

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

Pr **HALOETTE**^{MD}

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

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

Date d'approbation initiale :
07 septembre 2021

Date de révision :
01 avril 2025

Numéro de contrôle de la présentation : 291281

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

1 INDICATIONS, 1.2 Personnes âgées	2025-04
2 CONTRE-INDICATIONS	2025-04
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.1 Considérations posologiques	2025-04
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/biliaire/pancréatique, Immunitaire	2025-04

TABLEAU DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE	2
TABLEAU DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants.....	4
1.2 Personnes âgées.....	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »	5
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.1 Considérations posologiques	5
4.2 Dose recommandée et modification posologique.....	6
4.4 Administration.....	6
4.5 Dose oubliée.....	8
5 SURDOSAGE	9
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	10
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	10
7.1 Populations particulières.....	19
7.1.1 Femmes enceintes	19
7.1.2 Allaitement.....	19
7.1.3 Enfants.....	19
7.1.4 Personnes âgées.....	20
8 EFFETS INDÉSIRABLES	20

8.1	Aperçu des effets indésirables	20
8.2	Effets indésirables observés dans les essais cliniques	21
8.3	Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques	23
8.4	Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives.....	25
8.5	Effets indésirables observés après la mise en marché.....	25
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	26
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses	26
9.3	Interactions médicament-comportement	27
9.4	Interactions médicament-médicament	29
9.5	Interactions médicament-aliment.....	37
9.6	Interactions médicament-plante médicinale	37
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire	37
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	38
10.1	Mode d'action	38
10.2	Pharmacodynamie	38
10.3	Pharmacocinétique	39
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT.....	41
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	41
	PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUE	42
13	INFORMATION PHARMACEUTIQUE	42
14	ESSAIS CLINIQUES	43
14.1	Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude	43
14.2	Études de biodisponibilité comparatives	53
15	MICROBIOLOGIE	55
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	55
17	MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN.....	57
	RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT	58

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

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

- la prévention de la grossesse

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité d'anneau vaginal à libération lente d'étonogestrel et d'éthinylestradiol 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.

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées : L'anneau vaginal à libération lente d'étonogestrel et d'éthinylestradiol n'a pas fait l'objet d'études chez les femmes ménopausées et n'est pas indiqué pour cette population.

2 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 [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire](#) et [Hématologique](#)) :
 - Hypertension grave (valeurs persistantes $\geq 160/110$ mmHg).
 - Prédilection 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 grave.
 - Tabagisme chez les patientes de plus de 35 ans.
 - Diabète sucré avec atteinte vasculaire (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Endocrinien/métabolisme, Diabète](#)).
 - Intervention chirurgicale majeure avec immobilisation prolongée (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités](#)).

- Antécédents de migraine avec symptômes neurologiques focaux (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Neurologique, Migraine et céphalée](#)).
- 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) ou des produits médicaux renfermant l'association glécaprévir/pibrentasvir (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/biliaire/pancréatique, Hépatite C](#) et [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).
- 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 un ingrédient de la formulation ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section [6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#).

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

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 [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Cardiovasculaire](#)).
- Les femmes doivent être informées que HALOETTE **NE LES PROTÈGERA 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 MÊME TEMPS QUE HALOETTE**.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- Femmes enceintes : HALOETTE ne doit pas être utilisé chez les femmes enceintes.
- Médicaments utilisés conjointement : veuillez consulter la section [9.4 Interactions médicament-médicament](#).
- Arrêt du traitement : veuillez consulter la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#).

4.2 Dose recommandée et modification posologique

Pour obtenir le maximum d'efficacité, HALOETTE doit être utilisé selon les instructions (voir [Quand commencer HALOETTE](#) ci-dessous). Un anneau HALOETTE est inséré dans le vagin par la patiente même. Étant donné que 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 aux femmes de vérifier régulièrement la présence de 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 [4.5 Dose oubliée, Retrait accidentel, expulsion ou période prolongée sans anneau](#)). Pour plus de renseignements à cet égard, voir également les sections [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, 9.3 Interactions médicament-comportement, Expulsion](#).

Santé Canada n'a pas approuvé d'indication pour l'utilisation de ce médicament chez les enfants et les personnes âgées.

4.4 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 de 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 de 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 de 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 CHC

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 de 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, on devrait recommander à la femme 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 pendant le cycle précédent ». Entre-temps, il faudrait lui recommander une méthode contraceptive non hormonale.

Après accouchement ou avortement au cours du deuxième trimestre

L'utilisation de 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 (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologique](#), ainsi que [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1 Populations particulières, 7.1.2 Allaitement](#)). 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 de HALOETTE devrait être considérée.

Le risque accru de thromboembolie veineuse (TEV) en post-partum doit être pris en considération lors de la reprise de HALOETTE (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 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 de HALOETTE

Si HALOETTE a été laissé en place pendant au maximum 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 faudra 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'anneau vaginal à libération lente d'étonogestrel et d'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'anneau vaginal à libération lente d'étonogestrel et d'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 faudrait 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 demeure en place de manière continue pendant sept jours.

En cas d'absence d'une menstruation

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 devrait être considérée au moment de la première aménorrhée, et on doit interrompre l'utilisation de HALOETTE si la grossesse se confirme.
2. Si la femme a suivi le régime prescrit, mais qu'elle manque deux menstruations de suite, la possibilité d'une grossesse doit être exclue.
3. Si la femme a gardé un anneau HALOETTE plus de quatre semaines, la possibilité d'une grossesse doit être exclue.

Comment modifier le premier jour d'insertion de HALOETTE pour un autre jour de la semaine

Si la femme souhaite changer la journée marquant le début d'un nouveau cycle de 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 nous ne disposons pas de données à long terme sur l'innocuité de l'utilisation continue de HALOETTE.

4.5 Dose oubliée

Retrait accidentel, expulsion ou période prolongée sans anneau

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 faudrait 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 faudrait 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, devrait être utilisée en plus de HALOETTE jusqu'à ce que l'anneau soit demeuré dans le vagin de manière continue pendant sept jours. Plus HALOETTE demeure 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 3^{ème} semaine : 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, devrait 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 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.

5 SURDOSAGE

Le surdosage de CHC 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 de HALOETTE, il est peu probable qu'un surdosage se produise. Si HALOETTE se brise, il ne libère pas une dose d'hormones plus élevée. On n'a pas signalé d'effets indésirables graves après l'ingestion aiguë de fortes doses de contraceptifs oraux par de jeunes enfants. Il n'existe aucun antidote, et tout traitement subséquent devrait être symptomatique.

Pour obtenir l'information la plus récente pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région ou avec le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669).

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 1 – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Vaginale	Anneau vaginal à libération lente /11,7 mg d'étonogestrel / 2,7 mg d'éthinylestradiol (120 mcg d'étonogestrel et 15 mcg d'éthinylestradiol par jour)	Copolymères d'éthylène-acétate de vinyle (28 % et 9 % d'acétate de vinyle) et stéarate de magnésium.

Chaque anneau vaginal HALOETTE est emballé individuellement dans un sachet refermable en aluminium laminé composé de trois couches, de l'extérieur vers l'intérieur : polyéthylène téréphtalate (PET), feuille d'aluminium et polyéthylène basse 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 n'est pas fabriqué avec du latex de caoutchouc naturel.

HALOETTE est offert en : boîtes de trois sachets et boîtes d'un sachet.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veillez consulter l'[ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »](#) de la **section 3**.

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 péri-opératoires](#).

- C. **Troubles visuels, partiels ou complets.**
- D. **Œdème papillaire ou lésions vasculaires ophtalmiques.**
- E. **Céphalée intense d'origine inconnue ou aggravation d'une céphalée migraineuse.**
- F. **Augmentation du nombre de crises d'épilepsie** (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Tableau 5, Anticonvulsivants](#)).

HALOETTE et les autres contraceptifs qui contiennent un œstrogène et un progestatif sont appelés des CHC. 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 CHC 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 et sans facteurs de risque sous-jacents. Le risque de morbidité et de mortalité augmente de manière significative en présence d'autres facteurs de risque comme l'hypertension, l'hyperlipidémie, l'obésité et le diabète. Le risque excédentaire de 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, *herpes gestationis* et perte de l'audition causée par une otospongiose.

En présence de l'un des troubles/facteurs de risque énumérés ci-dessous, on doit soulever les bienfaits de l'utilisation de HALOETTE en regard des risques potentiels pour chaque femme et en discuter avec la patiente avant qu'elle ne décide de 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.

Cancérogenèse 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) des CHC (y compris HALOETTE) et celles qui en ont commencé l'utilisation à un âge précoce. Chez un petit nombre de femmes, l'usage des CHC (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 CHC (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 CHC (y compris 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 de l'utérus

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) pourrait 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 présentent 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.

Cardiovasculaire

Facteurs prédisposant à la coronaropathie

Le tabagisme augmente les risques d'effets indésirables cardiovasculaires graves et de mortalité. Les CHC (y compris HALOETTE) augmentent ce risque, particulièrement chez les femmes de plus de 35 ans, 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 des CHC 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 CHC augmentent ce risque.

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

Par conséquent, on peut prescrire à ces femmes des CHC jusqu'à l'âge de la ménopause.

Hypertension

Les femmes atteintes d'hypertension essentielle bien maîtrisée peuvent prendre des CHC (y compris HALOETTE), mais seulement si elles sont sous étroite surveillance médicale. Si au cours du traitement, une élévation significative de la tension artérielle survient chez une femme dont la tension artérielle initiale était normale ou chez une femme initialement hypertendue, il faut interrompre le traitement.

Endocrinien/métabolisme

Diabète

Les CHC 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 CHC. 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 CHC.

Lipides et autres effets métaboliques

Une petite proportion de femmes qui utilisent des CHC présenteront des variations défavorables des paramètres lipidiques. Une méthode contraceptive de rechange doit être utilisée chez les femmes présentant une dyslipidémie non maîtrisée (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)). Une augmentation du taux plasmatique de triglycérides peut entraîner une pancréatite et d'autres complications.

Gastro-intestinal

Selon les études épidémiologiques publiées, il se peut qu'il y ait un lien entre la prise d'un COC (contraceptif oral combiné) et la survenue de la maladie de Crohn ainsi que celle de la colite ulcéreuse, bien que ce lien ne soit pas nettement établi.

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 de HALOETTE, des vaginites occasionnelles sont possibles. Rien n'indique que le traitement de la vaginite affecte l'efficacité de HALOETTE ni que l'utilisation de HALOETTE affecte le traitement de la vaginite (voir [9.4 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, on a dû couper 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 qu'un anneau vaginal à libération lente d'étonogestrel et d'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 d'anneau vaginal à libération lente d'étonogestrel et d'éthinylestradiol au niveau de la soudure de l'anneau. Le cœur de 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 [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, 9.3 Interactions médicament-comportement, 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 CHC (y compris HALOETTE).

Hématologique

Comparativement à ce qui a été observé chez les non-utilisatrices, l'utilisation de 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 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 COC 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 TEV observé est deux à trois fois plus élevé chez les utilisatrices de COC que chez les non-utilisatrices qui ne sont pas enceintes, et reste inférieur au risque de TEV associé à la grossesse et à l'accouchement.

Le risque de subir une TEV chez les utilisatrices de CHC est de 3 à 12 par 10 000 femmes-années, tandis qu'il est de 1 à 5 par 10 000 femmes-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 TEV 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 TEV pour un taux d'utilisation de 10 000 femmes-années. Cependant, des données provenant d'études supplémentaires n'ont pas démontré cette différence pour ce qui est du risque. Notons toutefois que les TEV sont rares chez les utilisatrices de contraceptifs oraux.

- Les facteurs de risque connus de TEV 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 COC (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)). La TEV est mortelle dans 1 à 2 % des cas.
- Le risque accru de TEV associé à l'utilisation de COC diminue graduellement après leur abandon.

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

Une étude de cohorte rétrospective menée aux États-Unis a rapporté des taux d'incidence de TEV de 11,91 événements par 10 000 femmes-années chez toutes les utilisatrices d'anneau vaginal à libération lente d'étonogestrel et d'éthinylestradiol (y compris les nouvelles utilisatrices et les utilisatrices constantes) et de 6,64 événements par 10 000 femmes-années chez l'ensemble des utilisatrices de COC à base de LNG. 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-années pour anneau vaginal à libération lente d'étonogestrel et d'éthinylestradiol et les COC à base de LNG, respectivement.

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-années chez toutes les utilisatrices d'anneau vaginal à libération lente d'étonogestrel et d'éthinylestradiol et de 6,2 événements par 10 000 femmes-années chez l'ensemble des utilisatrices de COC à base de LNG. Les nouvelles utilisatrices n'ont pas fait l'objet d'une analyse dans le cadre de cette étude.

Les études épidémiologiques comportent des problèmes méthodologiques intrinsèques qui rendent l'interprétation des résultats difficile. À la lumière des résultats obtenus dans les études épidémiologiques portant sur les nouvelles utilisatrices et les utilisatrices constantes de CHC, les médecins prescripteurs doivent tenir compte des avantages et des risques chez divers types de patientes, selon le risque de TEV (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES, 8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché, Études épidémiologiques de cohorte menées après la commercialisation du produit](#)).

On doit recommander aux femmes qui utilisent des CHC de communiquer avec leur médecin en présence de symptômes possibles de thrombose. En cas de thrombose soupçonnée ou établie, il faut cesser l'utilisation des CHC. Une méthode de contraception adéquate doit être adoptée en raison de la tératogénicité du traitement anticoagulant (anticoagulants coumariniques).

Hépatique/biliaire/pancréatique

Ictère

Dans le cas des femmes ayant des antécédents d'ictère, y compris d'ictère cholestatique durant la grossesse, les CHC (y compris HALOETTE) devraient être prescrits avec beaucoup de précautions et dans le cadre d'une étroite surveillance.

L'apparition d'un prurit généralisé grave ou d'un ictère requiert l'interruption de 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 CHC. Chez les femmes qui prennent des CHC, 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 des CHC. 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 en présence d'une masse abdominale, d'une douleur aiguë à l'abdomen ou de signes d'hémorragie intra-abdominale.

Hépatite C

Au cours d'études cliniques portant sur certains traitements d'association contre le VHC, des élévations du taux d'alanine aminotransférase (ALAT) ont été rapportées chez des femmes utilisant des médicaments contenant de l'éthinylestradiol (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#)). C'est le cas, par exemple, du traitement associant l'ombitasvir, le paritaprévir et le ritonavir (avec ou sans dasabuvir), pour lequel une hausse du taux d'ALAT de plus de 5 fois la limite supérieure de la normale a été observée plus fréquemment (différence significative) chez les femmes prenant des médicaments à base d'éthinylestradiol tels que les CHC. En outre, chez les patientes ayant reçu un traitement associant le glécaprévir et le pibrentasvir, des élévations du taux d'ALAT ont été observées chez celles prenant des médicaments à base d'éthinylestradiol tels que les CHC. L'utilisation de HALOETTE doit être interrompue avant un traitement associant l'ombitasvir, le paritaprévir et le ritonavir, avec ou sans dasabuvir, ou l'administration de produits médicaux contenant du glécaprévir et du pibrentasvir (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)). Les patientes peuvent recommencer à utiliser HALOETTE environ deux semaines après la fin du traitement d'association contre le VHC.

Immunitaire

Réactions d'hypersensibilité

Des cas de réactions d'hypersensibilité, comme des angioœdèmes ou une anaphylaxie, ont été signalés pendant l'utilisation d'anneau vaginal à libération lente d'étonogestrel et d'éthinylestradiol. En présence d'un cas soupçonné d'angioœdème ou d'anaphylaxie, il faut cesser l'utilisation de HALOETTE et instaurer le traitement approprié.

Angioedème héréditaire et acquis

Les œstrogènes exogènes peuvent déclencher ou exacerber des symptômes d'angioedème héréditaire et acquis.

Surveillance et tests de laboratoire

Examen physique et suivi

Avant toute utilisation des CHC (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 des CHC. 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.

Neurologique

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 des CHC (y compris HALOETTE) ainsi qu'une évaluation des causes. Les femmes présentant des migraines et qui utilisent des CHC peuvent présenter un risque accru d'accident vasculaire cérébral (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

Ophthalmologique

Troubles oculaires

Les femmes enceintes ou qui prennent des CHC (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 pas de troubles habituellement. 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 des CHC. Les CHC (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 péri-opératoires

Complications thromboemboliques postchirurgicales

Après une intervention chirurgicale majeure, il existe un risque élevé de complications thromboemboliques postchirurgicales chez les utilisatrices de CHC (y compris HALOETTE). Il faudrait, si possible, interrompre l'utilisation des CHC et recourir à une autre méthode de contraception au moins un mois avant une intervention chirurgicale MAJEURE. Après l'intervention chirurgicale, le retour aux CHC ne devrait pas se faire avant la première menstruation qui suit la sortie de la patiente de l'hôpital (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

Psychiatrique

Troubles de l'émotivité

Les femmes ayant des antécédents de troubles émotifs, surtout de type dépressif, pourraient être plus sujettes à des rechutes si elles prennent des CHC (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 CHC, allant de l'atténuation des symptômes à leur aggravation.

Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes

L'utilisation de HALOETTE est contre-indiquée durant la grossesse (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [7.1.1 Femmes enceintes](#)).

Retour de la fertilité

Après l'arrêt des CHC (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 de 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.

Réduction 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 de HALOETTE (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

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.

Peau

Un chloasma peut parfois survenir, particulièrement chez les femmes ayant des antécédents de masque de grossesse. Les femmes ayant une tendance au chloasma devraient éviter l'exposition au soleil ou aux ultraviolets quand elles utilisent HALOETTE.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Les femmes enceintes ne devraient pas prendre de CHC (y compris HALOETTE) [voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)]. Toutefois, si la conception survient accidentellement au cours de l'utilisation des CHC, il n'y a pas de données concluantes indiquant que les œstrogènes et les progestatifs contenus dans les CHC affecteront le développement du fœtus.

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

7.1.2 Allaitement

Les effets de HALOETTE chez les femmes qui allaitent n'ont pas été évalués et ne sont pas connus. Chez la femme qui allaite, l'utilisation des CHC entraîne 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 CHC commence après le début de la lactation. Rien n'indique que les CHC à faible teneur hormonale soient néfastes pour le nourrisson allaité. Toutefois, l'utilisation des CHC (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.

7.1.3 Enfants

Enfants (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité de l'anneau vaginal à libération lente d'étonogestrel et d'éthinylestradiol 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.

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées : l'anneau vaginal à libération lente d'étonogestrel et d'éthinylestradiol n'a pas fait l'objet d'études chez les femmes ménopausées et n'est pas indiqué pour cette population.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Une augmentation du risque de survenue des effets indésirables graves indiqués ci-dessous a été associée à l'utilisation des CHC (y compris HALOETTE) :

- Thromboembolie veineuse et artérielle (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#))
- Thrombophlébite (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#))
- Embolie pulmonaire (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [2 CONTRE-INDICATIONS](#))
- Thrombose mésentérique (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#))
- Lésions neuro-oculaires, p. ex., thrombose rétinienne (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#))
- Infarctus du myocarde
- Thrombose cérébrale
- Hémorragie cérébrale
- Hypertension (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [2 CONTRE-INDICATIONS](#))
- 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 CHC :

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

Les 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
- saignements légers
- modification du flux menstruel
- dysménorrhée
- aménorrhée pendant et après le traitement (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#))
- infécondité temporaire à l'arrêt du traitement
- œdème
- chloasma 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 post-partum
- ictère cholestatique (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#))
- migraines (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [2 CONTRE-INDICATIONS](#))
- augmentation du volume des léiomyomes utérins

- éruptions cutanées allergiques
- dépression (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#))
- diminution de la tolérance aux glucides
- candidose vaginale
- sensation rappelant le syndrome prémenstruel
- intolérance aux lentilles de contact (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#))
- modification de la courbure de la cornée (accentuation)
- cataracte
- névrite optique
- changements de la libido
- chorée
- augmentation ou diminution de l'appétit
- symptômes apparentés à la cystite
- rhinite
- céphalées (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#))
- nervosité
- étourdissements
- hirsutisme
- perte de cheveux
- érythème multiforme
- érythème noueux
- éruption hémorragique
- vaginite (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#))
- porphyrie
- altération de la fonction rénale
- maladie de Raynaud
- troubles auditifs
- syndrome hémolytique et urémique
- pancréatite (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [2 CONTRE-INDICATIONS](#))

8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

Les effets indésirables associés au traitement les plus fréquemment observés au cours des deux études cliniques pivots contrôlées étaient les céphalées, la vaginite et les leucorrhées (voir le [Tableau 2](#)). Ces effets indésirables et l'incidence de l'acné, des seins sensibles et des nausées, qui sont typiques des contraceptifs, étaient faibles.

Tableau 2 – Effets indésirables liés au traitement signalés chez ≥ 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
	Migraines	24	1,0
Affections psychiatriques	Instabilité émotionnelle	64	2,8
	Diminution de la libido	31	1,3
	Dépression	33	1,4
Affections gastro-intestinales	Nausées	74	3,2
	Douleurs abdominales	24	1,0
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Gain pondéral	93	4,0
Affections des organes de reproduction (chez la femme)	Vaginite	130	5,6
	LEUCORRHÉES	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)	36	1,6

* Total n = 2 322 sujets

La cytologie du col utérin a été évaluée chez 2 039 femmes pendant le traitement avec l'anneau vaginal à libération lente d'étonogestrel et d'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 sept sujets avec un résultat au test de 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 anneau vaginal à libération lente d'étonogestrel et d'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 anneau vaginal à libération lente d'étonogestrel et d'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 anneau vaginal à libération lente d'étonogestrel et

d'éthinylestradiol. 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 le [Tableau 3](#)).

Tableau 3 – Effets indésirables (au moins possiblement liés) se produisant dans ≥ 2 % des sujets – Études métaboliques comparatives (anneau vaginal à libération lente d'étonogestrel et d'éthinylestradiol n = 121; contraceptifs oraux combinés [COC] n = 126)

Effet indésirable	Anneau vaginal à libération lente d'étonogestrel et d'éthinylestradiol 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 ¹	3 (2,5)	s. o. ²
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)

¹ Y compris la sensation d'avoir un corps étranger, des problèmes coïtaux et l'expulsion (termes de l'Organisation mondiale de la Santé [OMS])
² s. o. = Sans objet

8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques

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

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

Troubles cardiovasculaires, généraux : hypertension, hypotension, troubles d'origine œdémateuse

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

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

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 de la fréquence et du rythme cardiaques : palpitations

Troubles du foie et des voies biliaires : cholélithiase, hausse du taux d'aspartate aminotransférase (ASAT) sérique

Troubles métaboliques et nutritionnels : déshydratation, hypercholestérolémie, hypertriglycémie, œdème généralisé, xérophtalmie

Troubles de l'appareil musculosquelettique : arthralgie, faiblesse musculaire

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

Atteintes des plaquettes, saignement et coagulation : hématome, purpura

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

Troubles des globules rouges : anémie

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

Affections de l'appareil reproducteur masculin : problèmes liés au dispositif, troubles pénien, y compris douleur, éruptions cutanées, ecchymoses, éraflures

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

Peau et annexes 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 urinaire : inconfort vésical, cystite, dysurie, fréquence mictionnelle, urgence mictionnelle, strangurie, incontinence urinaire, infection urinaire

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

Troubles de la vision : conjonctivite, vision anormale

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

8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives

Sans objet

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

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 [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Génito-urinaire](#)). De plus, des cas de réactions d'hypersensibilité, incluant des angioœdèmes ou une anaphylaxie, ainsi que des cas d'exacerbation de symptômes d'angioœdème héréditaire et acquis ont été signalés.

Études épidémiologiques de cohorte menées après la commercialisation du produit

Les utilisatrices d'anneau vaginal à libération lente d'étonogestrel et d'éthinylestradiol ont présenté un risque de TEV semblable à celui des utilisatrices de COC (voir le tableau ci-dessous pour connaître les rapports des risques instantanés ajustés). L'étude TASC (*Transatlantic Active Surveillance on Cardiovascular Safety of anneau vaginal à libération lente d'étonogestrel et d'éthinylestradiol*), une étude d'observation prospective de grande envergure, a évalué le risque de TEV chez les nouvelles utilisatrices d'anneau vaginal à libération lente d'étonogestrel et d'éthinylestradiol et de COC 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 TEV chez les utilisatrices d'anneau vaginal à libération lente d'étonogestrel et d'éthinylestradiol (incidence de TEV de 8,3 événements par 10 000 femmes-années) et les utilisatrices de COC (incidence de TEV de 9,2 événements par 10 000 femmes-années). Chez les utilisatrices de COC à base de lévonorgestrel (LNG), l'incidence de TEV était de 7,8 événements par 10 000 femmes-années. Enfin, l'incidence de TEV était de 5,0 événements par 10 000 femmes-années chez les non-utilisatrices de COC qui n'étaient pas enceintes et de 29,0 événements par 10 000 femmes-années chez les femmes enceintes ou en post-partum.

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 TEV de 11,91 événements par 10 000 femmes-années chez toutes les utilisatrices d'anneau vaginal à libération lente d'étonogestrel et d'éthinylestradiol (y compris les nouvelles utilisatrices et les utilisatrices constantes) et de 6,64 événements par 10 000 femmes-années chez toutes les utilisatrices de COC à base de LNG. 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-années pour anneau vaginal à libération lente d'étonogestrel et d'éthinylestradiol et les COC à base de LNG, respectivement.

Une deuxième étude de cohorte rétrospective réalisée à l'aide des données du registre national du Danemark a rapporté une incidence de TEV de 7,8 événements par 10 000 femmes-années chez toutes les utilisatrices d'anneau vaginal à libération lente d'étonogestrel et d'éthinylestradiol et de 6,2 événements par 10 000 femmes-années chez toutes les utilisatrices de COC à base de LNG. Les nouvelles utilisatrices n'ont pas fait l'objet d'une analyse dans le cadre de cette étude.

Tableau 4 – Estimation (rapport de risque instantané ou ratio du taux) du risque de thromboembolie veineuse (TEV) chez les utilisatrices d’anneau vaginal à libération lente d’étonogestrel et d’éthinyloestradiol versus les utilisatrices de contraceptifs oraux combinés (COC)

Étude épidémiologique	Produit(s) de comparaison	Rapport de risque instantané (RRI) (IC à 95 %) Nouvelles utilisatrices	Rapport de risque instantané (RRI) ou ratio des taux (RT) (IC à 95 %) Toutes les utilisatrices
TASC	Tous les COC offerts pendant la durée de l’étude* Tous les COC offerts, sauf les CO à base de désogestrel, de gestodène ou de drospirénone	RRI [†] : 0,8 (0,5 à 1,5) RRI [†] : 0,9 (0,4 à 2,0)	n.d.
Étude financée par la FDA	COC offerts pendant la durée de l’étude [§] COC à base de LNG/ d’éthinyloestradiol à 0,03 mg	RRI [¶] : 1,09 (0,55 à 2,16) RRI [¶] : 0,96 (0,47 à 1,95)	RRI [¶] : 1,56 (1,02 à 2,37) RRI [¶] : 1,28 (0,83 à 1,99)
Étude danoise	COC à base de LNG/ d’éthinyloestradiol à raison de 0,03 à 0,04 mg	n.d.	RT [¥] : 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.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

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

L'administration simultanée de CHC (y compris HALOETTE [anneau vaginal à libération lente d'étonogestrel et d'éthinylestradiol]) et d'autres produits médicinaux peut modifier la réponse prévue pour chacun des médicaments (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#), tableaux 5 et 6). Une réduction de l'efficacité des CHC (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 CHC (y compris HALOETTE).

Métabolisme hépatique : des interactions peuvent survenir avec les produits médicinaux ou les plantes médicinales qui induisent les enzymes microsomales, 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 CHC, y compris HALOETTE. Ces produits et ces plantes médicinales sont marqués d'un astérisque (*) dans les sous-sections [9.4 Interactions médicament-médicament](#) et [9.6 Interactions médicament-plante médicinale](#) 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 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.

9.3 Interactions médicament-comportement

Veillez consulter l'[ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »](#) de la **section 3** pour en savoir plus à propos du tabagisme.

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 de 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.

Usage de tampons

Les caractéristiques pharmacocinétiques d'anneau vaginal à libération lente d'étonogestrel et d'éthinylestradiol 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 d'anneau vaginal à libération lente d'étonogestrel et d'éthinylestradiol. L'usage des tampons n'a eu aucun effet sur les concentrations sériques d'étonogestrel et d'éthinylestradiol pendant l'utilisation d'anneau vaginal à libération lente d'étonogestrel et d'éthinylestradiol. On ne sait pas dans quelle mesure cela peut influencer sur l'innocuité et l'efficacité de 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 de HALOETTE (par exemple, avant et après un rapport sexuel). Si HALOETTE est accidentellement expulsé, l'utilisatrice doit suivre les instructions fournies aux sections [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.2 Dose recommandée et modification posologique](#) et [4.5 Dose oubliée](#).

Des données cliniques indiquent que l'expulsion de l'anneau vaginal à libération lente d'étonogestrel et d'éthinylestradiol 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 anneau vaginal à libération lente d'étonogestrel et d'éthinylestradiol, 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). 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 [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.5 Dose oubliée](#) et [RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT, 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 de 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^e 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.

9.4 Interactions médicament-médicament

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

Les [tableaux 5](#) et [6](#) se fondent sur des études d'interactions médicamenteuses ou des rapports de cas, ou sur d'éventuelles interactions dont on s'attend qu'elles soient intenses et graves (c.-à-d. mettant en cause des associations contre-indiquées).

Tableau 5 – 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 microsomales 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 la métabolisation des CHC, accroissant le risque d'ictère cholestatique.	

Classe du composé	Médicament	Mécanisme proposé	Traitement proposé
	Rifabutine(*) Rifampicine(*)	Intensification de la métabolisation des progestatifs. Accélération soupçonnée de la métabolisation 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 microsomales hépatiques : accélération du métabolisme des œstrogènes et intensification de la fixation 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.

Classe du composé	Médicament	Mécanisme proposé	Traitement proposé
Antifongiques	Griséofulvine(*)	Une stimulation de la métabolisation 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 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.
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 et 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.
Sédatifs et hypnotiques	Barbituriques Glutéthimide(*) Méprobamate(*)	Induction des enzymes microsomales 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.

Classe du composé	Médicament	Mécanisme proposé	Traitement proposé
			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 des 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.
Divers médicaments	Analgésiques Antihistaminiques Antimigraineux Phénylbutazone Vitamine E	On a signalé une réduction de l'efficacité des contraceptifs. Reste à confirmer.	

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 6 – Modification de l'action de certains médicaments par les contraceptifs hormonaux combinés

Classe du composé	Médicament	Modification de l'action du médicament	Traitement proposé
Alcool		Augmentation possible des concentrations d'éthanol ou d'acétaldéhyde.	À prendre avec modération.
Agents alpha-II adrénorécepteurs	Clonidine	Augmentation de l'effet sédatif.	À prendre avec prudence.
Anticoagulants	Tous	Les CHC augmentent les facteurs de coagulation et diminuent l'efficacité. Toutefois, les CHC peuvent en 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 une autre méthode. Surveiller la glycémie.
Antihypertenseurs	Guanéthidine et méthildopa	La composante œstrogénique cause de la rétention sodique, mais pas le progestatif.	Utiliser un CHC à faible teneur en œstrogène ou une autre méthode.
	Bêta-bloquants	Augmentation de l'effet du médicament (réduction de la métabolisation).	Ajuster la dose du médicament au besoin. Surveiller l'état du système cardiovasculaire.

Classe du composé	Médicament	Modification de l'action du médicament	Traitement proposé
Antipyrétiques	Acétaminophène	Augmentation du métabolisme et de la clairance rénale.	On doit peut-être augmenter la dose du médicament.
	Antipyridine	Troubles du métabolisme.	Réduire la dose du médicament.
	Acide acétylsalicylique (AAS)	Les effets de l'AAS peuvent être diminués par l'usage à court terme de CHC.	Il est possible de devoir augmenter la dose d'AAS chez les patientes recevant de l'AAS à long terme.
Acide aminocaproïque		Théoriquement, un état d'hypercoagulabilité peut survenir parce que les CHC augmentent les facteurs de coagulation.	Éviter l'emploi concomitant.
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.
Caféine		Les effets de la caféine peuvent être potentialisés, car les CHC peuvent entraver la métabolisation hépatique de la caféine.	À prendre avec modération.
Hypo-cholestérolémiant	Clofibrate	Les CHC peuvent augmenter la clairance du clofibrate, entraînant une diminution des concentrations sanguines de clofibrate.	Utiliser avec prudence.
Corticostéroïdes	Prednisone	Concentrations sériques nettement plus élevées.	Besoin éventuel de réduire la dose.

Classe du composé	Médicament	Modification de l'action du médicament	Traitement proposé
Cyclosporine		Peut conduire à une augmentation des concentrations de cyclosporine et à l'hépatotoxicité.	Surveiller la fonction hépatique. On devra peut-être diminuer la dose de cyclosporine.
Acide folique		Il a été rapporté que les CHC entravaient la métabolisation de l'acide folique.	
Mépidine		Augmentation possible de l'analgésie et de la dépression du système nerveux central en raison de la baisse de métabolisation de la mépidine.	Utiliser cette association 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.
Sédatifs et hypnotiques	Chlordiazépoxyde Lorazépam Oxazépam Diazépam	Augmentation de l'effet (augmentation du métabolisme).	Utiliser avec prudence.
Théophylline	Tous	Réduction de l'oxydation, menant à une toxicité possible.	Utiliser avec prudence. Surveiller les concentrations de théophylline.
Antidépresseurs tricycliques	Clomipramine (d'autres peut-être)	Augmentation des effets secondaires : p. ex., dépression.	Utiliser avec prudence.
Vitamine B ₁₂		On a signalé que les CHC réduisent les concentrations sériques de vitamine B ₁₂ .	

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 médicinaux 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 augmentation du taux d'ALAT de plus de 5 fois la limite supérieure de la normale a été observée plus fréquemment (différence significative) chez les femmes prenant des médicaments à base d'éthinylestradiol tels que les CHC. L'utilisation de HALOETTE doit être interrompue avant d'entreprendre un traitement associant l'ombitasvir, le paritaprévir et le ritonavir, avec ou sans dasabuvir (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 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.

L'utilisation concomitante de HALOETTE et de certains autres antiviraux contre le VHC, comme ceux contenant l'association glécaprévir/pibrentasvir, peut augmenter le risque d'élévation du taux d'ALAT.

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 de 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 [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Génito-urinaire, Rupture/bris de l'anneau](#)).

9.5 Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec les aliments n'a été établie.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Les produits à base de plantes 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 de plantes 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.

9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

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

A. Épreuves de la fonction hépatique

Aspartate aminotransférase (ASAT) sérique – 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 T3 capté sur résine.

D. Lipoprotéines

On peut observer de petites variations de la fraction lipoprotéique du cholestérol sans signification clinique démontrée.

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 devraient être informés de la prise de CHC avant l'examen de frottis vaginaux ou de prélèvements obtenus par suite d'une intervention chirurgicale, chez des patientes sous CHC (y compris HALOETTE).

10 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. Il ne contient pas de latex.

10.1 Mode d'action

Les CHC (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).

10.2 Pharmacodynamie

L'étonogestrel, le composant progestatif de HALOETTE, manifeste une activité androgénique faible par rapport à ses effets progestogéniques, et il peut augmenter le taux de cholestérol-HDL1, de cholestérol-HDL2 et de cholestérol-HDL3 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.

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 7](#)) qui n'exerce pas d'effets œstrogéniques, et qui présente uniquement une androgénicité résiduelle.

Tableau 7 – Comparaison de l'affinité relative du désogestrel, de l'étonogestrel et de la progestérone pour le récepteur de la progestérone dans le cytosol utérin*

	Myomètre de la lapine	Myomètre humain
désogestrel	5	2
étonogestrel	111	113

	Myomètre de la lapine	Myomètre humain
progestérone	32	18

* Les affinités de liaison ont été établies à 4°C au moyen du standard de référence, le 16 α -éthyl-21-hydroxy-9- nor-prégn-4-ene-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 α -dihydrotestostérone, ce qui indique 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 progestogènes. Par conséquent, l'« indice de sélectivité » (ratio d'affinité pour les récepteurs progestogène/androgène) de l'étonogestrel dans les cellules MCF-7 intactes est élevé.

10.3 Pharmacocinétique

Les paramètres pharmacocinétiques de l'étonogestrel et de l'éthinylestradiol ont été déterminés pendant un cycle d'utilisation d'anneau vaginal à libération lente d'étonogestrel et d'éthinylestradiol chez 16 femmes en bonne santé, et ils sont résumés au [Tableau 8](#).

Tableau 8 – Résumé des paramètres pharmacocinétiques d'anneau vaginal à libération lente d'étonogestrel et d'éthinylestradiol chez 16 femmes en bonne santé

	C _{max} moyenne (écart- type) pg/mL	t _{1/2} (h)	T _{max} (h)	CL (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_{max} – concentration sérique maximale du médicament

T_{max} – temps auquel se produit la concentration sérique maximale

t_{1/2} – demi-vie d'élimination, calculée par 0,693/K_{elim}

CL – clairance apparente

Absorption :

Étonogestrel : l'étonogestrel libéré par l'anneau vaginal à libération lente d'étonogestrel et d'éthinylestradiol 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 de l'anneau vaginal à libération lente d'étonogestrel et d'éthinylestradiol sont résumées au [Tableau 9](#).

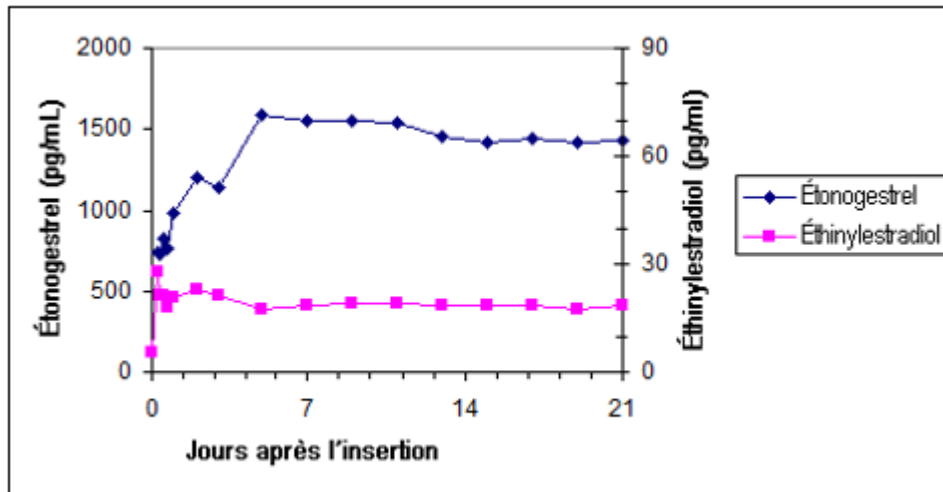
Éthinylestradiol : l'éthinylestradiol libéré par l'anneau vaginal à libération lente d'étonogestrel et d'éthinylestradiol est absorbé rapidement. La biodisponibilité de l'éthinylestradiol après administration par voie vaginale est d'environ 55,6 %, ce qui est comparable à celle de l'administration orale d'éthinylestradiol. Toutefois, l'exposition globale de l'organisme à l'éthinylestradiol avec anneau vaginal à libération lente d'étonogestrel et d'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'anneau vaginal à libération lente d'étonogestrel et d'éthinylestradiol sont résumées au [Tableau 9](#).

Tableau 9 – 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'anneau vaginal à libération lente d'étonogestrel et d'éthinylestradiol.

Figure 1 – Profil de concentration sérique en fonction du temps d'étonogestrel et d'éthinylestradiol pendant trois semaines d'utilisation d'anneau vaginal à libération lente d'étonogestrel et d'éthinylestradiol



Les taux sériques d'éthinylestradiol ont été mesurés au cours d'une étude comparative à répartition aléatoire (n = 24) sur anneau vaginal à libération lente d'étonogestrel et d'éthinylestradiol (libération quotidienne vaginale d'éthinylestradiol : 0,015 mg), un timbre transdermique (norelgestromine/éthinylestradiol; libération quotidienne d'éthinylestradiol : 0,020 mg) et un COC (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 (ASCO-¥) d'anneau vaginal à libération lente d'étonogestrel et d'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 (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)). 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.

Élimination :

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

Populations et états pathologiques particuliers

- **Enfants** : les paramètres pharmacocinétiques de l'anneau vaginal à libération lente d'étonogestrel et d'éthinylestradiol n'ont pas été évalués chez les adolescentes postpubères en santé âgées de moins de 18 ans.
- **Origine ethnique** : aucune étude formelle n'a été menée pour évaluer l'effet de la race sur la pharmacocinétique d'anneau vaginal à libération lente d'étonogestrel et d'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 d'anneau vaginal à libération lente d'étonogestrel et d'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 des CHC jusqu'à ce que les marqueurs de cette fonction soient revenus à la normale (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [7 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 d'anneau vaginal à libération lente d'étonogestrel et d'éthinylestradiol.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Conserver HALOETTE à température ambiante (entre 2 et 25 °C). Protégez de la lumière.

Conserver en lieu sûr, hors de la portée des enfants et des animaux domestiques.

12 INSTRUCTIONS 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.

PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUE

13 INFORMATION PHARMACEUTIQUE

Substances pharmaceutiques

I. Progestogène

Nom propre : Étonogestrel

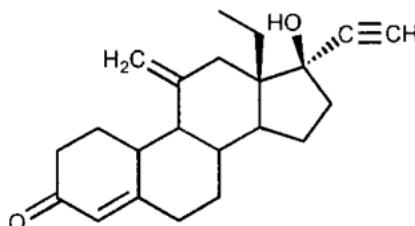
Nom chimique :

- 1) 18,19-Dinor-17 α -prégn-4-en-20-yn-3-one,13-éthyl-17-hydroxy-11-méthylène-;
- 2) 3-éthyl-17-hydroxy-11-méthylène-18,19-dinor-17 α -prégn-4-en-20-yn-3-one.
- 3) (17 α)13-éthyl-17-hydroxy-11-méthylène-18,19-dinorprégn-4-en-20-yn-3-one.

Formule moléculaire : C₂₂H₂₈O₂

Masse moléculaire : 324,46 g/mol

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques : Poudre blanche à pratiquement blanche cristalline pouvant avoir une légère odeur.

Solubilité : 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

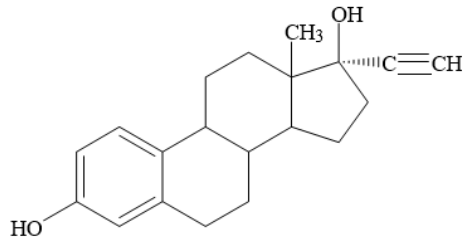
Nom propre : Éthinylestradiol Ph. Eur.

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

Formule moléculaire : C₂₀H₂₄O₂

Masse moléculaire : 296,4 g/mol

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques : 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

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude

Indication 1 : Prévention de la grossesse

Tableau 10 – Résumé des caractéristiques démographiques des patientes dans les essais cliniques portant sur la contraception

N° de l'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (tranche)	Sexe	Paramètre d'évaluation principal	Paramètre d'évaluation secondaire
068003	Ouverte, non comparative, multicentrique, mesurant l'efficacité, la maîtrise du cycle, l'innocuité	Taux de libération quotidien rapporté de 0,120 mg d'ENG et 0,015 mg d'EE, par voie vaginale – 13 cycles	1 177	28,1 ans (18 à 41 ans)	F	Contraception – L'efficacité primaire dépendait de l'efficacité contraceptive, c.-à-d. de la prévention des grossesses pendant l'utilisation du contraceptif.	Maîtrise du cycle – L'analyse statistique des cycles a porté sur les paramètres suivants : • survenue des métrorragies/ des taches;

N° de l'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (tranche)	Sexe	Paramètre d'évaluation principal	Paramètre d'évaluation secondaire
34219			1 145	28,2 ans (18 à 41 ans)		Les indices de Pearl (représentant le nombre prévu de grossesses par 100 femmes- années d'exposition) et la probabilité cumulative globale de grossesse pendant l'utilisation du contraceptif sont estimés afin d'évaluer l'efficacité contraceptive d'anneau vaginal à libération lente d'étonogestrel et d'éthinylestradiol.	<ul style="list-style-type: none"> • absence de saignement/tacheture lors du retrait; • survenue des métrorragies; • survenue des tachetures (saignements légers seulement); • survenue des saignements de retrait précoces; • survenue des saignements de retrait continus; • nombre de jours de métrorragies/ tachetures; • nombre de jours de saignements de retrait; • survenue de saignements de retrait précoces, avec seulement des journées de saignements légers pendant la période avec l'anneau; • survenue de saignements de retrait continus avec uniquement des journées de saignements légers; • survenue du profil de saignement prévisible.

a) Efficacité contraceptive – Indice de Pearl

Des études cliniques ont été menées à l'échelle mondiale chez des femmes âgées de 18 à 40 ans.

Dans deux vastes études cliniques pivots de 13 cycles d'utilisation d'anneau vaginal à libération lente d'étonogestrel et d'éthinylestradiol, les taux de grossesse étaient entre 1 et 2 pour 100 femmes-années d'utilisation.

b) Maîtrise du cycle

Les fréquences relatives de saignement/tachetures et les jours de saignement ont démontré un profil uniforme pendant les 13 cycles pour les études pivots combinées. Pendant la période sans anneau, il y avait saignement/tachetures dans la majorité des cas. Les fréquences relatives des jours de saignement étaient acceptables pendant presque tous les jours de la période avec l'anneau.

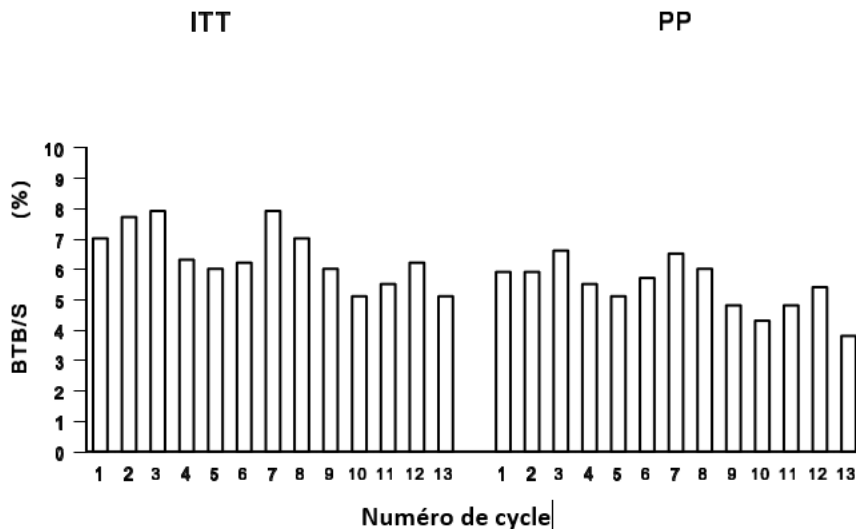
Pour les études pivots combinées, les incidences des variables de saignement des cycles 1 à 13 étaient acceptables et comparables à celles des autres contraceptifs hormonaux combinés (voir le [Tableau 11](#)). L'incidence de métrorragie/tachetures variait de 5,1 % à 7,9 %, et l'incidence d'absence de saignement de retrait variait de 1,5 % à 2,9 % des cycles évaluable selon l'intention de traiter (ITT). Dans les cycles selon le protocole, on observait des incidences plus faibles que dans les cycles selon l'ITT (figure 2). Les saignements de retrait précoce (moyenne de 5,6 % à 8,8 %) et continu (moyenne de 19,5 % à 25,2 %) consistaient surtout en jours de tachetures uniquement. L'incidence du profil de saignement prévisible, ce qui est représentatif d'un profil de saignement « idéal » où le saignement se produit surtout pendant la période sans anneau (absence de métrorragie/tachetures, absence de saignement de retrait, absence de saignement précoce et continu, au cours du cycle suivant), sur les cycles 1-12 se situait entre 59,9 % et 68,5 % des cycles évaluable selon l'ITT. Les incidences du profil de saignement prévisible étaient comparables entre les cycles selon l'ITT et les cycles par protocole.

Tableau 11 – Paramètres du profil de saignement pendant la première année d'utilisation – Études pivots combinées

Cycle	Nombre de cycles évaluable		Incidence de métrorragie/tacheture (%)		Incidence d'absence de saignement de retrait (%)		Incidence du profil de saignement prévisible (%)	
	ITT	PP	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	35	22	1,2	84,8	87,9

ITT = *intent-to-treat* (intention de traiter); PP = *per protocol* (selon le protocole)

Figure 2 – Incidence de métrorragie/tacheture (BTB/S) – Études pivots combinées



ITT = *intent-to-treat* (intention de traiter); PP = *per protocol* (selon le protocole)

c) Tolérance

L'acceptabilité de l'anneau vaginal à libération lente d'étonogestrel et d'éthinylestradiol a été évaluée lors d'études pivots sur la base des réponses aux questions fournies par chaque sujet à différents moments pendant les études. Les données d'acceptabilité de la dernière évaluation portant sur l'utilisation d'anneau vaginal à libération lente d'étonogestrel et d'éthinylestradiol sont présentées au [tableau 12](#). Presque toutes les femmes ont trouvé l'anneau facile à insérer et à enlever. Au total, 18 % des femmes ont signalé qu'elles sentaient l'anneau au moins occasionnellement pendant leurs rapports sexuels. Bien qu'un nombre encore plus élevé de partenaires aient ressenti la présence de l'anneau, 94 % des partenaires des personnes ayant terminé l'étude et 83 % des partenaires des personnes ne l'ayant pas terminé ne s'opposaient pas à l'utilisation de l'anneau par les femmes.

Tableau 12 – Réponses au questionnaire d'acceptabilité à la dernière évaluation – Études pivots combinées

	Population	Nombre de répondantes	Proportion de répondantes		
			Jamais/rarement %	Occasionnellement %	Fréquemment/toujours %
L'anneau était-il facile à insérer?	Femmes ayant terminé	1 499	1	1	98
	Femmes ayant abandonné	643	4	5	92
	Combiné	2 142	2	2	96

	Population	Nombre de répondantes	Proportion de répondantes		
			Jamais/rarement %	Occasionnellement %	Fréquemment/toujours %
L'anneau était-il facile à enlever?	Femmes ayant terminé	1 499	0	1	98
	Femmes ayant abandonné	642	2	3	95
	Combiné	2 141	1	2	98
Sentiez-vous l'anneau pendant les rapports sexuels?	Femmes ayant terminé	1 498	85	12	3
	Femmes ayant abandonné	630	77	13	10
	Combiné	2 128	83	13	5
Votre partenaire sentait-il l'anneau pendant les rapports sexuels?	Femmes ayant terminé	1 498	71	22	7
	Femmes ayant abandonné	631	63	21	16
	Combiné	2 129	68	22	10
Votre partenaire était-il incommodé par l'anneau?	Femmes ayant terminé	1 498	94	4	2
	Femmes ayant abandonné	635	83	6	10
	Combiné	2 133	91	5	5

La proportion des femmes ayant signalé qu'elles étaient satisfaites de l'anneau était de 96 % pour celles qui ont terminé l'étude au cycle 13 et 97 % recommanderaient cette méthode à d'autres femmes. Au total, 85 % des femmes (qui ont terminé l'étude ou l'ont abandonnée prématurément) étaient satisfaites de l'utilisation d'anneau vaginal à libération lente d'étonogestrel et d'éthinylestradiol et 90 % recommanderaient cette méthode.

d) Innocuité

Dans les études pivots non contrôlées, ouvertes et combinées, 351/2 322 (15,1 %) des femmes ont abandonné le traitement en raison d'effets indésirables, pour la plupart reliés au médicament. Les effets

indésirables les plus courants ayant pour la plupart mené à l'abandon de l'anneau ont été des effets liés au dispositif (2,5 %) : sensation de corps étranger, problèmes coïtaux, expulsion du dispositif, symptômes vaginaux (inconfort, vaginite, leucorrhées), céphalées (1,3 %), labilité émotionnelle (1,2 %) et gain pondéral (1,0 %).

Au cours de 13 cycles de traitement, le gain pondéral moyen par rapport à la valeur initiale était de 0,84 kg. De même, on n'a constaté aucun changement cliniquement pertinent de la valeur initiale pour la tension artérielle (voir le [Tableau 13](#)).

Tableau 13 – Changement moyen (\pm écart-type) de la tension artérielle (TA) et du poids corporel par rapport aux valeurs initiales – Études pivots combinées (ITT)

	Cycle			
	3	6	9	13
TA diastolique (mmHg)	-0,1 \pm 8,4	-0,3 \pm 8,9	0,0 \pm 8,7	0,5 \pm 8,9
TA systolique (mmHg)	-0,2 \pm 10,3	-0,1 \pm 11,0	-0,2 \pm 11,0	0,6 \pm 11,2
Poids corporel (kg)	0,02 \pm 2,29	0,05 \pm 3,12	0,47 \pm 3,40	0,84 \pm 3,81

Les sujets ont abandonné à un taux < 1,0 % pour les raisons suivantes : saignements irréguliers, inconfort vaginal, vaginite, nausées et leucorrhées.

Études comparatives – Maîtrise du cycle

L'objectif secondaire dans trois études métaboliques était d'examiner la maîtrise du cycle et la tolérabilité d'anneau vaginal à libération lente d'étonogestrel et d'éthinylestradiol chez les utilisatrices comparativement aux utilisatrices d'un COC constitué de 150 mcg de lévonorgestrel/30 mcg d'éthinylestradiol. Les trois études étaient conçues de la même manière afin de permettre la mise en commun des données pour les six cycles.

Les fréquences relatives de saignement/tacheture et les jours de saignement ont présenté un profil constant pendant les six cycles pour les deux groupes de traitement, sauf pour le cycle 1 dans le groupe COC. Dans le groupe anneau vaginal à libération lente d'étonogestrel et d'éthinylestradiol, les fréquences relatives de saignement/tacheture pendant les périodes sans anneau ont atteint un maximum d'au moins 92,6 % par cycle dans l'analyse selon l'ITT. Dans le groupe COC, les fréquences relatives de saignement/tacheture pendant les périodes sans anneau ont atteint un maximum d'au moins 91,8 % par cycle. Les fréquences relatives de jours de saignement/tacheture sont faibles pendant la période d'utilisation de l'anneau/pilule à compter de la première moitié de la première semaine; pendant que les fréquences relatives de jours de saignement sont extrêmement faibles pendant presque tous les jours d'utilisation de l'anneau/pilule.

Le saignement de retrait s'est produit dans presque tous les cycles pour les deux groupes, 98,2 à 100 %. Les incidences de saignement de retrait précoce (cycles 1-6) étaient faibles dans les deux groupes (de 1,3 % à 13,0 % dans le groupe anneau vaginal à libération lente d'étonogestrel et d'éthinylestradiol, et de 1,8 % à 10,3 % dans le groupe COC). La proportion des saignements de retrait continus (au cours des cycles 1-5) se situait entre 17,4 % et 28,0 % dans le groupe anneau vaginal à libération lente d'étonogestrel et d'éthinylestradiol et entre 45,9 % et 57,1 % dans le groupe recevant le contraceptif

oral à base de lévonorgestrel/éthinyloestradiol (CO LNG/EE). Cette différence était statistiquement significative. Dans les deux groupes, un saignement de retrait précoce et un saignement continu comprenaient essentiellement les jours de tacheture uniquement.

Les incidences d'épisodes de métrorragie/tacheture pour le groupe anneau vaginal à libération lente d'étonogestrel et d'éthinylestradiol au cours des cycles 1-6 se situaient entre 1,1 % et 5,0 % (voir le Tableau 14). Dans le groupe COC, ces incidences au cours des cycles 2-6 se situaient entre 5,4 % et 11,0 %, tandis qu'au cycle 1, l'incidence était de 38,8 %. Cette différence observée pour le cycle 1 était statistiquement significative. Il faut noter que, pour le cycle 1, les patientes du groupe anneau vaginal à libération lente d'étonogestrel et d'éthinylestradiol ont inséré l'anneau au jour 5 de la période menstruelle, tandis que celles du groupe LNG/EE ont commencé à prendre la 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 profil de saignement prévisible était significativement plus élevée pour le groupe anneau vaginal à libération lente d'étonogestrel et d'éthinylestradiol au cours des cycles 1-5 (variant de 65,3 % à 68,4 %) que celui du groupe COC (variant de 28,4 % à 46,8 %) [voir le [Tableau 14](#)]. Les incidences élevées du profil de saignement prévisible pendant le cycle 6 (93,8 % dans le groupe anneau vaginal à libération lente d'étonogestrel et d'éthinylestradiol et 91,4 % dans le groupe COC) étaient liées au fait que les saignements de retrait continus n'ont pas été signalés, puisqu'il aurait fallu disposer des données sur les saignements après le traitement.

Tableau 14 – Maîtrise du cycle dans les études métaboliques combinées (anneau vaginal à libération lente d'étonogestrel et d'éthinylestradiol, n = 121; COC, n = 126) [ITT]

Cycle	Incidence de métrorragie / tacheture (%)		Incidence du profil de saignement prévisible (%)	
	Anneau vaginal à libération lente d'étonogestrel et d'éthinylestradiol	COC	Anneau vaginal à libération lente d'étonogestrel et d'éthinylestradiol	COC
1	1,9	38,8	65,4	28,4
2	4	10,7	68,3	35,7
3	3,1	10,1	65,3	44
4	1,1	6,3	68,4	46,8
5	4,3	11	66,3	45,9
6	5	5,4	93,8	91,4

Une vaste étude comparative subséquente, menée avec un contraceptif oral contenant 150/30 mcg de LNG/EE (n = 512 vs n = 518) et évaluant les caractéristiques des saignements vaginaux pendant 13 cycles, a montré que l'incidence des métrorragies/tachetures associées à anneau vaginal à libération lente d'étonogestrel et d'éthinylestradiol était comprise entre 2,0 % et 6,4 %. L'incidence du profil de saignement prévisible avec anneau vaginal à libération lente d'étonogestrel et d'éthinylestradiol était comprise entre 58,8 % et 72,8 %.

En général, la maîtrise du cycle pendant l'utilisation de l'anneau vaginal à libération lente d'étonogestrel et d'éthinylestradiol était excellente et meilleure que celle de femmes ayant utilisé un contraceptif oral pour un bon nombre des paramètres examinés.

Études métaboliques

Étude sur le métabolisme lipidique

Un rapport de causalité entre la cardiopathie ischémique et les profils lipides/lipoprotéines plasmatiques défavorables, spécifiquement un rapport LDL/HDL élevé, est maintenant largement accepté sur la base des données épidémiologiques, biochimiques et autres. Il a également été démontré que les androgènes influencent défavorablement le ratio lipides/lipoprotéines, alors que les œstrogènes ont un effet bénéfique, surtout en augmentant le HDL2 et, dans une moindre mesure, en réduisant les niveaux de LDL.

L'anneau vaginal à libération lente d'étonogestrel et d'éthinylestradiol avait généralement des effets favorables sur les lipides. Dans une étude clinique portant sur 40 sujets traités avec anneau vaginal à libération lente d'étonogestrel et d'éthinylestradiol, les effets suivants sur les paramètres du métabolisme des lipides ont été observés : le taux de cholestérol total (C-Total) est demeuré inchangé, le taux de cholestérol lié aux lipoprotéines de haute densité (C-HDL) est demeuré inchangé, le taux de HDL2 a augmenté de 26,3 %, celui de HDL3 a diminué de 4,6 %, le taux de cholestérol lié aux lipoprotéines de basse densité (C-LDL) est demeuré inchangé, le taux de triglycérides a augmenté de 23,8 %, celui de l'apolipoprotéine A-1 (apo A-1) a augmenté de 10,3 %, celui de l'apolipoprotéine B (apo B) a augmenté de 6,2 % et celui de lipoprotéine (a) a diminué de 12,9 %.

Dans la même étude clinique, l'anneau vaginal à libération lente d'étonogestrel et d'éthinylestradiol a également été comparé à un contraceptif oral à base de lévonorgestrel/éthinylestradiol (CO LNG/EE). Les taux de cholestérol total sont restés plus ou moins inchangés dans les deux groupes. Toutefois, les taux de cholestérol-HDL, cholestérol-HDL2 et cholestérol-HDL3 étaient beaucoup plus élevés dans le groupe recevant l'anneau vaginal à libération lente d'étonogestrel et d'éthinylestradiol que dans le groupe des CO LNG/EE. Les taux de cholestérol-HDL, cholestérol-HDL2 et cholestérol-HDL3 ont diminué par rapport à la valeur de référence dans le groupe des CO LNG/EE et étaient inchangés (HDL), diminués (HDL2) et légèrement diminués (HDL3) dans le groupe de l'anneau vaginal à libération lente d'étonogestrel et d'éthinylestradiol. Les taux de cholestérol-LDL étaient beaucoup plus faibles dans le groupe de l'anneau vaginal à libération lente d'étonogestrel et d'éthinylestradiol en raison d'une augmentation dans le groupe des CO LNG/EE, alors qu'aucun changement ni aucune diminution n'a eu lieu dans le groupe de l'anneau vaginal à libération lente d'étonogestrel et d'éthinylestradiol. Les taux de triglycérides ont augmenté dans les deux groupes. Aucune différence significative entre les deux groupes n'a été notée. Les comparaisons entre les groupes démontrent des taux beaucoup plus élevés d'apolipoprotéine A-1 dans le groupe de l'anneau vaginal à libération lente d'étonogestrel et d'éthinylestradiol. Aucune différence attribuable au traitement n'a été observée pour les taux d'apolipoprotéine B. Par rapport à la valeur de référence, les taux ont augmenté dans les deux groupes, sauf pour l'apolipoprotéine A-1, qui a diminué dans le groupe CO LNG/EE. 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 CHC sur les taux plasmatiques de SHBG dépend de la dose d'œstrogène et de la dose et du profil hormonal de la composante progestogénique. Un progestogène avec une faible activité androgénique, comme l'étonogestrel, devrait causer des concentrations de SHBG plus élevées

comparativement à ceux qui ont une activité androgénique plus élevée. La comparaison entre les deux groupes de traitement a révélé une augmentation significative des niveaux ajustés de SHBG pour le groupe anneau vaginal à libération lente d'étonogestrel et d'éthinylestradiol (62 % au cycle 6) par rapport au groupe CO LNG/EE. Au cycle 6, les hausses relatives par rapport à la valeur initiale étaient de 170 % pour le groupe de l'anneau vaginal à libération lente d'étonogestrel et d'éthinylestradiol et de 56 % pour le groupe CO LNG/EE.

Étude sur l'hémostase

Une étude spécifique sur l'hémostase a été réalisée avec l'anneau vaginal à libération lente d'étonogestrel et d'éthinylestradiol (n = 44). Outre les paramètres classiques comme le fibrinogène, le plasminogène, l'activateur tissulaire du plasminogène et l'antigène inhibiteur-I des activateurs du plasminogène, un certain nombre de nouveaux tests ont été réalisés. Ces tests permettent de détecter des marqueurs générés pendant le processus protéolytique de la cascade générant la thrombine ou la cascade fibrinolytique et, contrairement aux paramètres classiques susmentionnés, ils sont considérés comme reflétant l'activité hémostatique *in vivo*. Ils peuvent donc être plus prédictifs d'un état préthrombotique (Winkler *et al.*, 1995) que les paramètres classiques. Il s'agit des paramètres de la procoagulation – les fragments 1 et 2 de la prothrombine et le complexe thrombine- antithrombine III, qui sont indicateurs de la production de thrombine – et du paramètre de la profibrinolyse, le complexe plasmine-antiplasmine, et des paramètres de renouvellement de la fibrine, tels que les D-Dimères et les produits de dégradation du fibrinogène qui sont des marqueurs de la cascade fibrinolytique. D'autres facteurs également importants sont le facteur VII, parce qu'il reflète l'activité coagulatrice constante, et les paramètres d'anticoagulation antithrombine III, la protéine C et la protéine S, parce que les femmes présentant un déficit de n'importe lequel de ces facteurs risquent de ne pas pouvoir suffisamment s'adapter aux changements produits par des facteurs externes.

Les effets de l'anneau vaginal à libération lente d'étonogestrel et d'éthinylestradiol sur les paramètres de l'hémostase susmentionnés ont été examinés lors d'une étude ouverte comparative entre les groupes avec un contraceptif oral contenant 0,150 mg de lévonorgestrel (LNG) et 0,030 mg d'éthinylestradiol (EE). Les effets sur les paramètres de coagulation et de fibrinolyse constatés dans le groupe anneau vaginal à libération lente d'étonogestrel et d'éthinylestradiol n'étaient pas statistiquement différents des effets constatés dans le groupe du CO contenant LNG/EE, sauf pour l'augmentation relativement plus élevée du paramètre de procoagulation facteur VII et du paramètre d'anticoagulation la protéine C, et la diminution relativement moindre du paramètre de profibrinolyse t-PA dans le groupe de l'anneau vaginal à libération lente d'étonogestrel et d'éthinylestradiol. Aucune différence entre les deux groupes de traitement n'a été observée pour la vitesse de renouvellement de la fibrine. Dans les groupes de l'anneau vaginal à libération lente d'étonogestrel et d'éthinylestradiol et CO LNG/EE, la plupart des paramètres hémostatiques qui ont été déterminés indiquent des modifications (légères) par rapport aux valeurs initiales. La pertinence clinique de tous ces changements n'a pas encore été clairement établie. Le système hémostatique est très complexe et minutieusement équilibré; dans une certaine mesure, le système d'équilibrage intrinsèque peut surmonter l'activation/inhibition d'un paramètre hémostatique ou plus. En outre, il est très difficile de corriger pour obtenir un rythme naturel, ce qui nuit à l'interprétation des changements par rapport aux valeurs initiales. Néanmoins, anneau vaginal à libération lente d'étonogestrel et d'éthinylestradiol et les CO LNG/EE n'ont aucun effet sur les produits ultimes de la cascade fibrinolytique, nommément les produits de dégradation de la fibrine.

Compte tenu du fait que certaines femmes peuvent être plus susceptibles de souffrir de thrombose, les données obtenues avec l'anneau vaginal à libération lente d'étonogestrel et d'éthinylestradiol et les CO LNG/EE ont également été comparées individuellement, en mettant l'accent sur les femmes qui ont un ou des paramètres hémostatiques hors des fourchettes de référence. Au cours de l'étude, la majorité des sujets dans les deux groupes de traitement avait une valeur ou plus (au cours du traitement) hors de la fourchette de référence. Toutefois, aucun n'était cliniquement significatif ou considéré comme cliniquement pertinent par le chercheur.

Pour conclure, bien que certaines différences aient été observées entre l'anneau vaginal à libération lente d'étonogestrel et d'éthinylestradiol et les CO LNG/EE pour les divers paramètres, rien ne permet d'affirmer une perturbation prononcée de l'équilibre hémostatique avec l'un ou l'autre produit. En outre, l'anneau vaginal à libération lente d'étonogestrel et d'éthinylestradiol et les CO LNG/EE n'avaient aucun effet sur les produits ultimes de la cascade fibrinolytique, notamment les produits de la dégradation de la fibrine.

Étude sur le métabolisme des glucides

Dans une autre étude métabolique (n = 37), il y avait moins d'effet sur le paramètre de la fonction surrénalienne, le cortisol total, avec l'anneau vaginal à libération lente d'étonogestrel et d'éthinylestradiol qu'avec les CO LNG/EE. Pour la fonction thyroïdienne, on observait une augmentation relative significativement plus élevée de la TSH dans le groupe anneau vaginal à libération lente d'étonogestrel et d'éthinylestradiol au cycle 3, mais pas au cycle 6. Les taux de thyroxine libres sont demeurés inchangés comparativement à la valeur initiale dans les deux groupes. Les effets sur les paramètres du métabolisme des glucides constatés dans le groupe anneau vaginal à libération lente d'étonogestrel et d'éthinylestradiol étaient semblables aux effets constatés dans le groupe CO LNG/EE.

Densité minérale osseuse

Une étude multicentrique, contrôlée, ouverte a été réalisée afin d'évaluer les effets de l'anneau vaginal à libération lente d'étonogestrel et d'éthinylestradiol sur la densité minérale osseuse (DMO) chez des jeunes femmes en bonne santé (n = 105; 76 ayant terminé l'étude) sur une période de 2 ans (26 cycles). Le groupe témoin (n = 39; 31 ayant terminé l'étude) comprenait des femmes n'utilisant aucune méthode de contraception hormonale et auxquelles un dispositif intra-utérin (DIU) avait été offert comme médication pour l'étude. La moyenne d'âge des sujets était de 27 ans dans le groupe ayant reçu anneau vaginal à libération lente d'étonogestrel et d'éthinylestradiol et de 29 ans dans le groupe témoin.

Dans le groupe de l'anneau vaginal à libération lente d'étonogestrel et d'éthinylestradiol, les DMO au niveau du rachis lombaire et du col du fémur n'étaient pas statistiquement différentes des valeurs de départ après 2 années de suivi (la variation du Z-score était de -0,093 et -0,048, respectivement). Dans le groupe témoin, on a observé une légère augmentation de la DMO au niveau du rachis lombaire et du col du fémur (avec un changement du score Z de 0,257 et 0,223, respectivement). Au bout de 2 ans, il y avait une différence statistiquement significative du changement de la DMO par rapport aux valeurs initiales entre le groupe anneau vaginal à libération lente d'étonogestrel et d'éthinylestradiol et le groupe témoin.

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

Autres études

Les changements microbiologiques ont été examinés lors d'une étude spécifique sur l'innocuité (n = 58, 13 cycles). La majorité de ces observations, fondées sur les scores de Nugent, étaient de degré I (normal) au dépistage, au cycle 6 et à la dernière évaluation, et plus de sujets ont présenté une amélioration plutôt qu'une aggravation. Aucun sujet n'a présenté de modifications allant du degré I durant la sélection au degré III (vaginose bactérienne) au cycle 6. La majorité des observations de colposcopie vaginale étaient normales à la sélection, au cycle 6 et à la dernière évaluation. La fréquence des changements de résultats normaux à anormaux était faible et un nombre égal de sujets ont présenté des changements de résultats anormaux à normaux. On n'a constaté aucun effet indésirable sur le col de l'utérus et le vagin.

Innocuité générale

Les données de toutes les études cliniques (n = 2 501) avec l'anneau vaginal à libération lente d'étonogestrel et d'éthinylestradiol montrent qu'il est généralement sûr et bien toléré. Environ 15 % des personnes traitées avec l'anneau vaginal à libération lente d'étonogestrel et d'éthinylestradiol dans toutes les études cliniques avec l'anneau vaginal à libération lente d'étonogestrel et d'éthinylestradiol ont abandonné le traitement en raison d'un effet indésirable, surtout en raison d'effets indésirables spécifiquement liés à l'anneau, des problèmes liés au dispositif et un inconfort vaginal. Les effets indésirables les plus souvent signalés ($\geq 5\%$) étaient la vaginite, les céphalées, l'infection des voies respiratoires supérieures, les leucorrhées, la sinusite et les nausées. Il ne semblait pas y avoir une incidence accrue de ces effets indésirables avec le traitement à long terme au moyen de l'anneau vaginal à libération lente d'étonogestrel et d'éthinylestradiol et il n'y avait pas de différence cliniquement significative quant à l'incidence des effets indésirables courants pouvant être attribuée à des différences des caractéristiques démographiques : âge, indice de masse corporelle, race et statut du traitement (nouvelle patiente/changement de médicament). Il n'y avait pas de changements cliniquement pertinents, par rapport aux valeurs initiales, des résultats des analyses de la chimie du sang, d'hématologie ou du rythme cardiaque.

14.2 Études de biodisponibilité comparatives

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^{MD} (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 15 - Sommaire des données comparatives de biodisponibilité

Éthinylestradiol (1x 15 mcg par jour) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% de CV)				
Paramètre	Test ¹	Référence ²	Ratio (%) des moyennes géométriques	Intervalle de confiance 90 %
ASC ₀₋₅₀₄ (pg·h/mL)	9021,81 9633.28 (46,58)	10211,15 10 896 (46,37)	88,4	86,3 à 90,4

Éthinylestradiol (1x 15 mcg par jour) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% de CV)				
Paramètre	Test ¹	Référence ²	Ratio (%) des moyennes géométriques	Intervalle de confiance 90 %
ASC _T (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 _i (pg·h/mL)	9594,43 10 274,22 (50,97)	10800,88 11467,37 (49,40)	88,8	86,8 à 90,9
C _{max} (pg/mL)	23,15 24,59 (43,78)	26,73 28,10 (39,37)	86,6	82,9 à 90,5
T _{max} ³ (h)	84,11 (12,03 à 503,97)	60,29 (2,00 à 432,24)		
T _½ ⁴ (h)	21,53 (42,54)	20,12 (30,36)		

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

² NUVARING^{MD} (étonogestrel / éthinylestradiol) anneau vaginal à libération lente, délivrant 120 mcg par jour (Merck Sharp & Dohme Corp., USA)

³ Exprimé sous forme de médiane (tranche) seulement

⁴ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% de CV) seulement

Tableau 16 - Sommaire des données comparatives de biodisponibilité

Étonogestrel (1x 120 mcg par jour) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% de CV)				
Paramètre	Test ¹	Référence ²	Ratio (%) des moyennes géométriques	Intervalle de confiance 90 %
ASC ₀₋₅₀₄ (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 _T (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
ASC _i (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 _{max} (pg/mL)	1 606,25 1 671,32 (28,76)	1 759,49 1831,57 (27,90)	91,3	88,2 – 94,5
T _{max} ³ (h)	288,04 (120,17 à 503,98)	264,38 (120,15 – 432,28)		
T _½ ⁴ (h)	29,69 (24,77)	28,22 (25,93)		

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

² NUVARING^{MD} (étonogestrel/éthinyloestradiol) anneau vaginal à libération lente, délivrant 120 mcg par jour (Merck Sharp & Dohme Corp., USA)

³ Exprimé sous forme de médiane (tranche) seulement

⁴ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% de CV) seulement

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale :

Études de 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 n'a été observée 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 de 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'éthinyloestradiol (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 d'anneau vaginal à libération lente d'étonogestrel et d'éthinyloestradiol 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, on peut obtenir des observations des études de cancérigénicité 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 cancérigènes 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 cancérigénicité de l'ENG, de l'EE ou du copolymère en éthylène-acétate de vinyle.

Génotoxicité : 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 CHO ou le test *in vivo* des micronoyaux chez la souris.

Toxicologie pour la reproduction et le développement : 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, on conclut que l'ENG ne présente aucun risque toxicologique pour la reproduction.

17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN

1. NUVARING^{MD} (anneau vaginal à libération lente d'étonogestrel et d'éthinylestradiol), 11,4 mg/2,6 mg diffusant 120 mcg d'étonogestrel/15 mcg d'éthinylestradiol par jour, numéro de contrôle de la présentation 286307, Monographie de produit, Organon Canada Inc. (15 novembre 2024)

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

Pr HALOETTE^{MD}

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

Lisez ce qui suit attentivement avant d'utiliser HALOETTE et lors de chaque renouvellement d'ordonnance. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de HALOETTE.

Mises en garde et précautions importantes

- La cigarette augmente le risque d'effets secondaires graves (touchant le cœur et les vaisseaux sanguins). Ce risque augmente avec l'âge (particulièrement à partir de 35 ans), ainsi qu'avec le nombre de cigarettes fumées. Par conséquent, les femmes qui fument et qui ont plus de 35 ans ne doivent pas utiliser HALOETTE.
- HALOETTE NE PROTÈGE PAS contre les infections sexuellement transmissibles (IST), y compris le VIH/SIDA. Pour se protéger contre les IST, il faut utiliser des préservatifs en latex ou en polyuréthane en même temps que HALOETTE.

Pourquoi HALOETTE est-il utilisé?

HALOETTE est un anneau vaginal contraceptif flexible qui est utilisé pour la prévention de la grossesse chez les femmes ayant eu leurs premières menstruations.

Comment HALOETTE agit-il?

On qualifie HALOETTE de contraceptif hormonal combiné (CHC) étant donné qu'il libère deux hormones sexuelles féminines, l'étonogestrel (un progestatif) et l'éthinylestradiol (un œstrogène). HALOETTE s'est révélé efficace pour prévenir la grossesse lorsqu'il est utilisé comme prescrit.

Les CHC, comme HALOETTE, fonctionnent de deux façons :

1. Ils empêchent la libération mensuelle de l'ovule par les ovaires.
2. Ils modifient le mucus produit par le col de l'utérus, ce qui ralentit le mouvement des spermatozoïdes vers l'utérus.

Efficacité de HALOETTE :

L'efficacité de HALOETTE 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 correctement.

Autres moyens de prévenir la grossesse :

Il existe d'autres méthodes de contraception, lesquelles sont généralement moins efficaces que les anneaux vaginaux contraceptifs. Si elles sont utilisées correctement, ces autres méthodes de contraception sont suffisamment efficaces pour de nombreuses femmes. Le tableau ci-dessous donne les taux de grossesse observés pour diverses méthodes de contraception ainsi que l'absence de méthode de contraception. Le taux de grossesse est le nombre de femmes sur 100 qui deviendraient enceintes au cours d'une période d'un an.

Taux de grossesse par 100 femmes par année

Implant sous-cutané	moins de 1
Pilule combinée	moins de 1 à 2
Anneau vaginal contraceptif	entre 1 et 2
Dispositif intra-utérin (DIU)	moins de 1 à 6
Condom avec mousse ou gel spermicide	1 à 6
Pilule microdosée	3 à 6
Condom	2 à 12
Diaphragme avec mousse ou gel spermicide	3 à 18
Spermicide	3 à 21
Éponge avec spermicide	3 à 28
Cape cervicale 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, car certaines personnes n'utilisent pas les méthodes contraceptives aussi soigneusement ou aussi régulièrement que nécessaire. Cette observation ne s'applique pas aux implants sous-cutanés ni aux DIU, puisqu'il s'agit de dispositifs qui sont respectivement implantés sous la peau et dans l'utérus. Si vous utilisez une méthode contraceptive régulièrement et avec soin, les taux de grossesse devraient être plus faibles. Certaines méthodes contraceptives demandent plus d'efforts que d'insérer un anneau une fois par mois dans le vagin. Des contraceptifs hormonaux (comme HALOETTE) procurent des avantages par rapport aux autres méthodes de contraception. Ils comportent toutefois des risques que les autres méthodes n'ont pas. Discutez des avantages et des risques avec votre professionnel de la santé.

Quels sont les ingrédients contenus dans HALOETTE?

Ingrédients médicinaux : étonogestrel et éthinyloestradiol

Ingrédients non médicinaux : copolymères d'éthylène-acétate de vinyle et stéarate de magnésium.
HALOETTE n'est pas fabriqué avec du latex de caoutchouc naturel.

HALOETTE est disponible sous les formes posologiques suivantes :

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.

Ne prenez pas HALOETTE si :

- vous êtes allergique à l'un ou l'autre de ses ingrédients;
- vous avez ou avez eu un caillot de sang dans les jambes (thrombose veineuse profonde), les poumons (embolie pulmonaire), les yeux ou ailleurs dans votre corps;
- vous présentez des facteurs de risque de caillots sanguins tels que :
 - Pression sanguine élevée (hypertension) grave ou non maîtrisée;
 - Un des troubles de la coagulation sanguine suivants :
 - mutation anormale du facteur V de Leiden;
 - résistance à la protéine C activée (RPCA);
 - carence en antithrombine III;
 - carence en protéine C;
 - carence en protéine S;
 - hyperhomocystéinémie;
 - anticorps antiphospholipides;
 - vous avez une quantité inhabituelle de lipoprotéines dans votre sang;
 - vous souffrez de diabète avec complications;
 - vous avez trop de tissus adipeux (vous êtes obèse);
 - vous avez des antécédents familiaux de troubles de la coagulation;
 - vous avez eu ou aurez une intervention chirurgicale majeure (y compris aux jambes, au bassin ou au système nerveux);
 - vous ne pouvez pas vous lever ou bouger pendant de longues périodes, y compris en cas d'alitement prolongé;
 - vous fumez et avez plus de 35 ans;
- vous avez eu un accident vasculaire cérébral (AVC) ou une crise cardiaque;
- vous avez ou avez eu une maladie coronarienne (y compris l'angine de poitrine) ou un trouble pouvant être un signe avant-coureur d'AVC (comme un mini-AVC, un petit AVC réversible, des douleurs à la poitrine);
- vous avez une maladie cardiaque valvulaire avec complications;
- vous pourriez avoir un cancer du sein;
- vous avez un cancer de l'utérus ou un autre cancer sensible aux hormones;
- vous avez ou avez eu une tumeur au foie (même bénigne);
- vous avez ou avez eu la jaunisse (jaunissement de la peau ou du blanc des yeux); cela peut être lié à la prise d'autres médicaments ou peut s'être produit pendant une grossesse;
- vous souffrez d'une maladie du foie;
- vous êtes infectée par le virus de l'hépatite C (VHC) et prenez un traitement associant l'ombitasvir, le paritaprévir et le ritonavir (avec ou sans dasabuvir) ou tout autre schéma thérapeutique d'association contre l'hépatite C (par exemple, l'association glécaprévir/pibrentasvir);
- vous avez un trouble des vaisseaux sanguins de l'œil causant une perte de la vue;
- vous êtes enceinte ou croyez l'être;
- vous avez ou avez eu des migraines avec ou sans aura focale (éclairs de lumière, taches aveugles et autres changements de la vision);

- vous avez des pertes sanguines vaginales anormales inexplicables;
- vous avez ou avez eu une inflammation du pancréas (pancréatite) et un taux élevé de gras (triglycérides) dans votre sang.

Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser HALOETTE, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si :

- vous avez eu ou aurez une intervention chirurgicale majeure;
- vous avez des antécédents familiaux de problèmes liés à la coagulation du sang, de crises cardiaques ou d'AVC;
- vous avez le diabète ou des antécédents familiaux de diabète;
- vous êtes obèse;
- vous souffrez d'hypertension;
- vous avez des taux anormaux de lipides dans le sang (cholestérol ou triglycérides élevés);
- vous êtes fumeuse de cigarettes;
- vous souffrez de céphalées migraineuses;
- vous avez des antécédents de maladie du rein;
- vous avez des problèmes avec les valvules de votre cœur et/ou des battements cardiaques irréguliers;
- vous avez déjà souffert de convulsions ou souffrez d'épilepsie;
- vous avez déjà souffert de dépression;
- vous avez des fibromes utérins (tumeurs bénignes de l'utérus);
- vous avez une affection de la vésicule biliaire ou du pancréas;
- vous avez déjà eu des problèmes avec votre foie;
- vous souffrez d'une maladie appelée angioœdème héréditaire ou acquis, ou si vous avez connu des épisodes d'enflure touchant certaines parties de votre corps telles les mains, les pieds, le visage, les yeux ou les voies respiratoires;
- vous souffrez d'une maladie inflammatoire de l'intestin, incluant la maladie de Crohn ou la colite ulcéreuse;
- vous souffrez de drépanocytose, une maladie qui affecte l'hémoglobine, une molécule contenue dans les globules rouges qui fournit de l'oxygène à tout l'organisme;
- vous êtes atteinte du syndrome hémolytique et urémique. Il s'agit d'une dégradation anormale des cellules sanguines, qui obstruent les reins;
- vous êtes atteinte de lupus érythémateux disséminé, une maladie du système immunitaire qui touche les articulations, la peau, les reins, les cellules sanguines, le cerveau, le cœur et les poumons;
- vous présentez une cholestase. Il s'agit d'une réduction du flux biliaire (liquide produit par le foie);
- vous avez une porphyrie, une maladie du pigment sanguin qui se transmet de façon héréditaire;
- vous souffrez d'une affection cutanée appelée chloasma (hyperpigmentation).

Autres mises en garde à connaître :

Formation de tissu vaginal autour de l'anneau HALOETTE

HALOETTE pourrait ne pas vous convenir si vous avez une affection qui rend votre 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. Si cela se produit, il devra être retiré par votre professionnel de la santé. Dans certains cas, lorsque du tissu s'était formé autour de l'anneau HALOETTE, on a dû couper ce dernier pour le retirer, mais sans toutefois couper le tissu vaginal qui le recouvrait.

Formation de caillots sanguins dans les jambes, les poumons, le cœur, les yeux ou le cerveau

Les femmes qui utilisent un contraceptif contenant des hormones sont plus susceptibles de présenter des caillots sanguins. Les caillots sanguins sont l'effet secondaire grave le plus courant des CHC comme HALOETTE. Le risque de formation de caillots sanguins est le plus élevé pendant la première année d'utilisation d'un contraceptif hormonal. Le risque est également élevé si une femme reprend le même contraceptif hormonal ou si elle opte pour une nouvelle méthode contraceptive hormonale. Les caillots peuvent se former dans de nombreuses parties du corps et peuvent entraîner la cécité ou des troubles de la vision, des lésions à un membre ou sa perte, ainsi que la mort.

Pendant que vous utilisez HALOETTE, si vous présentez l'un des symptômes énumérés ci-dessous, parlez-en immédiatement à votre professionnel de santé. Voici certains signes qui peuvent indiquer la présence d'un caillot sanguin :

- douleur aiguë à la poitrine
- toux avec du sang dans les crachats
- essoufflement soudain
- serrement ou lourdeur dans la poitrine
- battements cardiaques irréguliers
- mal de tête soudain, intense ou qui s'aggrave
- sensation d'être rassasié (d'avoir l'estomac plein)
- vomissements
- étourdissements, difficulté à marcher
- évanouissement, convulsions
- anxiété, confusion
- troubles de la vision
- difficulté à parler
- douleur et/ou enflure aux mollets
- faiblesse ou engourdissement au visage, aux bras ou aux jambes
- douleur soudaine, enflure et légère décoloration de la peau (couleur rouge ou bleutée) à un bras ou à une jambe
- inconfort irradiant dans le dos, à la mâchoire, à la gorge ou à l'estomac

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 CHC, y compris HALOETTE, que chez les femmes ne les utilisant pas, mais moins élevé que le risque en cours de grossesse. Informez-vous auprès de votre professionnel de la santé pour connaître quelles options s'offrent à vous.

Cancer

L'utilisation d'un contraceptif hormonal peut augmenter le risque d'apparition de certains cancers, notamment le cancer du sein, du col de l'utérus et du foie.

Cancer du sein : le risque de cancer du sein chez la femme augmente avec l'âge. Il augmente également en présence d'antécédents familiaux de cancer du sein, c'est-à-dire si votre mère ou votre sœur a ou a eu un cancer du sein. D'autres facteurs augmentent le risque de cancer du sein, dont l'obésité, le fait de ne jamais avoir eu d'enfant ou d'avoir eu votre première grossesse à terme à un âge avancé.

Si vous avez actuellement un cancer du sein ou si vous en avez eu un dans le passé, n'utilisez pas HALOETTE. Les hormones contenues dans HALOETTE peuvent affecter certains cancers.

Certaines utilisatrices des CHC sont exposées à un risque accru de cancer du sein avant la ménopause. Ces femmes peuvent avoir utilisé un contraceptif hormonal pendant longtemps (plus de 8 ans) ou avoir commencé à utiliser un contraceptif hormonal à un jeune âge.

Dans certains cas, l'utilisation d'un contraceptif hormonal peut accélérer l'évolution d'un cancer du sein qui n'a pas encore été décelé. Le dépistage précoce du cancer du sein peut réduire l'effet du cancer sur l'espérance de vie d'une femme. Les risques de cancer du sein liés à l'utilisation de contraceptifs hormonaux semblent être faibles. Vous devriez toutefois faire examiner vos seins par un professionnel de la santé au moins une fois par an.

Si vous utilisez HALOETTE, il est important d'effectuer régulièrement l'auto-examen de vos seins. Consultez votre professionnel de la santé si vous remarquez l'un ou l'autre des changements suivants :

- Capitonnage ou plissement de la peau du sein
- Changement d'apparence d'un mamelon
- Toute masse que vous pouvez voir ou sentir

Cancer du col de l'utérus : le risque de cancer du col de l'utérus peut être plus grand chez les femmes qui utilisent des contraceptifs hormonaux. Ce résultat peut toutefois être lié à des facteurs autres que l'utilisation de contraceptifs hormonaux, notamment l'infection par le virus du papillome humain (VPH). Le VPH est un important facteur de risque du cancer du col de l'utérus. Néanmoins, il se peut que l'utilisation de contraceptifs hormonaux puisse également être à l'origine de ce type de cancer.

Cancer du foie : le cancer du foie (carcinome hépatocellulaire) et les tumeurs au foie peuvent être liés à l'utilisation des contraceptifs hormonaux. Le risque de cancer du foie augmente avec la durée d'utilisation d'un contraceptif hormonal. Cependant, les tumeurs au foie sont extrêmement rares. Si vous ressentez de fortes douleurs abdominales ou si vous sentez une masse dans votre abdomen, parlez-en immédiatement à votre professionnel de la santé.

N'utilisez pas HALOETTE si vous avez déjà eu une tumeur au foie (même bénigne).

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. Ce risque est le plus élevé au cours de la première année d'utilisation et il augmente avec la durée d'utilisation du contraceptif hormonal.

Saignements vaginaux

Les utilisatrices de CHC, y compris HALOETTE, présentent parfois des métrorragies (saignements intermenstruels) et des tachetures (saignements vaginaux légers). Il s'agit de sang provenant du vagin

entre les règles. Ces pertes de sang sont plus probables dans les premiers mois d'utilisation de HALOETTE. Si les saignements sont abondants ou s'ils persistent, parlez-en à votre professionnel de santé.

Si vous utilisez HALOETTE, vous n'aurez peut-être pas vos règles chaque mois. Si vous n'avez pas utilisé HALOETTE selon les instructions de votre professionnel de santé, vous devriez faire un test de grossesse afin de déterminer si l'absence de règles est le signe d'une grossesse.

Grossesse, allaitement, avortement spontané ou provoqué

Utilisation pendant la grossesse : la femme enceinte ne doit pas prendre de contraceptifs hormonaux. En cas de grossesse, arrêtez d'utiliser HALOETTE. Vous devriez vous informer auprès de votre professionnel de la santé sur les risques pour l'enfant à naître de tout médicament pris pendant la grossesse.

Utilisation après une grossesse ou un avortement spontané ou provoqué : votre professionnel de la santé vous dira quand vous pourrez commencer à utiliser HALOETTE après un accouchement, une fausse couche ou un avortement.

Utilisation pendant l'allaitement : si vous allaitez, parlez-en à votre professionnel de santé avant de commencer à utiliser HALOETTE. D'autres méthodes de contraception qui ne contiennent pas d'hormones sont recommandées jusqu'à ce que votre bébé soit sevré. Les hormones contenues dans HALOETTE peuvent diminuer la quantité et la qualité du lait maternel. Cela peut cependant ne pas se produire si vous attendez que l'allaitement soit établi.

Grossesse après l'arrêt de l'utilisation de HALOETTE : vous aurez vos règles lorsque vous cesserez d'utiliser HALOETTE. Retardez toute grossesse jusqu'à ce qu'il se soit produit une menstruation après que vous avez cessé d'utiliser HALOETTE; de cette façon, il est plus facile de déterminer à quelle date la grossesse a commencé. Consultez votre professionnel de la santé pour savoir quelles sont les autres méthodes de contraception que vous pouvez utiliser pendant cette période.

Rupture/bris de HALOETTE

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. Des cas de lésions vaginales associés à la rupture de l'anneau ont été signalés. En cas de rupture de HALOETTE, il est plus probable qu'il soit expulsé (qu'il glisse) de votre vagin (voir [Que dois-je faire en cas de rupture de HALOETTE?](#)). Si vous remarquez que votre anneau HALOETTE s'est cassé, retirez-le et jetez-le. Remplacez-le par un nouvel anneau dès que possible.

Risque pour votre partenaire

Les effets des hormones libérées par HALOETTE sur le partenaire de sexe masculin pendant les rapports sexuels n'ont pas été étudiés. On a signalé des cas de partenaires masculins qui ont ressenti un inconfort au niveau du pénis, notamment une douleur, une éruption cutanée, une ecchymose (un bleu), un frottement ou une éraflure. Si vous ou votre partenaire masculin avez des inquiétudes à cet égard, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Affections cutanées

Le chloasma, que l'on appelle communément « masque de grossesse » peut apparaître pendant que vous utilisez HALOETTE. Ce phénomène se manifeste par des taches brun-jaunâtre sur la peau, en particulier sur le visage. Il est plus probable que cela se produise si vous avez déjà eu un chloasma gravidique. Ces taches apparaissent sur la peau du visage pendant la grossesse. Si vous avez ou avez déjà eu un chloasma, vous devez éviter de passer trop de temps au soleil pendant l'utilisation de HALOETTE.

Intervention chirurgicale

Prévenez votre professionnel de la santé si vous devez subir une intervention chirurgicale. Vous devrez peut-être arrêter d'utiliser HALOETTE un mois avant l'intervention chirurgicale et si vous devez rester alitée pendant une longue période. Vous devrez peut-être attendre d'avoir vos premières règles après l'intervention chirurgicale avant de pouvoir recommencer à utiliser HALOETTE.

Bilans de santé et examens

Avant de commencer à utiliser HALOETTE, vous devrez passer des examens et des tests. Votre professionnel de la santé effectuera un examen physique. Il examinera vos seins, votre foie, vos bras et vos jambes. Il effectuera un examen pelvien qui comprendra un test de Pap. Votre professionnel de la santé vous posera également quelques questions sur vos antécédents médicaux personnels et ceux des membres de votre famille proche. Il mesurera également votre tension artérielle et réalisera des analyses sanguines.

Durant l'utilisation de HALOETTE, vous devrez passer régulièrement des examens médicaux. Votre premier rendez-vous de suivi devrait avoir lieu environ trois mois après l'insertion de HALOETTE. Par la suite, vous devrez consulter votre professionnel de la santé environ une fois par année. Lors de ces visites, ce dernier effectuera un examen physique et un examen pelvien. Il fera également une lecture de votre tension artérielle en plus de réaliser des analyses sanguines.

Si vous devez subir des tests de laboratoire, n'oubliez pas d'informer votre professionnel de la santé que vous utilisez HALOETTE. En effet, les contraceptifs hormonaux peuvent causer des anomalies dans les résultats des analyses sanguines.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits les médicaments alternatifs.

Certains médicaments peuvent interagir avec les contraceptifs hormonaux (y compris HALOETTE) et empêcher HALOETTE de fonctionner normalement. Cela peut rendre les contraceptifs hormonaux et HALOETTE 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 avec le fonctionnement d'autres médicaments.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec HALOETTE :

- les médicaments utilisés pour traiter l'épilepsie, y compris les suivants : lamotrigine, primidone, phénytoïne, barbituriques, phénobarbital, carbamazépine, oxcarbazépine, topiramate, felbamate;

- les médicaments utilisés pour traiter la tuberculose, y compris la rifampicine et la rifabutine;
- les médicaments utilisés pour traiter les infections par le VIH ou le SIDA, y compris le ritonavir, le nelfinavir, la névirapine et l'éfavirenz;
- ainsi que les infections par le virus de l'hépatite C, y compris l'ombitasvir, le paritaprévir et le ritonavir (avec ou sans dasabuvir, bocéprévir et télaprévir), et certains autres traitements d'association contre l'hépatite C (comme l'association glécaprévir/ pibrentasvir);
- les agonistes des récepteurs adrénergiques alpha-2, y compris la clonidine;
- les médicaments utilisés pour traiter les infections bactériennes, y compris la nitrofurantoïne, l'érythromycine, la clarithromycine, le chloramphénicol, la néomycine, les sulfonamides, la troléandomycine;
- les médicaments utilisés pour traiter les infections fongiques, y compris la griséofulvine, le fluconazole, l'itraconazole, le kétoconazole;
- les médicaments utilisés pour éclaircir le sang (anticoagulants);
- le millepertuis, un produit à base de plante médicinale utilisé pour traiter la dépression et d'autres troubles;
- les médicaments utilisés pour traiter la tension artérielle élevée, y compris la guanéthidine, le méthyldopa, les bêta-bloquants, le diltiazem;
- les médicaments utilisés pour traiter la tension sanguine élevée dans les vaisseaux sanguins qui transportent le sang du cœur vers les poumons (hypertension pulmonaire), y compris le bosentan;
- les médicaments utilisés pour traiter le diabète, y compris l'insuline et les médicaments oraux qui abaissent le taux de sucre dans le sang;
- les médicaments utilisés pour vous aider à vous détendre ou à dormir, y compris les barbituriques, le glutéthimide, le méprobamate, le lorazépam, l'oxazépam, le diazépam, les phénothiazines, la réserpine;
- les médicaments utilisés pour traiter la dépression, y compris la clomipramine;
- les antiacides, utilisés pour traiter l'indigestion;
- les médicaments utilisés pour traiter la fièvre, la douleur ou l'inflammation, y compris l'acide acétylsalicylique (AAS), l'acétaminophène, la mépéridine, la prednisone, la phénylbutazone;
- les médicaments utilisés pour traiter les migraines;
- les médicaments utilisés pour traiter les allergies;
- les médicaments utilisés pour abaisser le taux de cholestérol, y compris le clofibrate;
- les médicaments utilisés pour aider à prévenir le rejet d'organes, y compris la cyclosporine;
- l'acide folique, la vitamine E et la vitamine B₁₂;
- l'acide aminocaproïque, un médicament utilisé pour aider à traiter les saignements;
- les médicaments utilisés pour traiter les maladies pulmonaires, comme l'asthme et la maladie pulmonaire obstructive chronique ou MPOC (bronchite, emphysème), y compris les agents bêtamimétiques (par exemple, l'isoprotérénol) et la théophylline.

Les effets de la caféine et de l'alcool peuvent également être amplifiés, puisque les contraceptifs hormonaux affectent la façon dont ils sont métabolisés.

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 d'autres médicaments sur HALOETTE peut durer jusqu'à 28 jours après leur arrêt, vous devez utiliser une méthode contraceptive de barrière en plus de HALOETTE pendant aussi longtemps que 28 jours après l'arrêt de ces médicaments.

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), ou tout autre traitement d'association contre l'hépatite C (comme l'association glécaprèvir/pibrentasvir). L'utilisation concomitante de HALOETTE et de ces médicaments peut entraîner des problèmes au foie, notamment une augmentation du taux d'alanine aminotransférase (ALAT), une enzyme du foie. Vous pouvez généralement commencer à utiliser HALOETTE environ deux semaines après la fin du traitement d'association contre l'hépatite C, mais veuillez consulter votre professionnel de la santé avant de le faire.

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 que HALOETTE. On ne sait pas dans quelle mesure ceci affecte l'innocuité de 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 que 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 que 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 que 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.

Il est arrivé que l'anneau se brise lors de l'utilisation simultanée d'un produit vaginal, comme un lubrifiant ou un traitement contre les infections. Si vous remarquez que votre anneau HALOETTE s'est cassé, retirez-le, mettez-le au rebut, et remplacez-le par un nouvel anneau dès que possible.

Comment prendre HALOETTE :

- Assurez-vous de lire ces instructions :
 - avant d'insérer HALOETTE pour la première fois, et
 - chaque fois que vous n'êtes pas sûre de savoir quoi faire.
- Pour la meilleure protection anticonceptionnelle, utilisez HALOETTE exactement selon les instructions de votre professionnel de la santé.
- 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 délivré 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.
- N'utilisez pas l'anneau si vous remarquez un changement de couleur ou un signe visible de détérioration.
- Pendant l'utilisation de HALOETTE, vous ne devez pas utiliser certaines méthodes contraceptives de barrière féminines, comme un diaphragme, une cape cervicale ou le préservatif féminin comme méthode anticonceptionnelle d'appoint. 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?

Décidez avec votre professionnel de la santé du meilleur jour pour commencer à utiliser HALOETTE, puis suivez les instructions dans la section ci-dessous.

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

Insérez HALOETTE dans les cinq premiers jours de votre cycle (c'est-à-dire, les jours 1 à 5 suivant votre menstruation). 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 de HALOETTE durant votre 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 CHC 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 de HALOETTE.

Comment insérer 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).

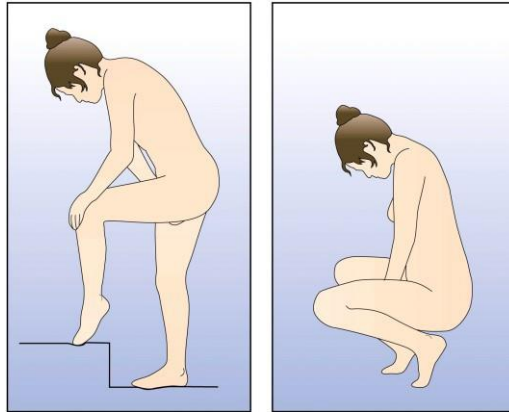
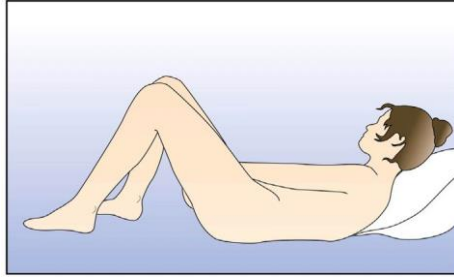


Figure 1 : Positions pour l'insertion de HALOETTE

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

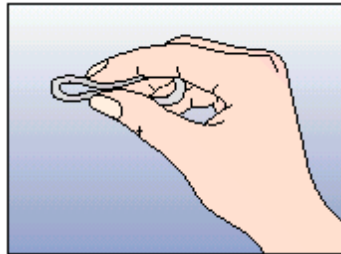
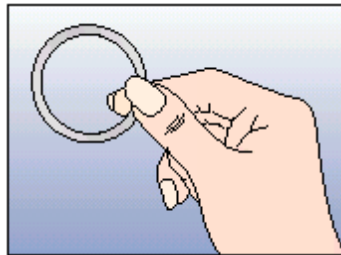


Figure 2 : Tenez HALOETTE et comprimez les côtés

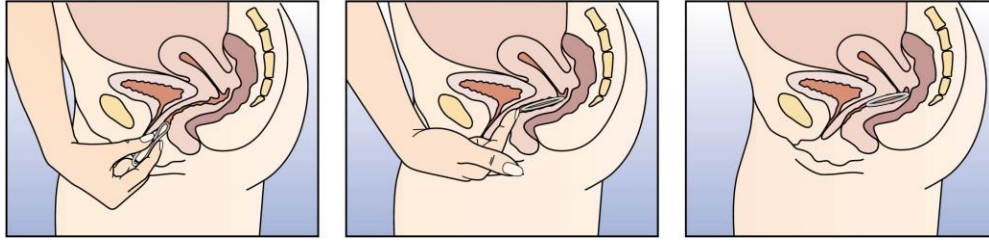


Figure 3 : Insérez HALOETTE

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'est-à-dire, 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 que 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.

Votre menstruation commencera 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 de HALOETTE?

Dans de rares cas, HALOETTE peut se rompre au niveau de la soudure. Le cœur de 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 de 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 le jeter aux poubelles et le remplacer par un nouvel anneau.

Comment modifier la première journée d'insertion de HALOETTE :

Si vous souhaitez changer la journée de la semaine marquant le début d'un nouveau cycle de 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 menstruation liée 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 nous ne disposons pas de données à long terme sur l'innocuité de l'utilisation continue de HALOETTE.

Si vous manquez une période de menstruation :

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

1. vous manquez une période de menstruation et que HALOETTE était hors du vagin plus de trois heures pendant les trois semaines d'utilisation;
2. vous manquez une période de menstruation et que vous aviez attendu plus d'une semaine pour insérer un nouvel anneau;
3. vous avez suivi les instructions, mais vous manquez deux périodes de menstruation d'affilée;
4. vous avez laissé HALOETTE en place pendant plus de quatre semaines.

Dose habituelle :

Insérez un 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.

Surdosage :

Une surdose de CHC peut causer des nausées, des vomissements, des saignements vaginaux ou d'autres irrégularités menstruelles. Compte tenu de la nature et de la conception de HALOETTE, il est peu probable qu'une surdose se produise. Si HALOETTE se rompt, il ne libère pas une dose d'hormones plus élevée.

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de HALOETTE, contactez immédiatement votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital, votre centre antipoison régional ou le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669), 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. Chez les femmes présentant des affections du vagin tel le prolapsus utérin, HALOETTE est plus susceptible de glisser hors du vagin. 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 encore bénéficier de la protection anticonceptionnelle. 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. 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. Vous devriez rincer l'anneau à l'eau froide ou tiède (mais pas chaude) avant de le réinsérer.
- **plus de trois heures, durant la troisième semaine d'utilisation**, vous pourriez ne pas être protégée adéquatement contre une grossesse. Jetez l'anneau et choisissez l'une des deux options suivantes :
 1. Insérez 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 contraceptive 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 parlez à votre professionnel de la santé avant d'insérer un nouvel anneau.

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 méthode contraceptive, par exemple un condom ou un spermicide, jusqu'à ce que l'anneau HALOETTE ait été en place pendant sept jours de suite.

Parlez-en immédiatement à votre professionnel de la santé. Plus l'intervalle sans contraceptif est long, plus le risque d'une grossesse est élevé.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à HALOETTE?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous utilisez HALOETTE. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires suivants pourraient se manifester :

- maux de tête
- inconfort vaginal (par exemple, sécrétion vaginale)
- prise de poids
- nausées
- douleurs aux seins
- menstruations douloureuses
- acné
- baisse de libido
- douleurs abdominales
- migraines
- expulsion de l'anneau
- problèmes pendant les rapports sexuels et sensation de la présence de l'anneau
- démangeaisons dans la région génitale
- éruptions cutanées
- inflammation du col de l'utérus
- infection urinaire

- étourdissements
- anxiété
- diarrhée et vomissements
- écoulement aux mamelons
- douleurs au dos
- distension abdominale
- fatigue
- lésions vaginales associées à la rupture de l'anneau

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Enlevez l'anneau et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
PEU COURANT			
Thromboembolie artérielle, infarctus du myocarde (caillot sanguin dans une artère, crise cardiaque) : douleur soudaine, inconfort, pression, lourdeur, ou sensation de serrement ou de gonflement à l'épaule, à la poitrine, au bras ou sous le sternum; inconfort irradiant au dos, à la mâchoire, à la gorge, à un bras, à l'estomac, sensation d'avoir le ventre plein, d'indigestion ou d'étouffement; sueurs, nausées, vomissements ou étourdissements; faiblesse extrême, anxiété ou essoufflement; battements du cœur rapides ou irréguliers			✓
Caillot de sang dans un œil : perte soudaine partielle ou complète de la vue			✓
Bosses ou tumeurs aux seins/cancer du sein			✓
Thrombose veineuse profonde (caillot de sang dans une jambe) : enflure d'une jambe ou d'un pied, douleur ou sensibilité à la jambe, difficulté à se tenir debout ou à marcher, sensation de chaleur à la jambe, peau rouge ou décolorée sur la jambe, douleur soudaine, enflure			✓

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Enlevez l'anneau et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
et coloration légèrement bleutée d'une extrémité			
Dépression : mauvaise humeur persistante accompagnée de difficulté à dormir, de faiblesse, d'un manque d'énergie, de fatigue			✓
Œdème : enflure inhabituelle des membres			✓
Affection de la vésicule biliaire : douleur dans la partie supérieure droite de l'abdomen, surtout après les repas, perte d'appétit, nausées, vomissements, fièvre		✓	
Hypertension artérielle : douleurs à la poitrine, maux de tête, problèmes de vision, saignements de nez, rythme cardiaque irrégulier		✓	
Insertion accidentelle de HALOETTE dans la vessie : miction fréquente, qui brûle ou qui est douloureuse, mictions impérieuses et fréquentes, et incapacité à localiser l'anneau dans le vagin		✓	
Jaunisse : jaunissement de la peau ou du blanc des yeux, souvent accompagné de fièvre, de fatigue, d'une perte d'appétit, d'urine de couleur foncée ou de selles de couleur claire			✓
Tumeur au foie : masse abdominale ou douleur abdominale intense			✓
Embolie pulmonaire (caillot de sang dans les poumons) : toux avec sang, douleur aiguë à la poitrine ou essoufflement soudain			✓
Accident vasculaire cérébral (AVC) : maux de tête soudains et intenses ou vomissements, étourdissements ou évanouissement, troubles de la			✓

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Enlevez l'anneau et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
vision ou de l'élocution, faiblesse ou engourdissement d'un bras ou d'une jambe			
FRÉQUENCE INCONNUE			
Réactions allergiques (hypersensibilité, angioœdème) : éruption cutanée ou urticaire, enflure du visage, des lèvres, de la langue et/ou de la gorge entraînant une difficulté à avaler ou à respirer, nausées (maux de cœur), vomissements			✓
Saignements vaginaux anormaux : augmentation ou diminution des saignements menstruels, saignements ou pertes légères entre les règles, règles peu fréquentes ou absence de saignement	✓		
Infection vaginale : démangeaisons ou pertes vaginales inhabituelles plus abondantes	✓		

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou qui s'aggrave au point de vous empêcher de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- En consultant la page Web sur la déclaration des effets indésirables (Canada.ca/medicament-instrument-declaration) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur; ou
- En téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

Remarque : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Entreposage :

Conservez HALOETTE à la température ambiante (entre 2 et 25 °C), 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.

Gardez 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, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Pour en savoir davantage au sujet de HALOETTE :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada : (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>); le site Web du fabricant (<https://searchlightpharma.com/fr/commencer/>) ou peut être obtenu en téléphonant au 1-855-331-0830.

Le présent dépliant a été rédigé par Searchlight Pharma Inc.

Dernière révision : 01 avril 2025