub> et, dans une moindre mesure, en réduisant les taux de LDL.

L'utilisation de l'anneau vaginal à libération lente étonogestrel / éthinylestradiol a généralement eu des effets favorables sur les lipides. Dans une étude clinique portant sur 40 sujets traités par l'association étonogestrel / éthinylestradiol à libération lente de l'anneau vaginal, les effets suivants sur les paramètres du métabolisme lipidique ont été observés : le cholestérol total (total-C) était inchangé, le cholestérol à lipoprotéines de haute densité (C-HDL) était inchangé, le HDL<sub>2</sub> a augmenté de 26,3 %, le HDL<sub>3</sub> a diminué de 4,6 %, le cholestérol à lipoprotéines de basse densité (LDL-C) est resté inchangé, les triglycérides ont augmenté de 23,8 %, l'apolipoprotéine A-1 (apo A-1) a augmenté de 10,3 %, l'apolipoprotéine B (apo B) a augmenté de 6,2 % et la lipoprotéine A ( apo A) a diminué de 12,9 %.

Dans la même étude clinique, l'utilisation de l'anneau vaginal à libération lente d'étonogestrel / éthinylestradiol a également été comparée à un groupe de contraceptifs oraux lévonorgestrel / éthinylestradiol (LNG / EE OC). Les taux de cholestérol total sont restés plus ou moins inchangés dans les deux groupes. Cependant, les taux de cholestérol HDL-HDL<sub>2</sub>-HDL<sub>3</sub> étaient significativement plus élevés dans le groupe de l'anneau vaginal à libération lente d'étonogestrel / éthinylestradiol que dans le groupe LNG / EE OC. Les taux de cholestérol HDL-HDL<sub>2</sub>-HDL<sub>3</sub> ont été diminués par rapport à l'inclusion dans le groupe LNG / EE OC et inchangés (HDL), augmentés (HDL<sub>2</sub>) et légèrement diminués (HDL<sub>3</sub>) dans le groupe étonogestrel / éthinylestradiol de l'anneau vaginal à libération lente. Les taux de LDL-cholestérol étaient significativement plus faibles dans le groupe de l'anneau vaginal à libération lente d'étonogestrel / éthinylestradiol, en raison d'une augmentation dans le groupe LNG / EE OC et aucun changement ou diminution dans le groupe de l'anneau vaginal. Les taux de triglycérides ont augmenté dans les deux groupes. Aucune différence significative entre les deux groupes n'a été notée. Les comparaisons de groupe ont indiqué des niveaux d'apolipoprotéine A-1 significativement plus élevés pour le groupe de l'anneau vaginal à libération lente d'étonogestrel / éthinylestradiol. Aucune différence de traitement pour les niveaux d'apolipoprotéine B n'a été observée. Par rapport à la ligne de base, les niveaux ont augmenté dans les deux groupes, à l'exception de l'apolipoprotéine A-1 qui a diminué dans le groupe LNG / EE OC. Les taux de lipoprotéines A ont diminué dans les deux groupes. Aucune différence significative entre les deux groupes n'a été notée.

L'ampleur de l'effet d'un contraceptif hormonal combine sur la SHBG plasmatique dépend à la fois de la dose d'œstrogène et de la dose et du profil hormonal du composant progestatif. Un progestatif à faible activité androgène, tel que l'étonogestrel, devrait induire des concentrations de SHBG plus élevées que celui ayant une activité androgène plus élevée. La comparaison entre deux groupes de traitement a montré une augmentation significativement plus élevée des taux de SHBG ajustés pour le groupe de l'anneau vaginal à libération lente d'étonogestrel / éthinylestradiol (62 % au cycle 6) que le groupe LNG / EE OC. Au cycle 6, les augmentations relatives par rapport aux valeurs initiales étaient de 170 % pour le groupe de l'anneau vaginal à libération lente

d'étonogestrel / éthinylestradiol et de 56 % pour le groupe LNG / EE OC.

#### Étude d'hémostase

Une étude d'hémostase spécifique (n= 44) a été réalisée avec des anneaux vaginaux à libération lente d'étonogestrel / éthinylestradiol. En plus des paramètres conventionnels tels que le fibrinogène, le plasminogène, l'activateur tissulaire du plasminogène et l'antigène I inhibiteur de l'activateur du plasminogène, un certain nombre de nouveaux tests ont été introduits. Ces tests détectent les marqueurs générés dans le processus protéolytique de la cascade génératrice de thrombine ou fibrinolytique et, contrairement aux paramètres plus conventionnels précédemment, sont considérés comme reflétant l'activité hémostatique «*in vivo*». Par conséquent, ils peuvent être plus prédictifs d'un état pré-thrombotique<sup>49</sup> que les paramètres conventionnels. Cela concerne les paramètres de procoagulation fragment de prothrombine 1 et 2 et le complexe thrombine-antithrombine III, qui sont indicatifs de la génération de thrombine, et le paramètre de profibrinolyse complexe plasmine-antiplasmine et les paramètres de renouvellement de la fibrine tels que les produits de dégradation des D-dimères et du fibrinogène en tant que marqueurs de la cascade fibrinolytique. Le facteur VII est encore plus important, car il reflète l'activité coagulante en cours et les paramètres d'anticoagulation antithrombine III, protéine C et protéine S, car les femmes présentant un déficit en l'un de ces facteurs peuvent ne pas être en mesure de s'adapter suffisamment aux changements induits par des facteurs externes.

Les effets des anneaux vaginaux à libération lente d'étonogestrel / éthinylestradiol sur les paramètres d'hémostase mentionnés ci-dessus ont été étudiés dans une étude comparative de groupe ouvert avec 0,150 mg de LNG et 0,030 mg d'EE contenant du OC. Les effets sur les paramètres de coagulation et de fibrinolyse observés dans le groupe de l'anneau vaginal à libération lente d'étonogestrel / éthinylestradiol n'étaient pas statistiquement différents des effets observés dans le groupe LNG / EE OC, à l'exception de l'augmentation relativement plus élevée du paramètre de procoagulation du Facteur VII et du paramètre d'anticoagulation de la protéine C, et la diminution relative moindre du paramètre de la profibrinolyse t-PA dans le groupe de l'anneau vaginal à libération d'étonogestrel / éthinylestradiol. Aucune différence entre les deux groupes de traitement n'a été observée pour le renouvellement de la fibrine. Tant dans le groupe de l'anneau vaginal à libération lente d'étonogestrel / éthinylestradiol que dans les groupes de LNG / EE OC, la plupart des paramètres hémostatiques qui ont été étudiés ont montré de (petits) changements par rapport à la ligne de base. La pertinence clinique de tous ces changements n'est pas claire. Le système hémostatique est très complexe et finement équilibré; dans une certaine mesure, le système d'équilibrage intrinsèque peut surmonter l'activation / inhibition d'un ou plusieurs des paramètres hémostatiques. De plus, il est très difficile de corriger un éventuel rythme naturel, ce qui entrave l'interprétation des changements par rapport à la ligne de base. Néanmoins, les anneaux vaginaux à libération lente d'étonogestrel / éthinylestradiol et le LNG / EE OC n'ont eu aucun effet sur les produits finaux de la cascade fibrinolytique, à savoir les produits de la dégradation de la fibrine.

Compte tenu de la connaissance que les femmes individuelles pourraient avoir une susceptibilité accrue à la thrombose, les données obtenues avec les anneaux vaginaux à libération lente d'étonogestrel / éthinylestradiol et le LNG / EE OC ont également été comparées sur une base individuelle, en mettant l'accent sur les femmes ayant un ou plusieurs paramètres hémostatiques en dehors des plages de référence. Au cours de l'étude, la plupart des sujets des deux groupes de traitement avaient une ou plusieurs valeurs en cours de traitement en dehors de la plage de

référence. Cependant, aucun n'était cliniquement significatif ni considéré comme cliniquement pertinent par l'investigateur.

En conclusion, bien que pour certains paramètres des différences aient été observées entre les anneaux vaginaux à libération lente d'étonogestrel / éthinylestradiol et le LNG / EE OC, il n'y avait aucune preuve d'une perturbation prononcée de l'équilibre hémostatique avec l'un ou l'autre des produits. De plus, les anneaux vaginaux à libération lente d'étonogestrel / éthinylestradiol et le LNG / EE OC n'ont eu aucun effet sur les produits finaux de dégradation de la fibrine.

#### Études sur le métabolisme des glucides

Dans une autre étude métabolique (n=37), il y avait moins d'effet sur le paramètre de la fonction surrénale sur le cortisol total avec les anneaux vaginaux à libération lente d'étonogestrel / éthinylestradiol qu'avec LNG / EE OC. Le paramètre de la fonction thyroïdienne TSH a montré une augmentation relative significativement plus élevée dans le groupe de l'anneau vaginal à libération lente étonogestrel / éthinylestradiol au cycle 3, mais pas à l'évaluation du cycle 6. Les taux de thyroxine libre étaient inchangés par rapport aux valeurs initiales dans les deux groupes. Les effets sur les paramètres du métabolisme des glucides observés dans le groupe de l'anneau vaginal à libération lente d'étonogestrel / éthinylestradiol étaient similaires aux effets observés dans le groupe LNG / EE OC.

#### Densité minérale osseuse

Un essai multicentrique contrôlé ouvert a été mené pour évaluer les effets des anneaux vaginaux à libération lente d'étonogestrel / éthinylestradiol sur la densité minérale osseuse (DMO) chez de jeunes femmes en bonne santé (n=105 ; 76 finissantes) sur une période de 2 ans (26 cycles). Le groupe témoin (n=39; 31 finissantes) était composé de femmes qui n'utilisaient pas de méthode de contraception hormonale, et un DIU était proposé comme médicament d'essai. L'âge moyen des sujets était de 27 ans dans le groupe de l'anneau vaginal à libération lente d'étonogestrel / éthinylestradiol et de 29 ans dans le groupe témoin.

Pour le groupe de l'anneau vaginal à libération lente d'étonogestrel / éthinylestradiol, la DMO pour la colonne lombaire et le col fémoral n'était pas statistiquement différente de la valeur initiale après deux ans de suivi ( la variation du score z était de -0,093 et -0,048, respectivement). Dans le groupe témoin, une légère augmentation de la DMO à la fois pour la colonne lombaire et le col fémoral a été observée (modification du score z de 0,257 et 0,223, respectivement). Au bout de 2 ans, il y avait une différence statistiquement significative dans la variation de la DMO par rapport au départ, entre le groupe de l'anneau vaginal à libération lente d'étonogestrel / éthinylestradiol et le groupe témoin.

Aucun effet indésirable sur la masse osseuse n'a été observé.

#### Autres études

Les modifications microbiologiques ont été étudiées dans une étude de sécurité spécifique (n=58, 13 cycles). La majorité de ces résultats, basés sur les scores de Nugent, étaient de grade I (normal) lors de la sélection, au cycle 6 et à la dernière évaluation, et plus de sujets ont montré une amélioration qu'une détérioration. Aucun sujet n'a présenté de passage du grade I au dépistage de grade III (vaginose bactérienne) au cycle 6. La majorité des observations de colposcopie vaginale étaient normales au dépistage, au cycle 6 et à la dernière évaluation. La fréquence des



changements normaux à anormaux était faible et un nombre égal de sujets ont montré des changements anormaux à normaux. Aucun effet indésirable sur le col de l'utérus et le vagin n'a été trouvé.

### **Innocuité globale**

Les données de toutes les études cliniques (n= 2 501) avec les anneaux à libération lente d'étonogestrel / éthinylestradiol ont montré qu'il est généralement sûr et bien toléré. Environ 15 % des sujets traités avec l'anneau vaginal à libération lente d'étonogestrel / éthinylestradiol dans toutes les études cliniques avec les anneaux vaginaux à libération lente d'étonogestrel / éthinylestradiol ont arrêté en raison d'un effet indésirable, principalement en raison des effets indésirables spécifiques à l'anneau, de problèmes liés au dispositif et la gêne vaginale. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (< 5 %) étaient la vaginite, les céphalées, les infections des voies respiratoires supérieures, la leucorrhée, la sinusite et les nausées. Il n'a pas semblé y avoir d'augmentation de l'incidence de ces effets indésirables avec le traitement à long terme par l'étonogestrel / éthinylestradiol avec l'anneau vaginal à libération lente, et il n'y avait pas de différences cliniquement significatives dans l'incidence de ces effets indésirables courants qui pourraient être attribuées à des différences dans les caractéristiques démographiques dont l'âge, l'indice de masse corporelle, la race et le statut de la femme au niveau du médicament. Il n'y a eu aucun changement cliniquement pertinent par rapport aux valeurs initiales de la chimie du sang. De l'hématologie ou de la mesure de la fréquence cardiaque.

## **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE**

### **Pharmacologie chez l'animal et *in vitro***

Les études de pharmacologie chez l'animal et les études *in vitro* de liaison aux récepteurs indiquent que l'étonogestrel est un progestatif hautement sélectif (voir le tableau 15) sans effets oestrogéniques, et uniquement une androgénicité résiduelle.

**Tableau 15: Comparaison de l'affinité relative du désogestrel, de l'étonogestrel et de la progestérone pour le récepteur de la progestérone dans le cytosol utérin\***

	<b>Myomètre de la lapine</b>	<b>Myomètre humain</b>
<b>désogestrel</b>	5	2
<b>étonogestrel</b>	111	113
<b>progestérone</b>	32	18

\* Les affinités de liaison ont été établies à 4°C au moyen du standard de référence le 16 $\alpha$ -éthyl-21-hydroxy-9-nor-prégn-4-ène-3,20-dione.

L'affinité de l'étonogestrel pour les récepteurs de la progestérone dans le cytosol utérin est d'environ 1 / 10 de celle de la 5 $\alpha$ -dihydrotestostérone suggérant une faible activité androgénique. L'affinité de l'étonogestrel au récepteur androgénique dans les cellules intactes MCF-7 était également bien plus faible que celle des autres progestatifs. Par conséquent, « l'indice de sélectivité » (ratio d'affinité de liaison de progestogène / récepteur androgène) de l'étonogestrel dans les cellules MCF-7 intactes est élevé.

## TOXICOLOGIE

### Études sur la toxicité aiguë

Les études de toxicité aiguë ont été conduites chez les rates et les souris, par voies orale et intrapéritonéale. L'étonogestrel (ENG) était administré oralement par gavage (2 000 mg / kg), ou par injection intrapéritonéale (500 mg / kg). Aucune mortalité ne s'est produite aux doses utilisées. Ce résultat concorde avec les données publiées qui indiquent que les stéroïdes sexuels naturels et synthétiques ne produisent généralement qu'une faible activité toxique chez les animaux.

### Études sur la toxicité chronique

Les études de toxicité chronique comprenaient l'exposition à l'ENG par administration orale chez des rats (52 semaines) et des chiens (26 semaines). Chez les rats, des doses orales allant jusqu'à ~70 fois, et chez les chiens, jusqu'à ~160 fois, la dose quotidienne moyenne anticipée chez l'humain ont été administrées. En général, l'ENG a induit un profil de modifications endocrinologiques, en particulier dans les organes génitaux et les glandes annexes des rats et des chiens. Ces changements étaient reliés à la dose, généralement réversibles et probablement fondés sur l'activité hormonale de l'ENG. Des études sur des rats pendant jusqu'à 2 ans et sur des chiens pendant jusqu'à 5,8 ans au moyen d'implants contenant l'ENG n'ont pas révélé non plus d'anomalies générales ou locales pouvant être liées à l'ENG ou à l'implant. Ces études de toxicité chronique indiquent que l'ENG est dénué de propriétés toxiques intrinsèques. Cette constatation concorde avec l'observation que l'ENG est le métabolite biologiquement actif du désogestrel.

Des études de toxicité spéciales ont été effectuées sur les singes pendant un maximum de 3 mois à l'aide de suppositoires, d'anneaux vaginaux, ou de préparations orales contenant de l'étonogestrel (ENG) et de l'éthinylestradiol (EE). Les résultats montrent que le traitement au moyen de l'ENG et de l'EE à raison de doses intravaginales pouvant atteindre environ 25 fois et de doses orales pouvant atteindre 100 fois la dose vaginale anticipée chez l'humain ne produisait pas de signes manifestes de toxicité. L'exposition à long terme des singes à un anneau placebo en éthylène-acétate de vinyle contenant des copolymères a également montré que celui-ci était exempt d'effets locaux ou généraux. Tous les effets pourraient être attribués aux effets pharmacologiques des stéroïdes libérés par l'anneau. Ces observations confirment la pertinence des anneaux à libération lente d'étonogestrel / éthinylestradiol pour l'utilisation vaginale chez l'humain.

Dans d'autres études, plusieurs éléments de l'anneau vaginal contraceptif combiné ont été testés par voie non vaginale. Des extraits de matériaux en éthylène-acétate de vinyle n'ont causé ni sensibilisation ni irritation au contact direct avec les tissus de souris et de cobayes *in vivo*. L'implantation de matériau en éthylène-acétate de vinyle (avec ou sans étonogestrel) n'a causé aucun effet toxique, irritant ou sensibilisant chez les lapins, les rats et les chiens. Les substances potentiellement relargables extraites conformément aux directives ISO n'étaient pas cytotoxiques en situations *in vitro*.

Le potentiel cancérigène de l'ENG et du copolymère en éthylène-acétate de vinyle a été évalué chez les rats au moyen d'implants sous-cutanés contenant l'éthylène-acétate de vinyle et diffusant l'ENG en continu, jusqu'à 40 fois la dose vaginale chez l'humain, pour une période de deux ans. Plusieurs évaluations (observations physiques, poids corporel, consommation d'aliments, hématologie, examens macroscopiques post-mortem et évaluation histopathologique [55 tissus y compris le site

de l'implant]), ont eu lieu. Les données montrent que les implants contenant l'éthylène-acétate de vinyle libérant en continu l'ENG sont dénués de propriétés oncogènes.

Puisque l'étonogestrel est le métabolite biologiquement actif du désogestrel et que les profils métaboliques des deux composés sont très similaires, des preuves à l'appui peuvent être obtenues à partir d'études de cancérogénicité déjà effectuées avec le désogestrel. Dans ces études, le désogestrel était administré par voie orale pendant 81 semaines, soit à des souris à des taux de 2 fois, 20 fois et 200 fois la dose de désogestrel chez l'humain, soit à des rats pendant 104 semaines. Aucune de ces études ne fait état de modifications néoplasiques. La conclusion que le désogestrel et par conséquent l'étonogestrel étaient non cancérogènes peut également être dérivée des études déjà effectuées chez les rats, les chiens et les singes au moyen du traitement associant le désogestrel et l'éthinylestradiol par voie orale. Dans ces études, les souris et les rats ont été traités pendant 80 semaines et 104 semaines, respectivement à des taux de 2 fois, 20 fois et 200 fois la dose chez l'humain. L'induction d'adénome pituitaire et de tumeur de la glande mammaire observée chez les souris et les rats dans ces études a été entièrement attribuée à l'élément œstrogénique. Des chiens ont été traités pendant trois ans à des taux de 2 fois, 10 fois et 25 fois la dose anticipée chez l'humain et des singes ont été traités pendant trois ans à des taux de 2 fois, 10 fois et 50 fois la dose chez l'humain. Chez ces espèces uniquement, des changements non néoplasiques attendus ont été observés, et aucun effet oncogène n'a été constaté. Pour conclure, les études de toxicité et d'oncogénicité chroniques ont démontré qu'il n'existait aucune preuve de cancérogénicité de l'ENG, de l'EE ou du copolymère en éthylène-acétate de vinyle.

### **Études de toxicité sur la reproduction**

Les études sur la toxicité pour la reproduction ont été menées sur des rats (Segment I et Segment II) et des lapins (Segment II). Puisque la grossesse est une contre-indication à l'utilisation de l'anneau vaginal, aucune étude de Segment III n'a été réalisée. La dose appliquée est d'environ 500 fois la dose quotidienne moyenne anticipée chez l'humain. Le traitement n'a pas eu d'effet indésirable sur les paramètres de naissance par accouchement (après arrêt du traitement), ce qui indique l'absence d'effet de l'ENG sur le retour à la fécondité après la suppression avec l'ENG. Chez les rats et les lapins, des doses d'ENG allant jusqu'à ~250 fois la dose anticipée chez l'humain n'étaient ni embryotoxiques ni tératogènes. Cette conclusion est étayée par les données précédentes signalées qui utilisaient le désogestrel. Par conséquent, conformément aux données historiques sur le désogestrel et aux données récentes sur l'ENG, il a été conclu que l'ENG ne présente aucun risque toxicologique pour la reproduction.

### **Études sur la mutagenèse**

Les études sur l'étonogestrel n'ont également révélé aucun effet génotoxique objectivé par le test de mutation inverse *in vitro* Ames / Salmonella, le test d'aberration chromosomique dans les cellules ovariennes de hamster chinois ou dans le test *in vivo* des micronoyaux chez la souris.

## RÉFÉRENCES

1. Bjarnadottir RI, Tuppurainen M, Killick SR. Comparison of cycle control with a combined contraceptive vaginal ring and oral levonorgestrel / ethinyl estradiol. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186(3):389-395.
2. Boyko EJ, Theis MK, Vaughan TL, Nicol-Blades B. Increased risk of inflammatory bowel disease associated with oral contraceptive use. *Am J Epidemiol* 1994;140(3):268-278.
3. van Bragt AJM, van den Heuvel MW, Doorstam DP, et al. An open-label, randomized, parallel group trial in healthy female subjects to compare the pharmacokinetics of ethinyl estradiol of NuvaRing<sup>®</sup>, to a contraceptive patch (EVRA<sup>□</sup>) and an oral contraceptive (Microgynon<sup>□</sup> 30) – NL0056998.
4. Castle PE, Wacholder S, Lorincz AT, Scott DR, Sherman ME, Glass AG, et al. A prospective study of high-grade cervical neoplasia risk among human papillomavirus-infected women. *J Natl Cancer Inst* 2002;94(18):1406-1414.
5. Dieben THOM, Kepers M, Ramakers-van Moorsel CJA. An open-label, multicenter trial in healthy young women, to evaluate the effects of the combined contraceptive vaginal ring (Org 37681) on endometrial histology (non-comparative) and on bone mineral density compared to an intrauterine contraceptive device – NL0049743.
6. Dieben TOM, Roumen JME, Apter D. Efficacy, cycle control, and user acceptability of a novel combined contraceptive vaginal ring. *Obstet Gynecol* 2002;100(3):585-593.
7. Dinger, Transatlantic Active Surveillance on Cardiovascular Safety of NuvaRing (TASC).
8. van Emous J, Pit D. Cervical and vaginal safety of NuvaRing<sup>®</sup>: assessment of the risk of cervical cancer and reflection in the product labeling. NL0052609.
9. Food and Drug Administration, Office of surveillance and epidemiology. Combined hormonal contraceptives (CHCs) and the risk of cardiovascular disease endpoints. FDA, 2011. [www.fda.gov / downloads / Drugs / DrugSafety / UCM277384.pdf](http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM277384.pdf).
10. Franco EL, Durte-Franco E, Ferenczy A. Cervical cancer: epidemiology, prevention and the role of human papillomavirus infection. *CMAJ* 2001;164:1017-1025.
11. Godet PG, May GR, Sutherland LR. Meta-analysis of the role of oral contraceptive agents in inflammatory bowel disease. *Gut* 1995;37(5):668-673.
12. Guillebaud J. Contraception. Your questions answered. 2<sup>nd</sup> edition. Churchill Livingstone, New York, 1993.
13. Hammond GL, Bocchinfuso WP, Orava M, et al. Serum distribution of two contraceptive progestins: 3-ketodesogestrel and gestodene. *Contraception* 1994;50:301-318.

14. Haring T, Mulders TMT. The combined contraceptive ring NuvaRing<sup>®</sup> and spermicide co-medication. *Contraception* 2003;67(4):271-272.
15. van den Heuvel MW, van Bragt AJM, Alnabawy AKM, Kaptein MCJ. Comparison of ethinylestradiol pharmacokinetics in three hormonal contraceptive formulations: the vaginal ring, the transdermal patch and an oral contraceptive. *Contraception* 2005;72:168-174.
16. Kaptein M, Zampaglione E. Expulsion of NuvaRing<sup>®</sup> is low. *Obstet Gynecol* 2005;105 (SUPPL.4):56S.
17. Killick S. Complete and robust ovulation inhibition with NuvaRing<sup>®</sup>. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2002;7 (Suppl 2):13-18.
18. Kuhn W, Pfeffer M, Al-Yacoub G. Protein binding of the contraceptive steroids gestodene, 3-keto-desogestrel and ethinylestradiol in human serum. *J Steroid Biochem* 1990;35:313-318.
19. Lidegaard O, Nielsen LH, Skovlund CW, Løkkegaard E. Venous thrombosis in users of non-oral hormonal contraception: follow-up study, Denmark 2001-10. *BMJ*. 2012 May 10; 344:e2990.
20. Logan RF, Kay CR. Oral contraception, smoking and inflammatory bowel disease-findings in the Royal College of General Practitioners Oral Contraception Study. *Int J Epidemiol* 1989;18(1):105-107.
21. Miller L, Verhoeven CHJ, in't Hout J. Extended regimens of the contraceptive vaginal ring. *Obstet Gynecol* 2005;106:473-482.
22. Moreno V, Bosch FX, Munoz N, Meijer CJ, Shah KV, Walboomers JM, et al. International Agency for Research on Cancer. Multicentric Cervical Cancer Study Group. Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection: the IARC multi-centric case-control study. *Lancet* 2002;359(9312):1085-1092.
23. Mulders TMT, Dieben TOM. Ovulation inhibition of the novel combined contraceptive vaginal ring NuvaRing<sup>®</sup>. *Fertil Steril* 2001;75:865-870.
24. Mulders TMT, Dieben TOM, Coelingh Bennink HJT. Ovarian function with a novel combined contraceptive vaginal ring. *Human Reproduction* 2002;17(10):2594-2599.
25. Novak A, de la Loge C, Abetz L, van der Meulen E. The combined contraceptive vaginal ring NuvaRing<sup>®</sup>: an international study of user acceptability. *Contraception* 2003;67:187-194.
26. Ramcharan S, Pellegrin FA, Ray R, Hsu J-P, Vessey MP. General summary of findings; general conclusions; implications. In: *The Walnut Creek Contraceptive Drug Study: a prospective study of the side effects of oral contraceptives. Volume III: An interim report: a comparison of disease occurrence leading to hospitalization or death in users and nonusers*

- of oral contraceptives. NIH Publication No. 81-564. Bethesda (MD): US Department of Health, Education, and Welfare, Center for Population Research; 1981. p. 211-238.
27. Roumen F. Contraceptive efficacy and tolerability with a novel combined contraceptive vaginal ring, NuvaRing®. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2002;7 (Suppl 2):19-24.
  28. Roumen FJME, Apter D, Mulders TMT, Dieben TOM. Efficacy, tolerability and acceptability of a novel contraceptive vaginal ring releasing etonogestrel and ethinyl oestradiol. *Human Reprod* 2001;16:469-475.
  29. Roumen FJME, Boon ME, van Velzen D, Dieben TOM, Coelingh Bennink HJT. The cervico-vaginal epithelium during 20 cycles' use of a combined contraceptive vaginal ring. *Human Reprod* 1996;11:2443-2448.
  30. Roumen FJME, Dieben TOM. Clinical acceptability of an ethylene-vinyl-acetate nonmedicated vaginal ring. *Contraception* 1999;59:59-62.
  31. Sidney S, Cheetham TC, Connell FA, Ouellet-Hellstrom R, Graham DJ, Davis D, Sorel M, Quesenberry CP Jr, Cooper WO. Recent combined hormonal contraceptives (CHCs) and the risk of thromboembolism and other cardiovascular events in new users. *Contraception*. 2013 Jan;87(1):93-100.
  32. Smith JS, Green J, Berrington de Gonzalez A, Appleby P, Peto J, Plummer M, et al. Cervical cancer and use of hormonal contraceptives: a systematic review. *Lancet* 2003;361(9364):1159-1167.
  33. Sutherland LR, Ramcharan S, Bryant H, Fick G. Effect of oral contraceptive use on reoperation following surgery for Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 1992;37(9):1377-1382.
  34. Szarewski A. High acceptability and satisfaction with NuvaRing® use. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2002;7 (Suppl 2):31-36.
  35. Thomsen T, Dogterom P, Fiala S, Doorstam DP, van den Heuvel MW. An open-label, randomized, two-way cross-over trial to evaluate the effect of orally administered amoxicillin on the pharmacokinetics of Org 37681 (NuvaRing®) in healthy female subjects – NL0045816.
  36. Thomsen T, Dogterom P, Fiala S, Doorstam DP, van den Heuvel MW. An open-label, randomized, two-way cross-over trial to evaluate the effect of orally administered doxycycline on the pharmacokinetics of Org 37681 (NuvaRing®) in healthy female subjects – NL0045686.
  37. Timmer CJ, Mulders TMT. Pharmacokinetics of etonogestrel and ethinylestradiol released from a combined contraceptive vaginal ring. *Clin Pharmacokinet* 2000;39:233-242.
  38. Van Laarhoven JHA, Krufft MAB, Vromans H. In vitro release properties of etonogestrel and ethinyl estradiol from a contraceptive vaginal ring. *Int J Pharmaceutics* 2002;232:163-173.

39. Verhoeven CHJ, Aris EMD, Ramakers-van Moosel CJA. An open-label, four-arm, randomized, group-comparative, multicenter trial to investigate continuous regimens with NuvaRing<sup>®</sup> in healthy female volunteers. Clinical Trial Report on Protocol 34230, NL0055724.
40. Verhoeven CHJ, Dieben TOM. The combined contraceptive vaginal ring, NuvaRing<sup>®</sup>, and tampon co-usage. *Contraception* 2004;69 (3):197-199.
41. Verhoeven C, Heuvel M vd, Mulders TMT, Dieben TOM. The contraceptive vaginal ring, NuvaRing<sup>®</sup>, and antimycotic co-medication. *Contraception* 2004;69(2):129-132.
42. Verhoeven CHJ, van Kuijk JHM, Smeets JMW, Ramakers-van Moorsel CJA. An open-label, two-arm, randomized, cross-over, pharmacokinetic interaction trial with NuvaRing<sup>®</sup> and either vaginally administered anti-mycotics or tampons in healthy female volunteers – NL0039878.
43. Verhoeven CHJ, Marintcheva-Petrova MZ, Nelissen JMDT. An open-label, randomized, group-comparative, multi-center trial to evaluate the vaginal bleeding characteristics of NuvaRing<sup>®</sup> versus an oral contraceptive in healthy female volunteers – NL0052159.
44. Verhoeven CHJ, Marintcheva-Petrova MZ, Ramakers-van Moorsel CJA. A single center, open-label, randomized, comparative pharmacodynamic trial with NuvaRing<sup>®</sup> versus an oral contraceptive in healthy female volunteers – NL 0048713.
45. Verhoeven CHJ, Marintcheva-Petrova MZ, Ramakers-van Moorsel CJA. A single center, open label, randomized, comparative pharmacodynamic trial with NuvaRing<sup>®</sup> versus an oral contraceptive in healthy female volunteers – NL0048713.
46. Vessey M, Jewell D, Smith A, Yeates D, McPherson K. Chronic inflammatory bowel disease, cigarette smoking, and use of oral contraceptives: findings in a large cohort study of women of childbearing age. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986;292(6528):1101-1103.
47. Vree M. Lower hormone dosage with improved cycle control. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2002;7 (Suppl 2):25-30.
48. WHO Library Cataloguing – Selected practice recommendations for contraceptive use.
49. Winkler UH, Oberhoff C, Bier U, Schindler AE, Gillain D. Hemostatic effects of two oral contraceptives containing low doses of ethinyl estradiol and either gestodene or norgestimate: an open, randomized, parallel-group study. *Int J Fertil* 1995;40:260-268.
50. Organon Canada Inc. Monographie de produit de NUVARING<sup>®</sup>, 25 mars, 2021.

## PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

PrHALOETTE

anneau vaginal à libération lente d'étonogestrel et d'éthinylestradiol

### ANNEAU VAGINAL CONTRACEPTIF

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada d'Haloette, et s'adresse tout particulièrement au consommateur. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet d'Haloette. Pour toute question au sujet de l'utilisation de ce produit, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

**LISEZ ATTENTIVEMENT CE FEUILLET AVANT DE COMMENCER À UTILISER HALOETTE.**

### AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

#### Les raisons d'utiliser ce médicament

Haloette est un anneau vaginal contraceptif flexible qui est utilisé pour la prévention de la grossesse.

#### Les effets de ce médicament

Étant donné qu'Haloette est un contraceptif qui libère deux différents types d'hormones, un œstrogène et un progestatif, on le qualifie de contraceptif hormonal combiné (CHC). Haloette libère une dose de 120 mcg d'étonogestrel, le progestatif, et de 15 mcg par jour d'éthinylestradiol, l'œstrogène. Haloette agit en libérant une dose continue de progestatif et d'œstrogène dans le corps. L'anneau est inséré dans le vagin et laissé en place pendant trois semaines d'affilée.

À l'instar des autres contraceptifs hormonaux combinés, Haloette fonctionne de deux façons :

1. Il inhibe la libération mensuelle de l'ovule par les ovaires.
2. Il modifie le mucus produit par le col de l'utérus, ce qui ralentit le mouvement des spermatozoïdes vers l'utérus, réduisant ainsi davantage le risque de fécondation.

Haloette s'est avéré très efficace pour prévenir la grossesse lorsqu'il est utilisé tel que prescrit.

Si Haloette est utilisé conformément aux instructions, son efficacité pour prévenir la grossesse est de 98 à 99 %. Ainsi, sur 100 femmes qui utiliseront Haloette pendant un an, environ une ou deux deviendront enceintes. Votre risque de devenir enceinte augmente si Haloette n'est pas utilisé exactement selon les instructions.

#### Autres moyens de prévenir la grossesse

Il existe d'autres méthodes de contraception.

Le tableau suivant donne le taux de grossesse observé pour différentes méthodes de contraception, y compris l'absence de contraception. Les taux indiqués représentent le nombre de femmes sur 100 qui deviennent enceintes en une année.

#### **Grossesses signalées pour 100 femmes par année**

Pilule combinée	moins de 1 à 2
Anneau vaginal contraceptif	entre 1 et 2
Dispositif intra-utérin (DIU ou stérilet)	moins de 1 à 6
Condom avec spermicide (gelée ou mousse)	1 à 6
Minipilule	3 à 6
Condom	2 à 12
Diaphragme avec spermicide (gelée ou mousse)	3 à 18
Spermicide	3 à 21
Éponge avec spermicide	3 à 28
Capot cervical avec spermicide	5 à 18
Contenance périodique ou toute autre méthode rythmique	2 à 20
Aucune contraception	60 à 85

Les taux de grossesse varient grandement parce que toutes les personnes ne pratiquent pas une même méthode de contraception avec la même attention et la même régularité. (Cette observation ne s'applique pas aux DIU puisqu'ils sont implantés dans l'utérus.). Les femmes qui font preuve de rigueur peuvent s'attendre à des taux de grossesse se situant vers le bas de la gamme. D'autres peuvent s'attendre à des taux de grossesse qui se situent davantage vers le milieu de la gamme.

Des contraceptifs hormonaux (comme Haloette) procurent des avantages importants par rapport aux autres méthodes de contraception. Ils comportent toutefois des risques que d'autres méthodes n'ont pas. Votre médecin est la personne tout indiquée pour vous informer des risques possibles et de leurs conséquences.

#### Les circonstances où il ne doit pas être utilisé :

Les contraceptifs hormonaux combinés ne conviennent pas à toutes les femmes. Les personnes qui sont atteintes des affections suivantes ou qui l'ont été dans le passé ne doivent pas utiliser de contraceptifs hormonaux combinés (y compris Haloette) :

- caillots de sang dans les jambes, les poumons, les yeux ou ailleurs. Pour plus d'information, veuillez-vous référer à la section **RISQUES LIÉS À L'UTILISATION DE CONTRACEPTIFS HORMONAUX, Troubles de la circulation sanguine;**
- accident vasculaire cérébral, crise cardiaque, douleurs thoraciques (angine de poitrine) ou autres troubles de la circulation sanguine dans le cerveau;
- maladie des valvules du cœur avec complications;
- anomalies connues du système de coagulation sanguine augmentant le risque de caillots;



- hypertension artérielle sévère;
- diabète avec lésions des vaisseaux sanguins;
- taux sanguins très élevés de cholestérol ou de triglycérides;
- vous fumez et avez plus de 35 ans;
- vous subissez une intervention chirurgicale majeure et vos mouvements sont limités pendant une longue période (veuillez-vous référer à la section **RISQUES LIÉS À L'UTILISATION DE CONTRACEPTIFS HORMONAUX, Troubles de la circulation sanguine**);
- cancer connu ou présumé des seins ou des organes génitaux;
- tumeur du foie liée à l'utilisation de la pilule anticonceptionnelle ou d'autres produits contenant de l'œstrogène;
- ictère (jaunissement des yeux ou de la peau), maladie du foie ou tumeur au foie;
- hépatite C et que vous prenez un traitement associant l'ombitasvir, le paritaprévir et le ritonavir, avec ou sans dasabuvir (veuillez-vous référer à la section **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**);
- cancers causés ou aggravés par l'œstrogène;
- maladies des yeux, lésions des yeux, défauts visuels ou perte de vision;
- vous souffrez ou avez déjà souffert d'un type de migraine appelé « migraine avec aura »;
- pertes sanguines vaginales anormales qui n'ont pas encore été diagnostiquées;
- pancréatite (inflammation du pancréas) associée à des taux élevés de lipides dans votre sang;
- vous êtes enceinte ou pensez l'être;
- réaction allergique ou hypersensibilité aux hormones utilisées dans les contraceptifs ou à tout autre composant d'Haloette

Quels sont les ingrédients médicinaux :  
Étonogestrel et éthinylestradiol

Quels sont les ingrédients non médicinaux importants :  
Copolymères d'éthylène-acétate de vinyle et stéarate de magnésium.

Sous quelles formes posologiques il se présente :  
Anneau vaginal à libération lente – 11,7 mg d'étonogestrel et 2,7 mg d'éthinylestradiol diffusant 120 mcg d'étonogestrel et 15 mcg d'éthinylestradiol par jour

Haloette est offert en boîtes de 1 ou 3 sachets.

## MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Mises en garde et précautions importantes

**La cigarette augmente le risque d'effets secondaires cardiovasculaires (au niveau du cœur et des vaisseaux sanguins) associés à l'utilisation de contraceptifs hormonaux. Ce risque augmente avec l'âge (particulièrement à partir de 35 ans) et avec le nombre de cigarettes fumées. Par conséquent, Haloette ne doit pas être utilisé chez les femmes qui ont plus de 35 ans et qui fument.**

**Haloette (à l'instar de tout autre contraceptif hormonal) NE PROTÈGE PAS contre l'infection au VIH (le SIDA) ou contre d'autres infections sexuellement transmissibles (IST). Pour se protéger contre les IST, il faut utiliser des préservatifs en latex ou en polyuréthane en même temps qu'Haloette.**

**Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser Haloette si :**

- vous prenez d'autres médicaments, qu'ils soient délivrés sur ordonnance ou en vente libre, car ceux-ci peuvent entraver l'action d'Haloette.
- vous subissez ou subirez une intervention chirurgicale majeure.
- vous avez une affection aux seins.
- vous avez des antécédents familiaux de cancer du sein.
- vous avez des troubles des seins, y compris des douleurs, des écoulements du mamelon, des indurations ou des masses.
- vous avez des antécédents familiaux de problèmes circulatoires liés à la coagulation du sang, de crises cardiaques ou d'accidents vasculaires cérébraux ou vous présentez ces affections.
- vous souffrez de diabète.
- vous faites de l'embonpoint.
- vous souffrez d'hypertension artérielle.
- vous avez des taux anormaux de lipides dans le sang (cholestérol ou triglycérides élevés).
- vous êtes fumeuse de cigarettes.
- vous souffrez de maux de tête liés aux migraines.
- vous avez une maladie de cœur ou de rein.
- vous souffrez ou avez déjà souffert d'épilepsie.
- vous souffrez ou avez déjà souffert de dépression nerveuse.
- vous avez des fibromes utérins.
- vous avez une affection de la vésicule biliaire ou du pancréas.
- vous prévoyez subir une intervention chirurgicale.

- vous avez des antécédents de jaunisse ou d'autres affections du foie.
- vous avez (ou avez déjà eu) une réaction allergique lors de l'utilisation d'Haloette, incluant une enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge entraînant une difficulté à respirer ou à avaler (angioedème et / ou anaphylaxie)

Votre médecin peut vous dire si vous avez des conditions pouvant présenter un risque pour vous. L'utilisation de contraceptifs hormonaux combinés (y compris Haloette) doit toujours être supervisée par votre médecin, comprenant des visites de suivi régulières pour déceler les effets secondaires associés à son utilisation. Au cours de la visite, l'examen peut comprendre une lecture de la tension artérielle et un examen des seins, de l'abdomen et un examen pelvien comprenant le test de Pap. Une deuxième consultation du médecin doit avoir lieu trois mois après la première consultation ou plus tôt. Par la suite, un examen annuel est recommandé. N'utilisez Haloette que sur recommandation du médecin et suivez attentivement toutes ses directives. Utilisez Haloette exactement comme il a été prescrit, sinon vous pourriez devenir enceinte.

Si vous consultez un autre médecin, dites-lui que vous utilisez Haloette.

Haloette ne convient pas toujours aux femmes ayant des affections qui rendent le vagin plus susceptible à l'irritation ou à l'ulcération. Dans de très rares cas, du tissu vaginal pourrait se former autour de l'anneau nécessitant son retrait par un médecin. Dans certains cas, lorsque du tissu s'était formé autour de l'anneau, le retrait était réalisé en coupant l'anneau et non le tissu vaginal sus-jacent.

La grossesse est presque toujours plus risquée que l'utilisation de contraceptifs hormonaux combinés. Toutefois, le risque lié aux contraceptifs hormonaux peut être plus élevé chez les femmes de plus de 35 ans et qui fument.

Si vous et votre médecin décidez que, dans votre cas, les bienfaits d'Haloette surpassent les risques liés à son utilisation, vous devez tenir compte de ce qui suit :

### **RISQUES LIÉS À L'UTILISATION DE CONTRACEPTIFS HORMONAUX**

Les études menées spécifiquement sur l'administration vaginale d'hormones contraceptives (comme dans Haloette) sont limitées. L'information présentée ci-dessous provient d'études sur des contraceptifs oraux (la « pilule ») et pourrait s'appliquer également à Haloette.

#### Troubles de la circulation sanguine (y compris caillots sanguins dans les jambes, les poumons, le cœur, les yeux ou le cerveau)

Les caillots sanguins peuvent se former que vous preniez ou non des contraceptifs hormonaux. Ils peuvent également se former pendant la grossesse. Le risque est plus élevé chez les utilisatrices de contraceptifs hormonaux combinés, y compris

Haloette, que chez les femmes ne les utilisant pas, mais moins élevé que le risque pendant la grossesse. Informez-vous auprès de votre médecin pour connaître quelles options s'offrent à vous.

Des caillots sanguins peuvent aussi se produire, bien que très rarement, dans les vaisseaux du cœur (causant une crise cardiaque) ou du cerveau (causant un AVC). Des caillots sanguins, extrêmement rares, peuvent se loger dans le foie, l'intestin, le rein ou l'œil.

Après un épisode mettant en cause un caillot, le rétablissement n'est pas toujours complet. Il peut en résulter, très occasionnellement, des incapacités permanentes graves, et le caillot sanguin peut même être fatal.

Si vous avez à subir une opération, si vous devez rester alitée pendant un certain temps, ou si vous ne devez pas marcher (par exemple, lorsque vous avez une jambe dans le plâtre ou que vous portez un bandage pour traiter des varices), le risque de caillot sanguin peut être temporairement plus élevé. Le risque peut être encore plus élevé chez les utilisatrices de contraceptifs hormonaux. Si tel est le cas, informez-vous le plus tôt possible auprès de votre médecin sur ce que vous devriez faire. Votre médecin pourrait vous recommander de cesser votre usage de la contraception hormonale pendant plusieurs semaines avant la chirurgie ou au moment de l'immobilisation. Votre médecin vous dira également quand vous pourrez reprendre l'utilisation d'Haloette après vous être remise sur pied.

Si vous remarquez des signes possibles de caillots sanguins, cessez l'usage d'Haloette et consultez immédiatement votre médecin (voir les symptômes dans la section **EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE**).

#### Contraceptifs hormonaux et cancer

**Cancer du sein :** Le cancer du sein a été observé un peu plus souvent chez les femmes prenant la « pilule » que chez les femmes du même âge ne prenant pas la « pilule ». On ne sait pas si le risque accru de cancer du sein est attribuable à l'usage d'un contraceptif hormonal. Il se peut que les femmes prenant un tel contraceptif hormonal aient été examinées plus souvent, de sorte que le cancer du sein a été dépisté plus tôt.

Les facteurs de risque les plus importants du cancer du sein sont l'avancement en âge et des antécédents très marqués de cancer du sein dans la famille (mère et sœur). Parmi les facteurs de risque établis figurent le fait d'avoir eu ses premières menstruations avant l'âge de 12 ans, le fait de ne jamais avoir eu d'enfant, le fait d'avoir eu une première grossesse à terme après 30 ans, le fait de ne jamais avoir allaité et la consommation quotidienne d'alcool.

Vous devriez communiquer avec votre médecin si vous sentez une grosseur au sein. Vous devriez également discuter avec votre médecin de l'auto-examen des seins. L'examen annuel des seins par un professionnel de la santé est recommandé pour toutes les femmes. Vous devriez également informer votre médecin si un

membre de votre famille a, ou a déjà eu le cancer du sein (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

**Cancer du col de l'utérus :** Certaines études font état d'une augmentation de l'incidence du cancer du col de l'utérus chez les femmes qui utilisent des contraceptifs hormonaux, bien que ce résultat puisse être lié à des facteurs autres que l'utilisation de contraceptifs hormonaux. Cependant, il existe un nombre insuffisant de données à ce sujet pour permettre d'éliminer la possibilité que les contraceptifs oraux puissent causer ce type de cancer.

L'infection chronique par le virus du papillome humain (VPH) est considérée comme le facteur de risque le plus important du cancer du col de l'utérus. Chez les femmes qui utilisent des contraceptifs oraux combinés pendant longtemps, le risque de cancer du col de l'utérus peut être légèrement plus élevé. Ce résultat peut ne pas être attribuable à la « pilule » elle-même, mais au comportement sexuel et à d'autres facteurs.

**Tumeurs au foie :** Dans de rares cas, des tumeurs bénignes au foie et, encore plus rarement, des tumeurs malignes au foie ont été signalées chez des utilisatrices de la « pilule ». Ces tumeurs peuvent provoquer un saignement interne. Contactez immédiatement votre médecin si vous ressentez une douleur intense ou une masse dans l'abdomen.

#### Affection de la vésicule biliaire

Les utilisatrices de contraceptifs hormonaux courent un risque plus grand d'avoir une affection de la vésicule biliaire nécessitant une intervention chirurgicale au cours de la première année d'utilisation. Le risque peut doubler après quatre ou cinq ans d'utilisation.

#### Utilisation pendant la grossesse

La femme enceinte ne doit pas prendre de contraceptifs hormonaux. Toutefois, rien n'indique que la « pilule » a des effets néfastes sur le fœtus. Vous devriez vous informer auprès de votre médecin sur les risques pour l'enfant à naître de tout médicament pris pendant la grossesse.

#### Utilisation pendant l'allaitement

Les hormones contenues dans les contraceptifs sont connues pour apparaître dans le lait maternel. Ces hormones peuvent réduire le débit de lait si l'utilisation des contraceptifs hormonaux n'est pas reprise tant que l'allaitement se poursuit. Certains médicaments peuvent passer du lait maternel au bébé et peuvent entraîner un jaunissement de la peau (jaunisse) et un grossissement des seins.

#### Grossesse après l'arrêt de l'utilisation d'Haloette

La menstruation peut être retardée après l'arrêt des contraceptifs hormonaux. Rien n'indique que l'utilisation des anneaux vaginaux contraceptifs réduit la fécondité. Il est sage de retarder la grossesse, après que l'on a cessé d'utiliser les contraceptifs hormonaux, jusqu'au retour de vos menstruations; de cette façon, il est plus facile de déterminer à quelle date la grossesse a

commencé. Votre médecin peut vous recommander d'utiliser une autre méthode de contraception (non hormonale) pendant cette période.

Au cours de l'utilisation d'Haloette, un saignement vaginal imprévu (tacheture ou métrorragie) peut se produire entre les menstruations chez certaines femmes. Vous pourriez avoir besoin d'une protection hygiénique, mais continuez à utiliser l'anneau normalement. Si le saignement irrégulier continue, devient important ou recommence, prévenez votre médecin.

#### Rupture / bris de l'anneau

Dans de très rares cas, Haloette peut se rompre. Il y a peu de risque qu'un anneau cassé provoque un surdosage, car l'anneau ne libérera pas une quantité plus importante d'hormones contraceptives. Des cas de lésions vaginales associés à la rupture de l'anneau ont été signalés. En cas de rupture d'Haloette, son expulsion est plus susceptible de se produire (voir **Que dois-je faire en cas de rupture d'Haloette?**). Par conséquent, si vous remarquez que votre anneau Haloette s'est cassé, jetez-le et remplacez-le par un nouvel anneau dès que possible.

#### Risque pour le partenaire

Les effets des hormones libérées par Haloette sur le partenaire de sexe masculin pendant les rapports sexuels n'ont pas été étudiés.

Au cours de l'utilisation après la commercialisation du médicament, des cas d'inconfort au niveau du pénis (par exemple, douleur, éruption cutanée, bleu et éraflure) ont été rapportés.

## INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Certains médicaments peuvent interagir avec les contraceptifs hormonaux combinés (comme Haloette) et empêcher Haloette de fonctionner normalement. Cela peut rendre les contraceptifs hormonaux moins efficaces pour ce qui est de prévenir la grossesse ou provoquer des saignements inattendus (tachetures ou saignements intermenstruels). Les contraceptifs hormonaux peuvent aussi interférer sur le fonctionnement d'autres médicaments.

Veillez aviser votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez ou avez pris récemment d'autres médicaments ou des produits à base de plantes, y compris ceux qui sont en vente libre. Veillez également prévenir tout autre médecin ou dentiste qui vous prescrit un autre médicament (ou bien le pharmacien qui le délivre) que vous utilisez Haloette.

Les médicaments pouvant interagir avec Haloette comprennent :

- les médicaments utilisés dans le traitement de l'épilepsie (par exemple, lamotrigine, primidone, phénytoïne, barbituriques [par exemple, phénobarbital], carbamazépine, oxcarbazépine, topiramate, felbamate)

- les médicaments utilisés dans le traitement de la tuberculose (par exemple, rifampicine, rifabutine)
- les médicaments utilisés dans le traitement des infections au VIH ou du SIDA (par exemple, ritonavir, nelfinavir, névirapine, éfavirenz) et des infections par le virus de l'hépatite C (par exemple, bocéprévir, télaprévir)
- des antibiotiques (par exemple, nitrofurantoïne) utilisés contre les maladies infectieuses
- des antifongiques (par exemple, griséofulvine)
- des anticoagulants (médicaments pour éclaircir le sang)
- les remèdes à base d'extrait de millepertuis
- les médicaments antihypertenseurs (contre la tension artérielle élevée)
- les médicaments utilisés contre la pression sanguine élevée dans les vaisseaux sanguins des poumons (bosentan)
- les médicaments antidiabétiques et l'insuline (contre le diabète)
- la prednisone
- les sédatifs et les somnifères (par exemple, barbituriques, glutéthimide, méprobamate)
- les antidépresseurs (par exemple, clomipramine)
- les antiacides
- d'autres médicaments tels que la phénylbutazone, les antihistaminiques, les médicaments contre la douleur et les antimigraineux
- les médicaments qui abaissent le cholestérol (par exemple, clofibrate)
- la cyclosporine
- certains suppléments nutritionnels (par exemple, vitamine E et vitamine B<sub>12</sub>)

Cette liste des interactions médicamenteuses possibles avec Haloette n'est pas complète.

Si vous prenez des médicaments ou des produits à base de plantes qui peuvent rendre Haloette moins efficace, une méthode contraceptive de barrière doit également être utilisée. Étant donné que l'effet sur Haloette peut durer jusqu'à 28 jours après l'arrêt de ces médicaments ou de ces produits, il est nécessaire d'utiliser une méthode contraceptive de barrière en plus d'Haloette pendant aussi longtemps que 28 jours après l'arrêt de ces médicaments ou de ces produits.

Haloette peut aussi entraver l'action d'autres médicaments, soit en augmentant leur efficacité (par exemple, cyclosporine) ou en la diminuant (par exemple, lamotrigine).

N'utilisez pas Haloette si vous avez l'hépatite C et que vous recevez un traitement avec l'ombitasvir, le paritaprévir et le ritonavir (avec ou sans dasabuvir).

L'utilisation concomitante d'Haloette et de ces médicaments peut entraîner des problèmes au foie, notamment une

augmentation du taux d'ALAT, une enzyme hépatique. Vous pouvez généralement commencer à utiliser Haloette environ deux semaines après la fin du traitement d'association contre l'hépatite C, mais veuillez toujours consulter votre médecin ou votre pharmacien avant de le faire (veuillez-vous référer à la section **AU SUJET DE CE MÉDICAMENT – Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament**).

*Adressez-vous à votre médecin pour obtenir d'autres renseignements sur les interactions médicamenteuses.*

#### **Puis-je employer des tampons tout en utilisant Haloette?**

Les concentrations sanguines des hormones libérées par Haloette n'étaient pas modifiées lorsque les femmes utilisaient des tampons en même temps qu'Haloette. On ne sait pas dans quelle mesure ceci affecte l'innocuité d'Haloette et la protection qu'il offre contre la grossesse. Insérez Haloette avant d'insérer un tampon. Vous devriez faire particulièrement attention lors du retrait d'un tampon pour être sûre que l'anneau ne ressort pas accidentellement. Si cela se produit, il suffit de rincer l'anneau à l'eau froide ou tiède (mais pas chaude) et de le réinsérer immédiatement.

Vérifiez régulièrement qu'Haloette est bien en place dans le vagin afin de vous assurer d'être protégée contre une grossesse.

#### **Puis-je prendre des médicaments vaginaux?**

Les concentrations sanguines des hormones libérées par Haloette n'étaient pas modifiées lorsque les femmes utilisaient des spermicides vaginaux en suspension aqueuse (produits à base de nonoxynol ou de N-9) en même temps qu'Haloette.

Les concentrations sanguines des hormones libérées par Haloette ont été accrues chez les femmes utilisant un médicament vaginal (nitrate de miconazole), en suspension huileuse ou aqueuse, pour une infection aux levures alors qu'Haloette était en place. Par conséquent, cela peut également se produire avec d'autres médicaments contre les infections aux levures. La portée clinique de cette augmentation n'est pas connue. On ignore dans quelle mesure l'utilisation à long terme des spermicides ou des médicaments contre les infections aux levures avec Haloette affecte son innocuité et la protection qu'il offre contre la grossesse.

Une rupture de l'anneau s'est produite lors de l'utilisation avec un produit vaginal tel qu'un lubrifiant ou un traitement contre une infection (voir aussi la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rupture / bris de l'anneau**).

### **UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT**

Ce que vous devez savoir si vous décidez de prendre des contraceptifs hormonaux

Si vous et votre médecin décidez que, pour vous, les avantages des contraceptifs hormonaux l'emportent sur les risques, vous devriez savoir ce qui suit :

1. Après un accouchement ou après un avortement spontané ou thérapeutique, votre médecin vous indiquera quel est le bon moment pour commencer à utiliser des contraceptifs hormonaux.
2. Il n'est pas nécessaire d'arrêter de prendre des contraceptifs hormonaux pour se donner une période de repos.

Pour de plus amples renseignements sur les anneaux vaginaux contraceptifs, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

### **Dose habituelle**

Haloette est un contraceptif conçu pour une administration mensuelle. L'anneau doit être inséré dans votre vagin.

Vérifiez régulièrement qu'Haloette est bien en place dans le vagin (par exemple, avant et après une relation sexuelle) afin de vous assurer d'être protégée contre une grossesse.

Une fois l'anneau inséré, il libère en continu une faible dose d'hormones dans votre corps. L'anneau reste en place pendant 3 semaines et est ensuite retiré pendant une semaine. Il n'est ni nécessaire ni recommandé de retirer Haloette pendant les rapports sexuels.

### **LISEZ ATTENTIVEMENT LES DIRECTIVES SUIVANTES**

Pour la meilleure protection anticonceptionnelle, utilisez Haloette exactement selon les instructions. Insérez un anneau Haloette dans le vagin et laissez-le en place pendant trois semaines d'affilée. Enlevez-le pour une période d'arrêt d'une semaine, puis insérez un nouvel anneau. Pendant cette période d'une semaine, vous devez normalement avoir votre menstruation. Votre médecin devrait vous examiner au moins une fois par année.

N'utilisez pas le produit pour toute autre condition que celle visée par la prescription. Ne donnez Haloette à personne d'autre.

Vous ne devez pas utiliser Haloette s'il vous a été remis il y a plus de quatre mois ou si la date de péremption est passée. La date de délivrance et la date de péremption sont indiquées sur la boîte et sur le paquet.

Ne pas utiliser l'anneau si vous remarquez un changement de couleur ou un signe visible de détérioration.

Pendant l'utilisation d'Haloette, vous ne devez pas utiliser certaines méthodes de barrière féminines, comme un diaphragme, une cape cervicale ou le préservatif féminin comme méthode anticonceptionnelle d'appoint, car Haloette peut entraver l'insertion et le positionnement d'un diaphragme, d'une cape cervicale ou d'un préservatif féminin.

### **Quand commencer à utiliser Haloette?**

Suivez les instructions dans l'une des sections ci-dessous pour savoir quand commencer à utiliser Haloette.

#### **Si vous n'avez pas utilisé de contraceptif hormonal le mois dernier**

Insérez Haloette dans les cinq premiers jours de votre cycle (c.-à-d., les jours 1 à 5 suivant vos menstruations). Assurez-vous d'utiliser en même temps une méthode contraceptive (méthode de barrière) telle que les préservatifs pour hommes ou les spermicides pendant les sept premiers jours d'utilisation d'Haloette, durant le premier cycle.

#### **En remplacement d'un contraceptif hormonal combiné (pilule anticonceptionnelle contenant un œstrogène et un progestatif)**

Choisissez n'importe quel jour pour remplacer votre contraceptif hormonal combiné antérieur par l'anneau Haloette, mais pas après le jour où vous auriez entamé un nouveau cycle. Si vous preniez votre contraceptif hormonal de manière continue et adéquate, vous n'avez pas besoin de méthode contraceptive supplémentaire.

#### **En remplacement d'un progestatif (pilule minidosée, implant, injection ou stérilet libérant un progestatif)**

- Si vous preniez la pilule minidosée, vous pouvez cesser de la prendre n'importe quel jour du mois et passer à Haloette. Insérez Haloette le jour suivant immédiatement votre dernière pilule.
- Si vous aviez un implant, un stérilet progestatif ou un contraceptif injectable, commencez à utiliser Haloette le jour même où votre implant ou votre stérilet est retiré, ou le jour où vous deviez normalement recevoir votre injection suivante.

Si vous utilisiez un progestatif, employez une méthode anticonceptionnelle complémentaire comme un préservatif masculin et / ou un spermicide pendant les sept premiers jours après l'insertion d'Haloette.

#### **Utilisation après une grossesse ou un avortement spontané ou provoqué**

Consultez votre médecin au sujet de l'utilisation d'Haloette après un avortement spontané ou provoqué, un accouchement ou toute autre situation qui n'a pas été décrite dans ce feuillet de renseignements pour le consommateur.

### **Comment insérer l'anneau Haloette?**

1. Après avoir lavé et séché vos mains, retirez Haloette du sachet. Conservez le sachet afin de disposer adéquatement de l'anneau après son utilisation. Choisissez la position la plus confortable pour vous (figure 1).

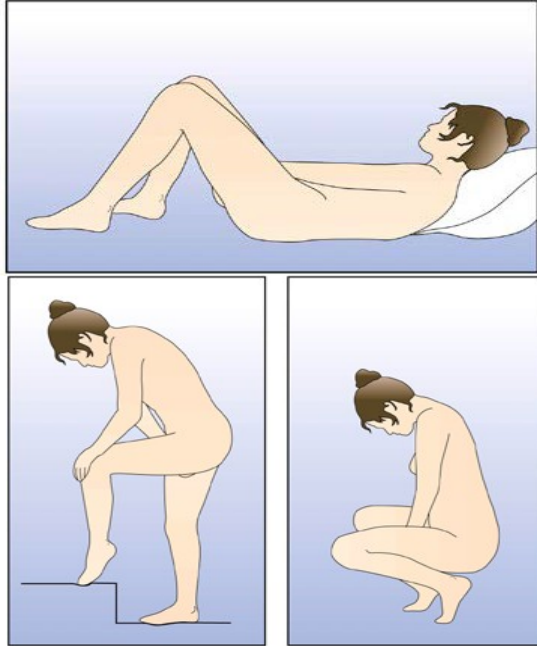


Figure 1 : Positions pour l'insertion d'Haloette

2. Pincez les côtés d'Haloette entre le pouce et l'index (figure 2) et poussez doucement l'anneau plié dans votre vagin (figure 3). La position exacte d'Haloette dans le vagin n'est pas importante son efficacité.

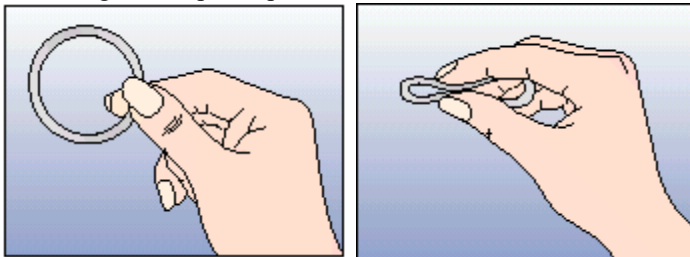


Figure 2 : Tenez Haloette et compressez les côtés.

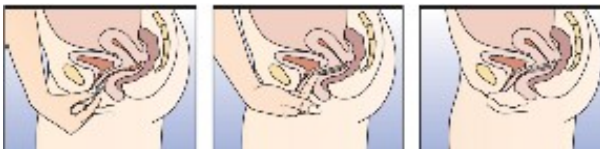


Figure 3 : Insérez Haloette.

Certaines femmes sentent Haloette dans le vagin, mais dans la majorité des cas, elles ne sont pas conscientes de sa présence. Si vous ressentez un inconfort, déplacez Haloette (c.-à-d., utilisez le doigt pour pousser doucement Haloette plus loin dans le vagin) jusqu'à ce que vous ne ressentiez plus d'inconfort. **Il n'y a aucun danger qu'Haloette soit poussé trop loin dans le vagin ou qu'il disparaisse.**

3. Une fois inséré, gardez Haloette en place pendant trois semaines d'affilée.

### Comment enlever Haloette?

1. Enlevez l'anneau trois semaines après son insertion, le même jour de la semaine où il a été inséré, plus ou moins à la même heure. Par exemple, si Haloette est inséré un dimanche vers 22 heures, enlevez-le un dimanche trois semaines plus tard, vers 22 heures.

Enlevez Haloette en mettant l'index recourbé sous le rebord avant ou saisissez l'anneau entre l'index et le majeur et tirez (figure 4).

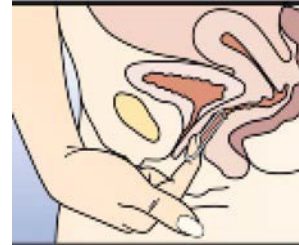


Figure 4.

2. Placez l'anneau utilisé dans le sachet en feuille d'aluminium et jetez-le avec précaution dans une poubelle hors de la portée des enfants et des animaux domestiques. Ne le jetez pas aux toilettes.

Si vous n'arrivez pas à retirer Haloette, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Vos menstruations commenceront normalement deux à trois jours après le retrait de l'anneau et pourrait ne pas finir avant l'insertion du suivant. **Pour maintenir la protection anticonceptionnelle, insérez le nouvel anneau une semaine après le retrait du précédent, même si vous avez toujours votre menstruation.**

### Quand insérer un nouvel anneau?

Après une semaine sans anneau, insérez le nouveau le même jour de la semaine et à la même heure où le précédent a été enlevé au dernier cycle. Par exemple, si Haloette a été enlevé un dimanche vers 22 heures, après la semaine de repos vous devriez en insérer un nouveau un dimanche vers 22 heures.

### Si Haloette reste trop longtemps dans le vagin :

Si Haloette est resté dans le vagin une semaine supplémentaire ou moins (jusqu'à quatre semaines en tout), vous demeurez protégée. Enlevez l'anneau Haloette et insérez-en un nouveau après une semaine sans anneau.

Si Haloette est resté en place pendant plus de quatre semaines en tout, il existe une possibilité que vous deveniez enceinte. Vous devez vous assurer de ne pas être enceinte avant d'insérer un nouvel anneau. Vous devez utiliser une méthode anticonceptionnelle complémentaire comme un préservatif

masculin et / ou un spermicide, jusqu'à ce que le nouveau Haloette ait été en place sept jours d'affilée.

**Que dois-je faire en cas de rupture d'Haloette?**

Dans de rares cas, Haloette peut se rompre au niveau de la soudure. Le cœur d'Haloette étant solide, son contenu demeurera intact et la libération d'hormones ne sera pas affectée de façon notable. Des cas de lésions vaginales associés à la rupture de l'anneau ont été signalés. En cas de rupture d'Haloette, son expulsion (sortie hors du vagin) risque de se produire (voir **Si Haloette glisse hors du vagin.**) Si vous découvrez que l'anneau s'est rompu, vous devez jeter l'anneau aux poubelles et le remplacer par un nouvel anneau.

**Comment modifier la première journée d'insertion d'Haloette?**

Si vous souhaitez changer la journée de la semaine marquant le début d'un nouveau cycle d'Haloette, terminez le cycle en cours, puis ôtez l'anneau Haloette le même jour de la semaine que celui où vous l'aviez inséré. Pendant la période sans anneau, vous pouvez choisir une nouvelle journée en insérant le nouvel anneau Haloette dès qu'arrive le jour de votre choix. Cette journée de la semaine marquera le jour 1 du cycle. En aucun cas, la période sans anneau ne doit dépasser sept jours consécutifs.

Plus l'intervalle sans anneau est court, plus le risque de ne pas avoir de menstruations liées à votre cycle antérieur est élevé. Cependant, des tachetures ou des saignements peuvent se produire pendant l'utilisation de l'anneau suivant. Cette pratique ne doit avoir lieu qu'une seule fois et ne devrait pas faire partie du schéma posologique courant, car il n'y a pas de données à long terme sur l'innocuité de l'utilisation continue d'Haloette.

**Si vous manquez un cycle menstruel:**

Assurez-vous que vous n'êtes pas enceinte si :

1. vous manquez un cycle menstruel et qu'Haloette était hors du vagin plus de trois heures pendant les trois semaines d'utilisation
2. vous manquez un cycle menstruel et que vous aviez attendu plus d'une semaine pour insérer un nouvel anneau
3. vous avez suivi les instructions, mais vous manquez deux cycles menstruels d'affilée
4. vous avez laissé Haloette en place pendant plus de quatre semaines

**Surdosage :**

Le surdosage de contraceptifs hormonaux combinés peut causer des nausées, des vomissements, des saignements vaginaux ou d'autres irrégularités menstruelles. Compte tenu de la nature et de la conception d'Haloette, il est peu probable qu'un surdosage se produise. Si Haloette se rompt, il ne libère pas une dose d'hormones plus élevée. Il n'existe aucun antidote, et tout traitement subséquent devrait être symptomatique.

Si vous pensez que vous avez pris trop de Haloette, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

**Dose oubliée :**

Si Haloette glisse hors du vagin :

Dans de rares cas, Haloette peut glisser hors du vagin s'il n'a pas été correctement inséré, pendant le retrait d'un tampon, pendant les relations sexuelles ou durant un effort de défécation. Par conséquent, une bonne habitude à prendre est de vérifier régulièrement que l'anneau est bien en place dans le vagin (par exemple, avant et après une relation sexuelle).

Si Haloette est demeuré hors du vagin pendant :

- **moins de trois heures**, vous devriez toujours être protégé contre la grossesse. On peut rincer Haloette avec de l'eau froide ou tiède (mais pas chaude) et le réinsérer dès que possible, sans attendre plus de trois heures suivant l'expulsion (s'il a glissé). Si vous avez perdu l'anneau Haloette, vous devez en insérer un nouveau et le laisser en place pendant la même durée qu'aurait dû rester l'anneau perdu.
- **plus de trois heures, durant la première ou la deuxième semaine d'utilisation**, vous ne serez peut-être pas protégée contre la grossesse. Vous devez rincer l'anneau avec de l'eau froide ou tiède (pas chaude). Insérez de nouveau l'anneau dès que vous vous en souvenez et utilisez une méthode anticonceptionnelle complémentaire, comme des condoms masculins ou des spermicides, jusqu'à ce que l'anneau Haloette ait été en place continuellement **sept jours d'affilée**.
- **plus de trois heures, durant la troisième semaine d'utilisation**, l'efficacité contraceptive peut en être réduite. Jetez l'anneau et choisissez l'une des deux options suivantes:

1. Insérer un nouvel anneau immédiatement. Remarque : le moment de l'insertion marque le début d'une nouvelle période d'utilisation de trois semaines. Il se peut que vous n'avez pas de menstruation liée au cycle antérieur. Vous pourriez toutefois avoir des tachetures ou des métrorragies.
2. Attendez votre menstruation puis insérez un nouvel anneau pas plus de sept jours après le moment de retrait ou d'expulsion de l'anneau antérieur. Remarque : Il ne faut choisir cette option que si l'anneau a été continuellement en place pendant les sept jours précédents.

De plus, une méthode de barrière, comme un préservatif masculin et / ou des spermicides, devrait être utilisée jusqu'à ce que l'anneau soit demeuré dans le vagin pendant sept jours de suite.

Si Haloette est demeuré hors du vagin pendant :

- **une période de temps indéterminée**, vous pourriez ne pas être protégée contre une grossesse. Effectuez un test de grossesse et consultez votre médecin avant d'insérer un nouvel anneau.

Chez les femmes présentant des affections du vagin tel le prolapsus utérin, Haloette est plus susceptible de glisser hors du vagin.

Si la période sans anneau est prolongée

Si l'intervalle sans anneau a dépassé une semaine, il existe un risque de grossesse et il FAUT utiliser une autre méthode contraceptive, par exemple un condom ou un spermicide, jusqu'à ce qu'Haloette ait été en place pendant sept jours de suite.

Communiquez immédiatement avec votre médecin. Plus l'intervalle sans contraceptif est long, plus le risque d'une grossesse est élevé.

**Haloette est-il bien toléré?**

Dans le cadre d'un sondage, plus de 2 100 femmes ont été interrogées sur leur expérience avec l'anneau utilisé pendant plusieurs mois.

La majorité des femmes ont trouvé l'anneau facile à insérer (96 %) et à retirer (98 %). La plupart des femmes ne ressentaient pas la présence de l'anneau une fois qu'il était en place, et 83 % des femmes ne percevaient jamais ou rarement la présence de l'anneau pendant les relations sexuelles. De même, 68 % des femmes ont rapporté que leur partenaire ne ressentait jamais ou ressentait rarement la présence de l'anneau pendant les relations sexuelles. Par ailleurs, pour 91 % des femmes, le fait qu'elles utilisent un anneau ne dérangeait pas leur partenaire.

Parmi les 1 499 femmes qui ont terminé l'étude d'un an (13 cycles) sur l'anneau, 96 % ont déclaré être satisfaites du produit et 97 % ont affirmé qu'elles recommanderaient cette méthode aux autres femmes. Au total, 85 % des femmes interrogées ont déclaré être satisfaites de l'anneau et 90 % ont affirmé qu'elles recommanderaient cette méthode aux autres femmes.

**Avantages non contraceptifs des contraceptifs hormonaux**

Plusieurs avantages pour la santé ont été liés à l'utilisation de contraceptifs oraux.

- Réduction de l'incidence du cancer de l'utérus et des ovaires.
- Réduction de la probabilité de lésions bénignes (non cancéreuses) du sein et de kystes ovariens.
- Moins de sang perdu au cours des menstruations et cycles plus réguliers, ce qui réduit le risque d'anémie ferriprive.
- Il peut y avoir réduction de l'intensité des menstruations douloureuses et du syndrome prémenstruel (SPM).

- Réduction également de l'acné, de la croissance excessive des poils et d'autres affections liées aux hormones masculines.
- Diminution de la fréquence des grossesses ectopiques.
- Diminution de la fréquence des infections pelviennes aiguës.

Il est possible qu'Haloette procure les mêmes avantages, mais cela n'a pas été confirmé.

**EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE**

Les contraceptifs hormonaux combinés (y compris Haloette) ne conviennent pas à toutes les femmes.

Chez un petit nombre de femmes, de graves effets secondaires peuvent se produire. Les effets secondaires les plus graves des contraceptifs hormonaux combinés comprennent :

- des troubles de la circulation sanguine (y compris les caillots dans les jambes, les poumons, le cœur, les yeux ou le cerveau)
- le cancer du sein
- une maladie de la vésicule biliaire ou des tumeurs au foie

Communiquez avec votre médecin aussitôt que vous remarquez un changement quelconque de votre état de santé, particulièrement s'il concerne l'un des points mentionnés dans ce feuillet (voir aussi la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**). N'omettez pas les points concernant votre famille proche.

Au cours des premiers mois d'utilisation de tout contraceptif hormonal, vous pouvez avoir des saignements vaginaux irréguliers (tachetures ou saignements intermenstruels) entre vos règles. Vous pourriez avoir besoin d'une protection hygiénique, mais continuez à utiliser Haloette normalement. Les saignements vaginaux irréguliers cessent généralement une fois que votre organisme s'est adapté (ordinairement après environ 3 cycles). S'ils continuent, deviennent importants ou recommencent, prévenez votre médecin.

Les utilisatrices d'Haloette ont signalé les effets secondaires suivants :

- maux de tête;
- inconfort vaginal (par exemple, sécrétion vaginale, infection du vagin);
- prise de poids;
- nausées;
- douleurs au sein;
- sautes d'humeur (par exemple, humeurs dépressives et labilité émotionnelle);
- menstruations douloureuses;
- acné;
- baisse de libido;



- douleurs abdominales;
- migraine;
- expulsion de l'anneau, problèmes pendant les rapports sexuels et sensation de la présence de l'anneau.

Prévenez votre médecin ou votre pharmacien si vous présentez une aggravation d'un effet indésirable ou si vous remarquez tout effet indésirable non présenté ci-dessus.

Dans de rares cas, les effets indésirables suivants ont été signalés durant l'utilisation d'un anneau vaginale :

- démangeaisons dans la région génitale;
- éruption cutanée;
- réaction allergique;
- inflammation du col de l'utérus;
- infection urinaire;
- infection de la vessie;
- étourdissements;
- anxiété;
- diarrhée et vomissements;
- écoulement aux mamelons;
- douleurs au dos;
- distension abdominale;
- fatigue;
- lésions vaginales associées à la rupture de l'anneau;
- inconfort au niveau du pénis (par exemple, irritation, éruption, démangeaisons) chez le partenaire.

**EFFETS SECONDAIRES GRAVES :  
FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE**

Symptômes / effets	Communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et appelez votre médecin ou votre pharmacien
	Cas sévères seulement	Tous les cas	
<b>Peu fréquents</b>			
Douleur aiguë de la poitrine, expectorations sanguines (toux avec du sang) ou manque soudain de souffle : caillot sanguin dans le poumon			√
Douleurs ou enflure dans un mollet : caillot sanguin dans les jambes			√
Douleur écrasante ou lourdeur dans la poitrine : crise cardiaque			√
Maux de tête soudains et intenses ou aggravation d'un mal de tête, vomissement, étourdissement ou évanouissement, trouble de la vue ou de la parole, faiblesse ou insensibilité du bras ou de la jambe : AVC			√

Symptômes / effets	Communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et appelez votre médecin ou votre pharmacien
	Cas sévères seulement	Tous les cas	
Perte soudaine, partielle ou complète, de la vue, ou vision double : caillot sanguin dans l'œil			√
Douleur intense ou masse dans l'abdomen : tumeur au foie			√
Dépression sévère			√
Jaunissement de la peau : jaunisse			√
Enflure inhabituelle des membres			√
Masses dans le sein, tumeur du sein, cancer du sein			√
Urgence urinaire, miction fréquente, qui brûle ou qui est douloureuse, et incapacité à localiser l'anneau dans le vagin : insertion d'Haloette dans la vessie		√	√
<b>Fréquence indéterminée</b>			
Urticaire, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge entraînant une difficulté à respirer ou à avaler (angioœdème et / ou anaphylaxie) : hypersensibilité			√

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. En cas d'effet inattendu ressenti lors de la prise d'Haloette, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

**COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT**

Conservez Haloette à température ambiante (entre 2°C et 30°C). Gardez à l'abri de la lumière.

N'utilisez pas Haloette après la date de péremption indiquée sur la boîte.

N'utilisez pas Haloette si vous remarquez un changement de couleur ou un signe visible de détérioration.

Conservez hors de la portée et de la vue des enfants et des animaux domestiques.

Si vous découvrez qu'un enfant a été exposé aux hormones contenues dans Haloette, demandez conseil à votre médecin.

### Signalement des effets secondaires

Vous pouvez contribuer à l'amélioration de l'utilisation sécuritaire des produits de santé pour les Canadiens en signalant tout effet secondaire grave ou imprévu à Santé Canada. Votre déclaration peut nous permettre d'identifier des nouveaux effets secondaires et de changer les renseignements liés à l'innocuité des produits.

#### 3 façons de signaler:

- Faire une déclaration en ligne au [MedEffet](https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada.html) (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada.html>)
- Téléphoner au numéro sans frais 1-866-234-2345; ou
- Envoyer un formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur par télécopieur ou par la poste:
  - Numéro de télécopieur sans frais 1-866-678-6789
  - Adresse postale : Programme Canada Vigilance  
Santé Canada  
Indice de l'adresse :  
1908C Ottawa (Ontario)  
K1A 0K9

Des étiquettes d'adresse prépayées et le formulaire sont disponibles au [MedEffet](https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada.html).

*REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.*

### POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Pour en savoir davantage au sujet d'Haloette :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Trouvez la monographie complète du produit qui est préparée pour les professionnels de la santé et comprends ces renseignements pour le consommateur en visitant le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/health-canada.html>) ou le site de Searchlight Pharma au [searchlightpharma.com](http://searchlightpharma.com) ou en téléphonant chez Searchlight Pharma au 1-855-331-0830.

Ce dépliant a été rédigé par Searchlight Pharma Inc.

Dernière révision : 7 septembre 2021