

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Myloop 0,120 mg/0,015 mg par 24 heures, système de diffusion vaginal

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Myloop contient 11,7 mg d'étonogestrel et 2,7 mg d'éthinylœstradiol. L'anneau libère une dose moyenne de 0,120 mg d'étonogestrel et de 0,015 mg d'éthinylœstradiol par 24 heures, pendant une période de 3 semaines.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Système de diffusion vaginal

Myloop est un anneau souple, transparent, incolore à presque incolore. Son diamètre extérieur est de 54 mm et sa section de 4 mm.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Contraception

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

La décision de prescrire Myloop doit être prise en tenant compte des facteurs de risque de la patiente, notamment ses facteurs de risque de thrombo-embolie veineuse (TEV), ainsi que du risque de TEV associé à Myloop en comparaison aux autres contraceptifs hormonaux combinés (CHC) (voir rubriques 4.3 et 4.4).

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Afin d'atteindre une efficacité contraceptive optimale, Myloop doit être utilisé comme indiqué (voir rubrique « Comment utiliser Myloop » et « Première utilisation de Myloop »).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Myloop n'ont pas été étudiées chez les adolescentes de moins de 18 ans.

Mode d'administration

COMMENT UTILISER MYLOOP

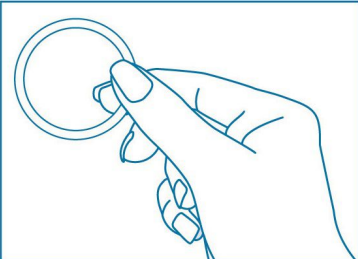
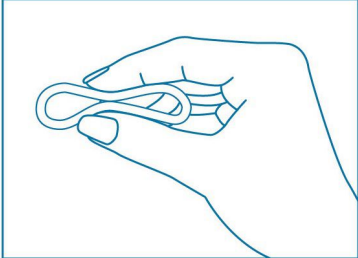
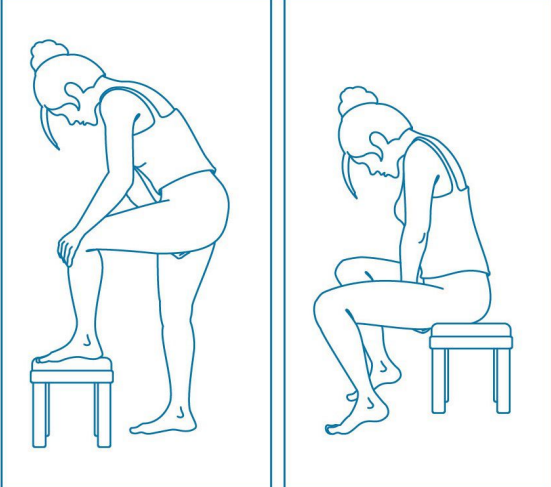
Myloop peut être introduit dans le vagin par la femme elle-même. Le médecin doit apprendre à la femme comment introduire et retirer Myloop. Pour l'insertion, la femme choisira la position qui est la plus confortable pour elle, par exemple, debout avec une jambe relevée, accroupie ou couchée. Myloop doit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

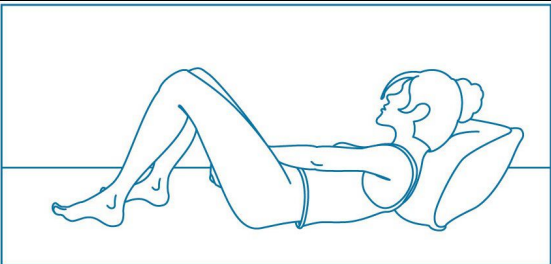
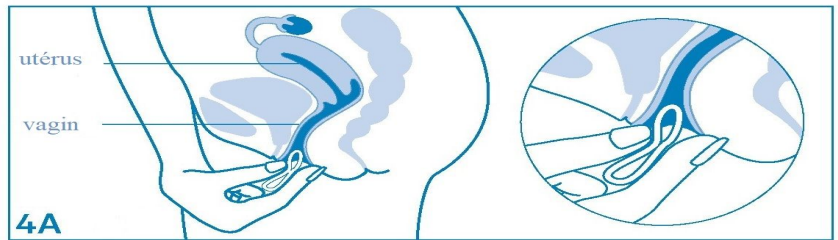
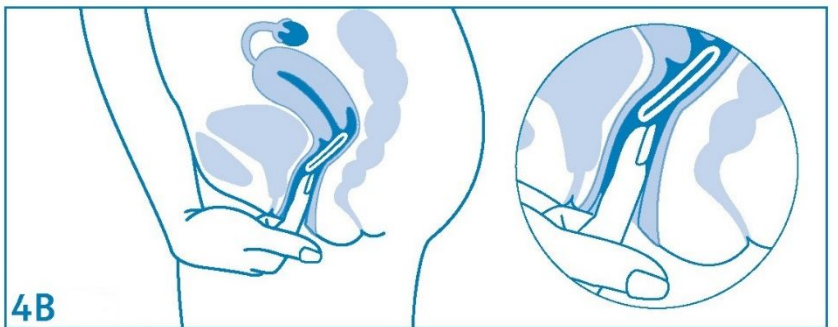
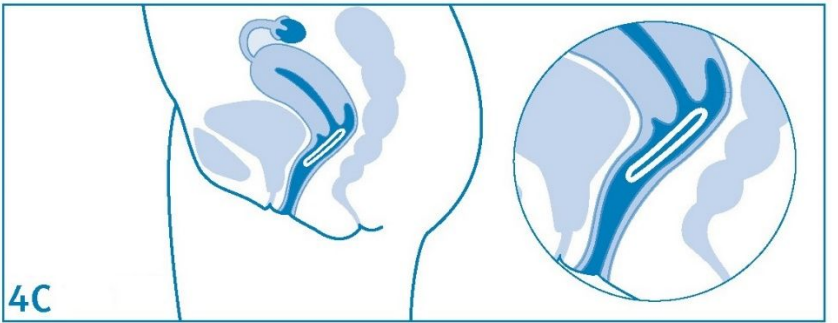
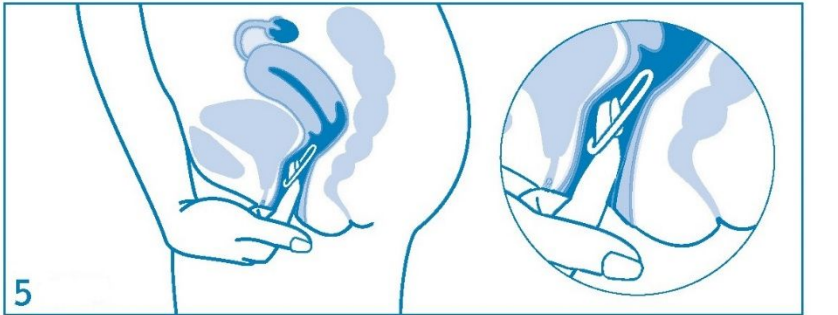
Une fois Myloop introduit (voir « Comment débiter l'utilisation de Myloop »), l'anneau doit rester dans le vagin pendant 3 semaines sans interruption. Il est conseillé aux femmes de s'assurer régulièrement

de la présence de Myloop dans le vagin (par exemple, avant et après un rapport sexuel). Si Myloop est accidentellement expulsé, la patiente doit suivre les instructions données dans la rubrique 4.2 « Que faire si l’anneau a été temporairement hors du vagin » (pour plus d’information, voir aussi la rubrique 4.4 « Expulsion »). Myloop doit être retiré après trois semaines d’utilisation, le même jour de la semaine que celui où l’anneau a été mis en place. Après un intervalle d’une semaine sans anneau, il faut introduire un nouvel anneau (p.ex. : *si Myloop a été mis en place un mercredi vers 22 heures, l’anneau doit être retiré 3 semaines plus tard, le mercredi, vers 22 heures. Le mercredi suivant, un nouvel anneau doit être mis en place*). Myloop peut être retiré en introduisant l’index sous l’anneau ou en le saisissant entre l’index et le majeur puis en tirant (voir figure 5). L’anneau usagé doit être remis dans le sachet (tenir hors de portée des enfants et des animaux domestiques) puis éliminé comme décrit à la rubrique 6.6. L’hémorragie de privation débute habituellement 2 à 3 jours après le retrait de Myloop et peut ne pas être terminée complètement le jour où l’anneau suivant doit être mis en place.

Utilisation avec d'autres méthodes barrières féminines vaginales

Myloop peut interférer avec le placement et le positionnement correct de certaines méthodes barrières féminines, tel qu’un diaphragme, une cape cervicale ou un préservatif féminin. Ces méthodes contraceptives ne doivent pas être utilisées comme méthodes de recours avec Myloop.

Figure 1 	Sortez Myloop du sachet.
Figure 2 	Pincez l'anneau.
Figure 3 	Choisissez une position confortable pour insérer l'anneau.

		
Figure 4 utérus vagin 4A  4B  4C 		Insérez l'anneau dans le vagin avec une main (figure 4A), en écartant les lèvres à l'aide de l'autre main si nécessaire. Poussez l'anneau dans le vagin jusqu'à ce qu'aucune gêne ne soit perçue (figure 4B). Laissez l'anneau en place pendant 3 semaines (figure 4C).
Figure 5 5 		Myloop peut être retiré soit en passant l'index dans l'anneau, soit en le saisissant entre l'index et le majeur.

COMMENT DÉBUTER L'UTILISATION DE MYLOOP

Pas de contraception hormonale au cours du cycle précédent

Myloop doit être mis en place le premier jour du cycle naturel (c.à.d. le premier jour des règles). Il est également possible de débiter Myloop entre le deuxième et le cinquième jour, mais dans ce cas, il est recommandé d'utiliser en plus une méthode barrière pendant les 7 premiers jours du premier cycle d'utilisation de Myloop.

Relais d'un autre contraceptif hormonal combiné

La patiente doit introduire Myloop au plus tard le jour suivant l'intervalle habituel sans comprimés ou sans dispositif transdermique ou suivant la prise du dernier comprimé placebo de son contraceptif hormonal combiné précédent.

Si la patiente a utilisé sa méthode précédente avec régularité et correctement et s'il est raisonnablement certain qu'elle n'est pas enceinte, elle peut aussi passer de son contraceptif hormonal combiné précédent à Myloop n'importe quel jour du cycle.

L'intervalle sans hormone de la méthode précédente ne doit jamais être prolongé au-delà de sa durée recommandée.

Relais d'un contraceptif exclusivement progestatif (minipilule, implant ou injectable), ou d'un dispositif intra-utérin (IUS) délivrant un progestatif

La patiente peut passer de la minipilule à Myloop à tout moment (d'un implant ou d'un IUS à Myloop le jour du retrait, d'un injectable à Myloop le jour prévu pour l'injection suivante), mais dans tous ces cas, elle doit utiliser en plus une méthode barrière pendant les 7 premiers jours d'utilisation de Myloop.

Après un avortement au cours du premier trimestre de la grossesse

La patiente peut débiter immédiatement. Dans ce cas, elle ne doit pas prendre de mesures contraceptives supplémentaires. Si une utilisation immédiate de Myloop n'est pas souhaitable, la patiente doit suivre l'avis donné pour « Pas de contraception hormonale au cours du cycle précédent ». Entre-temps, on doit lui conseiller d'utiliser une autre méthode contraceptive.

Après un accouchement ou un avortement au cours du deuxième trimestre de la grossesse

Pour les femmes qui allaitent, voir rubrique 4.6.

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

ÉCARTS PAR RAPPORT AU SCHÉMA D'UTILISATION RECOMMANDÉ

L'efficacité contraceptive et le contrôle du cycle peuvent être diminués si la patiente ne respecte pas le schéma d'utilisation recommandé. Pour éviter une perte d'efficacité contraceptive, les conseils suivants peuvent être donnés :

❑ Que faire en cas de prolongation de l'intervalle sans anneau

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

❑ Que faire si l'anneau est temporairement resté hors du vagin

Myloop doit rester dans le vagin pendant une période ininterrompue de 3 semaines. Si l'anneau a été accidentellement expulsé, il peut être rincé à l'eau froide ou tiède (pas à l'eau chaude) et doit être remis en place immédiatement.

Si Myloop est resté hors du vagin **moins de 3 heures**, l'efficacité contraceptive n'est pas diminuée. La patiente doit réintroduire l'anneau dès que possible, mais au plus tard dans les 3 heures.

Si Myloop est resté hors du vagin ou si l'on suppose qu'il est resté hors du vagin **plus de 3 heures pendant la 1^{ère} ou 2^{ème} semaine**, l'efficacité contraceptive peut être réduite. La patiente doit réintroduire l'anneau dès qu'elle y pense. En outre, elle doit utiliser en plus une méthode barrière, comme un préservatif masculin, jusqu'à ce que Myloop soit resté dans le vagin pendant 7 jours sans interruption. Plus l'anneau est resté longtemps hors du vagin et plus cet événement s'est passé près de la période sans anneau, plus le risque d'une grossesse est élevé.

Si l'anneau est resté hors du vagin ou si l'on suppose qu'il est resté hors du vagin **plus de 3 heures pendant la 3^{ème} semaine** de la période d'utilisation de 3 semaines, l'efficacité contraceptive de l'anneau peut alors être diminuée. La patiente doit retirer l'anneau concerné et suivre un des deux avis suivants :

- 1) Mettez en place un nouvel anneau immédiatement.
La mise en place d'un nouvel anneau signifie le début de la période d'utilisation de 3 semaines suivante. Il est possible qu'il n'y ait pas d'hémorragie de privation, mais que la patiente ait une hémorragie de rupture ou du spotting pendant l'utilisation du nouvel anneau.
- 2) Attendez l'hémorragie de privation et mettez en place un nouvel anneau endéans les 7 jours (7x 24 heures) après le retrait de l'anneau précédent ou après son expulsion du vagin.
Attention cette possibilité ne peut être choisie que si l'anneau a été utilisé sans interruption pendant les 7 jours précédents.

Si Myloop est resté hors du vagin pendant une durée de temps inconnue, la possibilité d'une grossesse doit être envisagée. Un test de grossesse doit être effectué avant d'insérer un nouvel anneau.

❑ Que faire en cas d'utilisation prolongée de l'anneau

Bien que ce ne soit pas le schéma d'utilisation recommandé, l'efficacité contraceptive est toujours adéquate tant que Myloop n'est **pas** utilisé **pendant plus de 4 semaines**. La patiente peut alors respecter un intervalle d'une semaine sans anneau puis mettre en place un nouvel anneau. Si Myloop a été laissé en place pendant **plus de 4 semaines**, son efficacité contraceptive peut être diminuée et il faut exclure une grossesse avant de mettre en place un nouvel anneau.

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

RETARDER LES REGLES OU LES DÉPLACER DE MANIERE PERMANENTE A UN AUTRE JOUR

Si dans des cas exceptionnels, les règles doivent **être retardées**, la patiente peut introduire un nouvel anneau sans respecter d'intervalle sans anneau. Le nouvel anneau peut encore être utilisé pendant 3 semaines. Des hémorragies de rupture ou du spotting peuvent survenir. L'utilisation de Myloop peut de nouveau être poursuivie normalement après l'intervalle habituel d'une semaine sans anneau.

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

4.3. Contre-indications

Les CHC ne doivent pas être utilisés dans les situations suivantes. Si l'une de ces affections apparaît pour la première fois pendant l'utilisation de Myloop, l'anneau doit être immédiatement retiré.

- Présence ou risque de thrombo-embolie veineuse (TEV)
 - Thrombo-embolie veineuse – présence de TEV (patiente traitée par des anticoagulants) ou antécédents de TEV (p. ex. thrombose veineuse profonde [TVP] ou embolie pulmonaire [EP]).
 - Prédisposition connue, héréditaire ou acquise, à la thrombo-embolie veineuse, telle qu'une résistance à la protéine C activée (PCa) (y compris une mutation du facteur V de Leiden), un déficit en antithrombine III, un déficit en protéine C, un déficit en protéine S.
 - Intervention chirurgicale majeure avec immobilisation prolongée (voir rubrique 4.4).
 - Risque élevé de thrombo-embolie veineuse dû à la présence de multiples facteurs de risque (voir rubrique 4.4).
- Présence ou risque de thrombo-embolie artérielle (TEA)
 - Thrombo-embolie artérielle – présence ou antécédents de thrombo-embolie artérielle (p. ex. infarctus du myocarde [IM]) ou de prodromes (p. ex. angine de poitrine).
 - Affection cérébrovasculaire – présence ou antécédents d'accident vasculaire cérébral (AVC) ou de prodromes (p. ex. accident ischémique transitoire [AIT]).
 - Prédisposition connue, héréditaire ou acquise, à la thrombo-embolie artérielle, telle qu'une hyperhomocystéinémie ou la présence d'anticorps antiphospholipides (anticorps anti-cardiolipine, anticoagulant lupique).
 - Antécédents de migraine avec signes neurologiques focaux.
 - Risque élevé de thrombo-embolie artérielle dû à la présence de multiples facteurs de risque (voir rubrique 4.4) ou d'un facteur de risque sévère tel que :
 - diabète avec symptômes vasculaires,
 - hypertension artérielle sévère,
 - dyslipoprotéinémie sévère.
- Pancréatite ou anamnèse de pancréatite si elle est associée à une hypertriglycémie grave.
- Présence ou antécédents de maladie hépatique grave tant que les paramètres de la fonction hépatique ne sont pas revenus à la normale.
- Présence ou antécédents de tumeurs hépatiques (bénignes ou malignes).
- Présence ou suspicion d'affections malignes des organes génitaux ou des seins, si elles sont dépendantes des hormones sexuelles.
- Hémorragies vaginales non-diagnostiquées.
- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Myloop est contre indiqué en administration concomitante avec des médicaments contenant l'association ombitasvir/paritaprevir/ritonavir et le dasabuvir, des médicaments contenant glecaprevir/pibrentasvir ou sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (voir rubrique 4.5).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

MISES EN GARDE

Si la patiente présente l'un des troubles ou l'un des facteurs de risque mentionnés ci-dessous, la pertinence du traitement par Myloop doit être discutée avec elle.

En cas d'aggravation ou de survenue de l'un de ces troubles ou facteurs de risque, la nécessité d'interrompre l'utilisation de Myloop doit être discutée entre le médecin et la patiente.

1. Troubles circulatoires

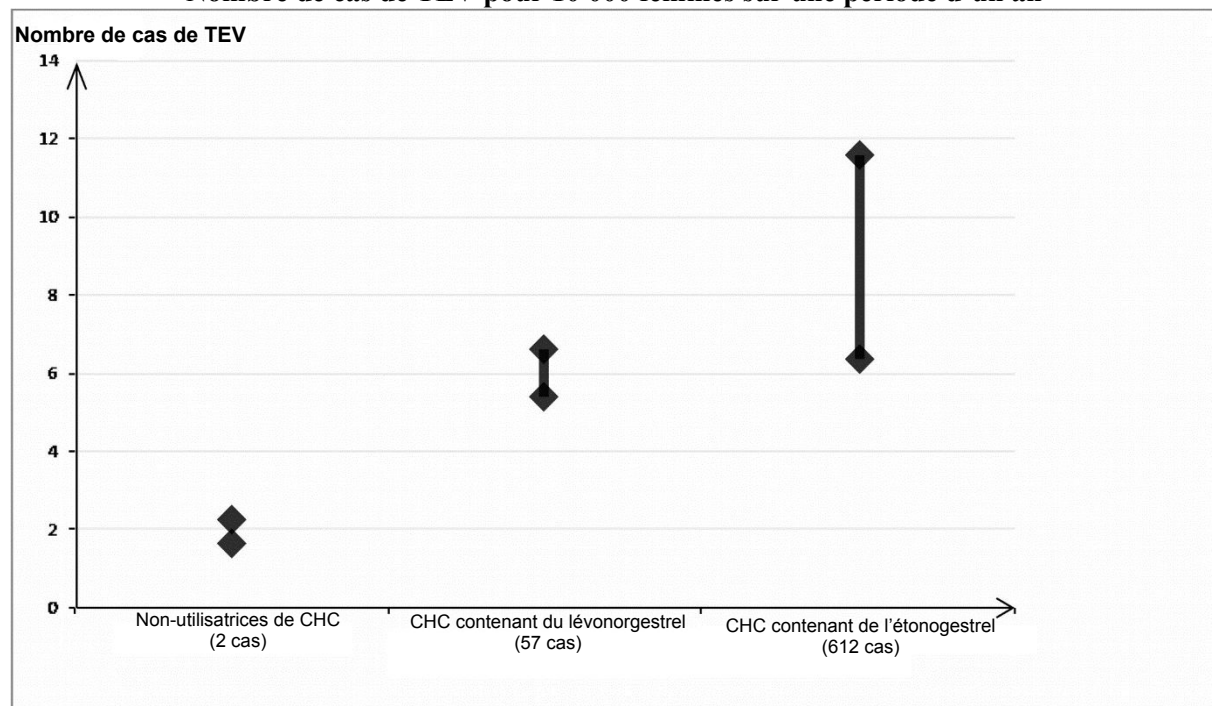
Risque de thrombo-embolie veineuse (TEV)

- Le risque de TEV est augmenté chez les femmes qui utilisent un contraceptif hormonal combiné (CHC) en comparaison aux femmes qui n'en utilisent pas. **Les CHC contenant du lévonorgestrel, du norgestimate ou de la noréthistérone sont associés au risque de TEV le plus faible. Le risque**

de TEV associé aux autres produits, tels que Myloop, peut être jusqu'à deux fois plus élevé. La décision d'utiliser tout autre produit que ceux associés au risque de TEV le plus faible doit être prise uniquement après concertation avec la patiente afin de s'assurer qu'elle comprend le risque de TEV associé à Myloop, l'influence de ses facteurs de risque actuels sur ce risque et le fait que le risque de TEV est maximal pendant la première année d'utilisation. Certaines données indiquent également une augmentation du risque lors de la reprise d'un CHC après une interruption de 4 semaines ou plus.

- Parmi les femmes qui n'utilisent pas de CHC et qui ne sont pas enceintes, environ 2 sur 10 000 développeront une TEV sur une période d'un an. Cependant, chez une femme donnée, le risque peut être considérablement plus élevé, selon les facteurs de risque qu'elle présente (voir ci-dessous).
- On estime que sur 10 000 femmes qui utilisent un CHC faiblement dosé contenant du lévonorgestrel, environ 6¹ développeront une TEV sur une période d'un an. Des résultats contradictoires ont été obtenus concernant le risque de TEV associé à Myloop en comparaison aux CHC contenant du lévonorgestrel (avec des estimations du risque relatif allant d'une absence d'augmentation [RR = 0,96] à un risque pratiquement multiplié par 2 [RR = 1,90]). Ceci correspond à environ 6 à 12 cas de TEV par an pour 10 000 femmes utilisant Myloop.
- Dans les deux cas, le nombre de TEV par année est inférieur à celui attendu pendant la grossesse ou en période de post-partum.
- La TEV peut être fatale dans 1 à 2 % des cas.

Nombre de cas de TEV pour 10 000 femmes sur une période d'un an



- De façon extrêmement rare, des cas de thrombose ont été signalés chez des utilisatrices de CHC dans d'autres vaisseaux sanguins, p. ex. les veines et artères hépatiques, mésentériques, rénales ou rétiniennes.

Facteurs de risque de TEV

Le risque de complications thrombo-emboliques veineuses chez les utilisatrices de CHC peut être considérablement accru si d'autres facteurs de risque sont présents, en particulier si ceux-ci sont multiples (voir le tableau).

¹ Point central de l'intervalle de 5-7 pour 10 000 années-femmes sur la base d'un risque relatif, pour les CHC contenant du lévonorgestrel par rapport à la non-utilisation d'un CHC, d'environ 2,3 à 3,6

Myloop est contre-indiqué chez les femmes présentant de multiples facteurs de risque, ceux-ci les exposant à un risque élevé de thrombose veineuse (voir rubrique 4.3). Lorsqu'une femme présente plus d'un facteur de risque, il est possible que l'augmentation du risque soit supérieure à la somme des risques associés à chaque facteur pris individuellement – dans ce cas, le risque global de TEV doit être pris en compte. Si le rapport bénéfice/risque est jugé défavorable, le CHC ne doit pas être prescrit (voir rubrique 4.3).

Tableau : Facteurs de risque de TEV

Facteur de risque	Commentaire
Obésité (indice de masse corporelle supérieur à 30 kg/m ²)	L'élévation de l'IMC augmente considérablement le risque. Ceci est particulièrement important à prendre en compte si d'autres facteurs de risque sont présents.
Immobilisation prolongée, intervention chirurgicale majeur, toute intervention chirurgicale sur les jambes ou le bassin, neurochirurgie ou traumatisme majeur. Remarque : l'immobilisation temporaire, y compris les trajets aériens > 4 heures, peut également constituer un facteur de risque de TEV, en particulier chez les femmes présentant d'autres facteurs de risque.	Dans ces situations, il est conseillé de suspendre l'utilisation du dispositif transdermique/de la pilule/de l'anneau (au moins quatre semaines à l'avance en cas de chirurgie programmée) et de ne reprendre le CHC que deux semaines au moins après la complète remobilisation. Une autre méthode de contraception doit être utilisée afin d'éviter une grossesse non désirée. Un traitement anti-thrombotique devra être envisagé si Myloop n'a pas été interrompu à l'avance.
Antécédents familiaux (thrombo-embolie veineuse survenue dans la fratrie ou chez un parent, en particulier à un âge relativement jeune, c.-à-d. avant 50 ans.)	En cas de prédisposition héréditaire suspectée, la femme devra être adressée à un spécialiste pour avis avant toute décision concernant l'utilisation de CHC.
Autres affections médicales associées à la TEV.	Cancer, lupus érythémateux disséminé, syndrome hémolytique et urémique, maladies inflammatoires chroniques intestinales (maladie de Crohn ou rectocolite hémorragique) et drépanocytose.
L'âge croissant	En particulier au-delà de 35 ans.

- Il n'existe aucun consensus quant au rôle éventuel joué par les varices et les thrombophlébites superficielles dans l'apparition ou la progression d'une thrombose veineuse.
- L'augmentation du risque de thrombo-embolie pendant la grossesse, et en particulier pendant les 6 semaines de la période post-partum, doit être prise en compte (pour des informations concernant « Grossesse et allaitement », voir rubrique 4.6).

Symptômes de TEV (thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire)

Les patientes doivent être informées qu'en cas d'apparition de ces symptômes, elles doivent consulter un médecin en urgence et lui indiquer qu'elles utilisent un CHC.

Les symptômes de la thrombose veineuse profonde (TVP) peuvent inclure :

- gonflement unilatéral d'une jambe et/ou d'un pied ou le long d'une veine de la jambe
- douleur ou sensibilité dans une jambe, pouvant n'être ressentie qu'en position debout ou lors de la marche ;
- sensation de chaleur, rougeur ou changement de la coloration cutanée de la jambe affectée.

Les symptômes de l'embolie pulmonaire (EP) peuvent inclure :

- apparition soudaine et inexpliquée d'un essoufflement ou d'une accélération de la respiration ;
- toux soudaine, pouvant être associée à une hémoptysie ;

- douleur thoracique aiguë ;
- étourdissements ou sensations vertigineuses sévères ;
- battements cardiaques rapides ou irréguliers.

Certains de ces symptômes (p. ex. « essoufflement », « toux ») ne sont pas spécifiques et peuvent être interprétés à tort comme des signes d'événements plus fréquents ou moins sévères (p. ex. infections respiratoires).

Les autres signes d'une occlusion vasculaire peuvent inclure : douleur soudaine, gonflement et coloration légèrement bleutée d'une extrémité.

Si l'occlusion se produit dans l'œil, les symptômes peuvent débiter sous la forme d'une vision trouble indolore pouvant évoluer vers une perte de la vision. Dans certains cas, la perte de la vision peut survenir presque immédiatement.

Risque de thrombo-embolie artérielle (TEA)

Des études épidémiologiques ont montré une association entre l'utilisation de CHC et l'augmentation du risque de thrombo-embolie artérielle (infarctus du myocarde) ou d'accident cérébrovasculaire (p. ex. accident ischémique transitoire (AIT), AVC). Les événements thrombo-emboliques artériels peuvent être fatals.

Facteurs de risque de TEA

Le risque de complications thrombo-emboliques artérielles ou d'accident cérébrovasculaire chez les utilisatrices de CHC augmente avec la présence de facteurs de risque (voir le tableau). Myloop est contre-indiqué chez les femmes présentant un facteur de risque sévère ou de multiples facteurs de risque de TEA qui les exposent à un risque élevé de thrombose artérielle (voir rubrique 4.3). Lorsqu'une femme présente plus d'un facteur de risque, il est possible que l'augmentation du risque soit supérieure à la somme des risques associés à chaque facteur pris individuellement – dans ce cas, le risque global doit être pris en compte. Si le rapport bénéfice/risque est jugé défavorable, le CHC ne doit pas être prescrit (voir rubrique 4.3).

Tableau : Facteurs de risque de TEA

Facteur de risque	Commentaire
L'âge croissant	En particulier au-delà de 35 ans.
Tabagisme	Il doit être conseillé aux femmes de ne pas fumer si elles souhaitent utiliser un CHC. Il doit être fortement conseillé aux femmes de plus de 35 ans qui continuent de fumer d'utiliser une méthode de contraception différente.
Hypertension artérielle	
Obésité (indice de masse corporelle supérieur à 30 kg/m ²)	L'élévation de l'IMC augmente considérablement le risque. Ceci est particulièrement important à prendre en compte chez les femmes présentant d'autres facteurs de risque.
Antécédents familiaux (thrombo-embolie artérielle survenue dans la fratrie ou chez un parent, en particulier à un âge relativement jeune, c.-à-d. avant 50 ans).	En cas de prédisposition héréditaire suspectée, la patiente devra être adressée à un spécialiste pour avis avant toute décision concernant l'utilisation de CHC.
Migraine	L'accroissement de la fréquence ou de la sévérité des migraines lors de l'utilisation d'un CHC (qui peut être le prodrome d'un événement cérébrovasculaire) peut constituer un motif d'arrêt immédiat du CHC.
Autres affections médicales associées à des	Diabète, hyperhomocystéinémie, valvulopathie

Facteur de risque	Commentaire
événements indésirables vasculaires.	cardiaque et fibrillation auriculaire, dyslipoprotéïnémie et lupus érythémateux disséminé.

Symptômes de TEA

Les patientes doivent être informées qu'en cas d'apparition de ces symptômes, elles doivent consulter un médecin en urgence et lui indiquer qu'elles utilisent un CHC.

Les symptômes d'un accident cérébrovasculaire peuvent inclure :

- apparition soudaine d'un engourdissement ou d'une faiblesse du visage, d'un bras ou d'une jambe, en particulier d'un côté du corps ;
- apparition soudaine de difficultés à marcher, de sensations vertigineuses, d'une perte d'équilibre ou de coordination ;
- apparition soudaine de confusion, de difficultés à parler ou à comprendre ;
- apparition soudaine de difficultés à voir d'un œil ou des deux yeux ;
- céphalée soudaine, sévère ou prolongée, sans cause connue ;
- perte de conscience ou évanouissement avec ou sans crise convulsive.

Des symptômes temporaires suggèrent qu'il s'agit d'un accident ischémique transitoire (AIT).

Les symptômes de l'infarctus du myocarde (IM) peuvent inclure :

- douleur, gêne, pression, lourdeur, sensation d'oppression ou d'encombrement dans la poitrine, le bras ou sous le sternum ;
- sensation de gêne irradiant vers le dos, la mâchoire, la gorge, le bras, l'estomac ;
- sensation d'encombrement, d'indigestion ou de suffocation ;
- transpiration, nausées, vomissements ou sensations vertigineuses ;
- faiblesse, anxiété ou essoufflement extrême ;
- battements cardiaques rapides ou irréguliers.

- En cas de TEV ou TEA suspectée ou confirmée, l'utilisation du CHC doit être arrêtée. Une autre méthode contraceptive adéquate doit être instaurée à cause de la tératogénicité du traitement anticoagulant (coumarines).

2. Tumeurs

- Des études épidémiologiques montrent que l'utilisation prolongée de contraceptifs oraux est un facteur de risque pour la survenue du cancer du col chez les femmes infectées par le virus du papillome humain (HPV). Cependant il y a incertitude pour ce qui est de savoir dans quelle mesure cela doit être attribué à des facteurs confondants (par exemple, des différences au niveau du nombre de partenaires sexuels ou de l'utilisation de méthodes barrière). On ne dispose pas de données épidémiologiques sur le risque de cancer du col chez les utilisatrices de Myloop (voir la rubrique 4.4 « Examen et consultation médicale »).
- Une méta-analyse portant sur 54 études épidémiologiques a rapporté qu'il y a un risque relatif légèrement augmenté (RR = 1,24) de diagnostiquer un cancer du sein chez les femmes qui utilisent un COC. Le risque supplémentaire disparaît progressivement au cours des 10 ans suivant l'arrêt de l'utilisation d'un COC. Comme le cancer du sein est rare chez les femmes de moins de 40 ans, le nombre supplémentaire de diagnostics de cancer du sein chez les femmes qui utilisent ou qui ont utilisé un COC dans un passé récent est faible par rapport au risque total de cancer du sein. Les cancers du sein diagnostiqués chez les utilisatrices de COC ont tendance à être moins avancés cliniquement que les cancers diagnostiqués chez les patientes n'ayant jamais utilisé de COC. Le type de risque supplémentaire observé peut être dû à un diagnostic plus précoce du cancer du sein chez les utilisatrices de COC, aux effets biologiques des COC ou à une combinaison des deux.

- Dans de rares cas, des tumeurs hépatiques bénignes et plus rarement encore, des tumeurs hépatiques malignes ont été rapportées chez les utilisatrices de COC. Dans des cas isolés, ces tumeurs ont provoqué des hémorragies intra-abdominales constituant une menace vitale. C'est pourquoi il faut envisager la possibilité d'une tumeur hépatique dans le diagnostic différentiel en cas de sévère douleur abdominale haute, d'augmentation du volume du foie ou de signes d'une hémorragie intra-abdominale chez des utilisatrices de Myloop.

3. *Autres affections*

- Les femmes présentant une hypertriglycémie ou ayant des antécédents familiaux d'hypertriglycémie peuvent avoir un risque augmenté de pancréatite lorsqu'elles utilisent de contraceptifs hormonaux.
- Bien que de légères augmentations de la tension artérielle aient été rapportées chez de nombreuses utilisatrices de contraceptifs hormonaux, des augmentations cliniquement significatives sont rares. Un lien définitif entre l'utilisation de contraceptifs hormonaux et une hypertension clinique n'a pas été établi. Toutefois, si une hypertension cliniquement significative prolongée apparaît au cours de l'utilisation de Myloop, il est prudent que le médecin arrête l'utilisation de l'anneau et traite l'hypertension. Pour autant que ce soit adéquat, l'utilisation de Myloop peut être reprise si la tension artérielle se normalise sous traitement antihypertenseur.
- L'apparition ou l'aggravation des situations suivantes ont été rapportées aussi bien pendant la grossesse que pendant l'utilisation de contraceptifs hormonaux, mais il n'y a pas de preuve formelle d'un lien avec leur utilisation : ictère et/ou prurit dû à une cholestase ; lithiase biliaire; porphyrie; lupus érythémateux disséminé; syndrome hémolytique et urémique; chorée de Sydenham; herpès gravidique; perte de l'audition liée à l'otosclérose.
- Les œstrogènes exogènes peuvent déclencher ou aggraver les symptômes de l'angioœdème héréditaire et acquis.
- Des troubles aigus ou chroniques de la fonction hépatique peuvent nécessiter l'interruption de l'utilisation de Myloop jusqu'à ce que les paramètres de la fonction hépatique soient redevenus normaux. En cas de récurrence d'un ictère cholestatique et/ou d'un prurit dû à une cholestase survenue pour la première fois au cours d'une grossesse ou pendant une utilisation antérieure de stéroïdes sexuels, impose l'arrêt de l'utilisation de l'anneau.
- Bien que les œstrogènes et les progestatifs puissent exercer un effet sur la résistance périphérique à l'insuline et sur la tolérance au glucose, rien n'indique qu'il soit nécessaire de modifier le régime thérapeutique des femmes diabétiques utilisant une contraception hormonale. Les femmes diabétiques doivent cependant être attentivement surveillées, en particulier au début de l'utilisation de Myloop.
- Une apparition ou une aggravation de la maladie de Crohn et de la rectocolite hémorragique a été rapportée durant l'utilisation de contraceptifs hormonaux combinés, mais la preuve d'un lien avec leur utilisation n'est pas concluante.
- Un chloasma peut survenir occasionnellement, en particulier chez les femmes ayant des antécédents de chloasma gravidique. Les femmes ayant une prédisposition au chloasma doivent éviter de s'exposer au soleil ou aux rayons ultraviolets lorsqu'elles utilisent Myloop.
- Si une femme souffre d'une des affections suivantes, elle peut ne pas être à même de placer correctement Myloop ou elle peut perdre l'anneau : prolapsus du col utérin, cystocèle et/ou rectocèle, constipation sévère ou chronique.

Très rarement on a rapporté que Myloop a été inséré par inadvertance dans l'urètre et qu'il a pu arriver dans la vessie. C'est pourquoi, une mise en place incorrecte doit être considérée dans le diagnostic différentiel en cas de symptômes de cystite.

- Pendant l'utilisation de Myloop, les femmes peuvent occasionnellement développer une vaginite. Il n'y a pas d'indication que l'efficacité de Myloop soit affectée par le traitement de la vaginite ni que l'utilisation de Myloop affecte le traitement de la vaginite (voir rubrique 4.5).
- Très rarement, il a été rapporté que l'anneau à adhérer à la paroi du vagin, nécessitant le retrait par un médecin. S'il advenait que du tissu se développe sur l'anneau, le retrait devrait être réalisé en coupant l'anneau, sans inciser le tissu vaginal le recouvrant.
- L'état dépressif et la dépression sont des effets indésirables bien connus liés à l'utilisation de contraceptifs hormonaux (voir rubrique 4.8). La dépression peut être grave et constitue un facteur de risque bien connu de comportement suicidaire et de suicide. Il convient de conseiller aux femmes de contacter leur médecin en cas de changements d'humeur et de symptômes dépressifs, y compris peu de temps après le début du traitement.

EXAMEN ET CONSULTATION MÉDICALE

Avant l'instauration ou la reprise d'un traitement par Myloop, une recherche complète des antécédents médicaux (y compris les antécédents familiaux) doit être effectuée et la présence d'une grossesse doit être exclue. La pression artérielle doit être mesurée et un examen physique doit être réalisé, en ayant à l'esprit les contre-indications (voir rubrique 4.3) et les mises en garde (voir rubrique 4.4). Il est important d'attirer l'attention des patientes sur les informations relatives à la thrombose veineuse et artérielle, y compris le risque associé à Myloop comparé à celui associé aux autres CHC, les symptômes de la TEV et de la TEA, les facteurs de risque connus et la conduite à tenir en cas de suspicion de thrombose.

Il doit également être indiqué aux patientes de lire attentivement la notice et de suivre les conseils fournis. La fréquence et la nature des examens doivent être définies sur la base des recommandations en vigueur et adaptées à chaque patiente.

Les patientes doivent être averties que les contraceptifs hormonaux ne protègent pas contre l'infection par le VIH (SIDA) et les autres maladies sexuellement transmissibles.

DIMINUTION DE LA FIABILITÉ

La fiabilité de Myloop peut être réduite en cas de non-respect du schéma d'utilisation recommandé (voir rubrique 4.2) ou lors de l'utilisation de traitements médicamenteux concomitants qui diminuent la concentration plasmatique d'éthinylestradiol et/ou d'étonogestrel (voir rubrique 4.5).

DIMINUTION DU CONTRÔLE DU CYCLE

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

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

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

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

ANNEAUX CASSÉS

Dans de très rares cas, on a rapporté une rupture de Myloop pendant son utilisation (voir rubrique 4.5). Une lésion vaginale associée à une rupture de l'anneau a été rapportée. Dans ce cas, on conseille à la patiente de retirer l'anneau cassé et de mettre en place un nouvel anneau aussi vite que possible. En outre, elle doit utiliser une méthode barrière complémentaire, comme le préservatif masculin, pendant les 7 jours suivants. La possibilité d'une grossesse doit être envisagée et la patiente doit contacter son médecin.

EXPULSION

Des cas d'expulsion de Myloop ont été rapportés, par exemple, si l'anneau n'a pas été mis en place convenablement, pendant le retrait d'un tampon, pendant les rapports sexuels ou en cas de constipation sévère ou chronique. Une expulsion prolongée peut aboutir à une grossesse et/ou à une hémorragie de rupture. C'est pourquoi, pour assurer l'efficacité, il est recommandé de vérifier régulièrement la présence de Myloop (par exemple, avant et après un rapport sexuel).

Si Myloop a été accidentellement expulsé et est resté hors du vagin **moins de 3 heures**, l'efficacité contraceptive n'est pas diminuée. La patiente doit rincer l'anneau à l'eau froide ou tiède (pas à l'eau chaude) et le remettre en place dès qu'elle y pense, mais au plus tard dans les 3 heures.

Si Myloop est resté hors du vagin ou si l'on suppose qu'il est resté hors du vagin **plus de 3 heures**, l'efficacité contraceptive peut être diminuée. Dans ce cas, la patiente doit suivre le conseil applicable donné à la rubrique 4.2, paragraphe « Que faire si l'anneau a été temporairement en dehors du vagin ».

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

INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MEDICAMENTS

Remarque : il convient de consulter les informations relatives à la prescription de médicaments concomitants afin d'identifier d'éventuelles interactions.

Effets d'autres médicaments sur Myloop

Des interactions peuvent se produire avec les médicaments et les produits à base de plantes inducteurs des enzymes microsomaux, ce qui peut conduire à une augmentation de la clairance des hormones sexuelles et peut entraîner des saignements irréguliers et/ou des échecs contraceptifs.

Conduite à tenir

L'induction enzymatique peut être observée après seulement quelques jours de traitement. L'induction enzymatique maximale est généralement observée en quelques semaines. Après l'arrêt du traitement, l'induction enzymatique peut perdurer pendant environ 4 semaines.

Traitement à court terme

Les patientes traitées par des médicaments inducteurs enzymatiques ou par des produits à base de plantes, doivent temporairement utiliser une méthode contraceptive barrière ou une autre méthode de contraception en plus de Myloop.

Note : Myloop ne doit pas être utilisé avec un diaphragme, une cape cervicale ou un préservatif féminin. La méthode barrière doit être utilisée pendant toute la durée du traitement concomitant et jusqu'à 28 jours après son arrêt. Si l'administration du médicament concomitant va au-delà des 3 semaines du cycle avec l'anneau, l'anneau suivant devra être inséré immédiatement, sans respecter l'intervalle habituel sans anneau.

Traitement à long terme

Chez les patientes prenant un traitement à long terme par inducteurs enzymatiques, il est recommandé d'utiliser une autre méthode contraceptive fiable non hormonale.

Les interactions suivantes ont été rapportées dans la littérature.

Substances augmentant la clairance des contraceptifs hormonaux combinés

Des interactions peuvent se produire avec des médicaments ou des produits à base de plantes qui induisent les enzymes microsomiaux, en particulier les enzymes du cytochrome P450 (CYP), ce qui peut entraîner une augmentation de la clairance, réduisant les concentrations plasmatiques des hormones sexuelles et pouvant diminuer l'efficacité des contraceptifs hormonaux combinés, y compris Myloop. Ces produits incluent la phénytoïne, le phénobarbital, la primidone, bosentan, la carbamazépine, la rifampicine, potentiellement aussi l'oxcarbazépine, le topiramate, le felbamate, la griseofulvine, certains inhibiteurs de la protéase du VIH (ex. ritonavir) et les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (ex. éfavirenz), ainsi que les produits contenant du Millepertuis.

Substances ayant des effets variables sur la clairance des contraceptifs hormonaux combinés Lors de l'administration concomitante avec des contraceptifs hormonaux, de nombreuses associations d'inhibiteurs de la protéase du VIH (ex. nelfinavir) et d'inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (ex. névirapine), et/ou des associations avec des médicaments contre le VHC (ex. bocéprévir, télaprévir), peuvent augmenter ou diminuer les concentrations plasmatiques des progestatifs, y compris l'étonogestrel, ou de l'estrogène. Dans certains cas, l'impact de ces modifications peut être cliniquement significatif.

Substances diminuant la clairance des contraceptifs hormonaux combinés

La pertinence clinique des interactions potentielles avec les inhibiteurs enzymatiques reste inconnue. L'administration concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 (par exemple, kétoconazole, itraconazole, clarithromycine) ou modérés (par exemple, fluconazole, diltiazem, érythromycine) peut augmenter les concentrations sériques des estrogènes ou des progestatifs, y compris l'étonogestrel. Des cas de rupture d'anneau ont été rapportés pendant l'utilisation concomitante de préparations intravaginales, incluant les produits antimycosiques, antibiotiques et lubrifiants (voir rubrique 4.4 « Ruptures d'anneaux »). Sur base des données pharmacocinétiques, il est improbable que les antimycotiques administrés par voie vaginale et les spermicides influencent l'efficacité contraceptive et la sécurité de Myloop.

Les contraceptifs hormonaux peuvent influencer le métabolisme d'autres médicaments. Par conséquent les concentrations plasmatiques et tissulaires de ces médicaments peuvent soit augmenter (p.ex. ciclosporine) soit diminuer (p.ex. lamotrigine).

Interactions pharmacodynamiques

Au cours des essais cliniques menés chez des patients traités pour une infection par le virus de l'hépatite C (VHC) et recevant des médicaments contenant ombitasvir/paritaprevir/ritonavir et dasabuvir, avec ou sans ribavirine, il a été observé des augmentations de transaminase (ALAT) supérieures à 5 fois la limite supérieure de la normale (LSN), significativement plus fréquentes chez les femmes utilisant des médicaments contenant de l'éthinylestradiol, tel que les contraceptifs hormonaux combinés (CHC). De plus, chez des patients traités par le glecaprevir/pibrentasvir ou sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir, des augmentations des ALAT ont été observées chez les femmes utilisant des médicaments contenant de l'éthinylestradiol tels que les CHC (voir la rubrique 4.3).

Par conséquent, les utilisatrices de Myloop doivent changer de méthode contraceptive (par exemple, une contraception uniquement progestative ou des méthodes non hormonales) avant de débuter un traitement avec ces associations de médicaments. Myloop peut être réutilisé 2 semaines après la fin du traitement avec ces associations de médicaments.

EXAMENS DE LABORATOIRE

L'utilisation de stéroïdes contraceptifs peut influencer les résultats de certains tests de laboratoire, tels que les paramètres biochimiques des fonctions hépatiques thyroïdiennes, surrénaliennes et rénales, les taux plasmatiques des protéines porteuses (comme par exemple, la globuline liant les corticostéroïdes et la globuline liant les hormones sexuelles), les fractions lipides / lipoprotéines, les paramètres du

métabolisme des hydrates de carbone et les paramètres de la coagulation et de la fibrinolyse. Ces variations restent en général dans les limites normales de laboratoire.

INTERACTIONS AVEC DES TAMPONS

Des données pharmacocinétiques montrent que l'utilisation de tampons n'a pas d'effets sur l'absorption systémique des hormones libérées par Myloop. Dans de rares cas, Myloop pourrait sortir du vagin pendant le retrait du tampon (voir la rubrique 4.2 « Que faire si l'anneau a été temporairement hors du vagin »).

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Fertilité

Myloop est indiqué pour prévenir les grossesses. Si la patiente veut arrêter Myloop pour débiter une grossesse, il lui est conseillé d'attendre d'avoir eu un cycle naturel avant d'essayer de concevoir car cela facilitera le calcul de la date de la naissance.

Grossesse

Myloop n'est pas indiqué pendant la grossesse. Si une grossesse se produit alors que Myloop est en place, l'anneau doit être retiré. Les nombreuses études épidémiologiques n'ont révélé ni risque accru d'anomalies congénitales chez les enfants dont les mères avaient utilisé des COC avant leur grossesse ni effet tératogène lorsque les COC avaient été utilisés par inadvertance en début de grossesse.

Une étude clinique chez un petit nombre de femmes a montré que, malgré l'administration vaginale, les concentrations intra-utérines de stéroïdes contraceptifs chez les utilisatrices de Myloop sont semblables aux taux observés chez les utilisatrices de COC (voir section 5.2). On ne dispose pas de données concernant l'évolution de grossesses exposées à Myloop.

L'augmentation du risque de TEV en période post-partum doit être prise en compte lors de la reprise de Myloop (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Allaitement

Les œstrogènes peuvent influencer la lactation en diminuant la quantité du lait maternel et en modifiant sa composition. Par conséquent, l'utilisation de Myloop n'est pas recommandée chez les femmes qui allaitent. De petites quantités de stéroïdes contraceptifs et/ou de leurs métabolites peuvent être excrétées dans le lait maternel mais il n'existe pas de preuves d'un effet délétère sur la santé du nourrisson.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Myloop n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans les études cliniques avec Myloop sont des maux de tête, des infections vaginales et des pertes vaginales. Chacun de ces effets secondaires a été rapporté par 5-6% des femmes.

Description de certains effets indésirables particuliers

Une augmentation du risque d'événement thrombotique et thromboembolique artériel et veineux, incluant l'infarctus du myocarde, l'AVC, les accidents ischémiques transitoires, la thrombose veineuse et l'embolie pulmonaire, a été observée chez les femmes utilisant des CHC ; ceci est abordé plus en détails en rubrique 4.4.

D'autres effets indésirables ont également été rapportés chez les femmes utilisant des CHC : ils sont abordés plus en détails en rubrique 4.4.

Les effets secondaires rapportés avec Myloop dans les études cliniques, les études observationnelles ou depuis la commercialisation sont repris dans le tableau ci-dessous. Le terme MedDRA le plus approprié pour décrire un effet secondaire donné est repris dans le tableau.

Tous les effets indésirables sont classés par classe de systèmes d'organes et par fréquence ; fréquent ($\geq 1/100$, $<1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1.000$, $<1/100$), rare ($\geq 1/10.000$, $<1/1.000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Système/classe d'organes	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Fréquence indéterminée ¹
Infections et infestations	Infection vaginale	Cervicite, cystite, infection de l'appareil urinaire		
Affections du système immunitaire				Hypersensibilité notamment anaphylaxie Exacerbation des symptômes de l'angioœdème héréditaire et acquis
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Appétit augmenté		
Affections psychiatriques	Dépression, diminution de la libido	Labilité émotionnelle, changement d'humeur, sautes d'humeur		
Affections du système nerveux	Maux d tête, migraine	Vertiges, hypoesthésie		
Affection oculaires		Troubles visuels		
Affections vasculaires		Bouffées de chaleur	Thrombo-embolie veineuse, thrombo-embolie artérielle	
Affections gastro-intestinales	Douleur abdominale, nausées	Ballonnement abdominal, diarrhée, vomissements, constipation		
Affection de la peau et du tissu sous-cutané	Acné	Alopécie, eczéma, prurit, rash, urticaire		Chloasma
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Douleur dorsale, spasme musculaire, douleur dans les membres		
Affections du rein et des voies urinaires		Dysurie, miction impérieuse, pollakiurie		
Affections des organes de reproduction et du sein	Tension mammaire, prurit génital, dysménorrhée, douleurs pelviennes pertes vaginales	Aménorrhée, inconfort mammaire, augmentation mammaire, masse mammaire, polype cervical, saignement coïtal, dyspareunie, ectropion du col utérin, mastose sclérokystique, ménorragie,	Galactorrhée	Troubles de pénis

Système/classe d'organes	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Fréquence indéterminée ¹
		métrorragie, inconfort pelvien, syndrome prémenstruel, spasme utérin, sensation de brûlure vaginale, odeur vaginale, douleur vaginale, inconfort vulvo-vaginal, sécheresse vulvo-vaginale		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Fatigue, irritabilité, malaise, œdème, sensation de corps étranger		Excroissance tissulaire au niveau du site de l'anneau vaginal
Investigation	Prise de poids	Pression sanguine augmentée		
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Sentiments d'inconfort liés à l'anneau vaginal, expulsion de l'anneau vaginal	Complication liée à l'anneau vaginal		Lésion vaginale associée à une rupture de l'anneau

¹ Liste des effets indésirables basée sur des notifications spontanées.

Des cas de tumeurs hormonodépendantes (p.ex. tumeurs hépatiques, cancer du sein) associées à l'utilisation de CHC ont été rapportés. Pour plus d'information, voir rubrique 4.4.

Très rarement, une rupture de l'anneau a été rapportée lors de l'utilisation de Myloop (voir rubriques 4.4 et 4.5).

Interactions

Des métrorragies et/ou un échec de la contraception peuvent être le résultat d'interactions entre d'autres médicaments (inducteurs enzymatiques) et les contraceptifs hormonaux (voir rubrique 4.5).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via

En Belgique : l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, Boîte Postale 97, B-1000 Bruxelles Madou

Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be, E-mail: adr@afmps.be

En Luxembourg : la Direction de la Santé – Division de la Pharmacie et des Médicaments, 20, rue de Bitbourg, L-1273 Luxembourg-Hamm

Tél.: (+352) 2478 5592

E-mail: pharmacovigilance@ms.etat.lu

Link pour le formulaire :

<https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html>

4.9. Surdosage

Aucun effet indésirable grave et délétère n'a été observé après un surdosage. Sur base de l'expérience générale acquise avec les contraceptifs oraux combinés, les symptômes susceptibles d'apparaître dans

ce cas sont : nausées, vomissements et, chez les jeunes filles, saignements vaginaux légers. Il n'y a pas d'antidotes et le traitement subséquent doit être symptomatique.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : autres produits gynécologiques, contraceptifs intravaginaux, anneau pour usage vaginal contenant un progestatif et un œstrogène, code ATC : G02BB01.

Mécanisme d'action

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

Efficacité et sécurité cliniques

Des études cliniques ont été effectuées dans le monde entier (Etats-Unis, Europe et Brésil), chez des femmes âgées de 18 à 40 ans. L'efficacité contraceptive est comparable à celle des contraceptifs oraux combinés. Le tableau suivant montre les indices de Pearl (nombre de grossesse par 100 années femmes d'utilisation) issus des études cliniques réalisées avec un anneau contenant étonogestrel / éthinylestradiol.

Méthode d'analyse	Indice de Pearl	IC 95%	Nombres de cycles
ITT (utilisatrices + échecs de la méthode)	0,96	0,64-1,39	37.977
PP (échecs de la méthode)	0,64	0,35-1,07	28.723

Lors de l'utilisation de COC fortement dosés (0,050 mg d'éthinylestradiol), le risque de cancer de l'endomètre et des ovaires est diminué. Il reste à confirmer si cela s'applique également aux contraceptifs faiblement dosés comme un anneau contenant étonogestrel / éthinylestradiol.

PROFIL DE SAIGNEMENTS

Une grande étude comparative a été menée avec Myloop et un contraceptif oral combiné contenant 150/30 µg levonorgestrel / ethinylestradiol (n=512 vs. n=518). Un des objectifs était l'observation du profil de saignements pendant 13 cycles. Cette étude a permis de mettre en évidence une incidence faible de métrorragies et de spotting avec un anneau contenant étonogestrel / éthinylestradiol (2,0%-6,4%). De plus, chez la plupart des femmes, la survenue des saignements vaginaux se limitait à la période sans anneau (58,8 % - 72,8 %).

EFFETS SUR LA DENSITÉ MINÉRALE OSSEUSE.

L'effet de l'anneau contenant étonogestrel / éthinylestradiol (n=76) sur la densité minérale osseuse (BMD) a été étudié dans une étude comparative versus un dispositif intra-utérin non hormonal (DIU au cuivre) (n=31) pendant une période de 2 ans. Aucun effet défavorable sur la masse osseuse n'a été observé.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de l'anneau contenant étonogestrel / éthinylestradiol n'ont pas été étudiées chez les adolescentes de moins de 18 ans.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Etonogestrel

Absorption

L'étonogestrel libéré par un anneau contenant étonogestrel / éthinylestradiol est rapidement absorbé par la muqueuse vaginale. Des concentrations sériques maximales d'étonogestrel d'environ 1700 pg/ml sont atteintes environ 1 semaine après la mise en place de l'anneau. Les concentrations sériques montrent de petites fluctuations et diminuent lentement jusqu'à environ 1600 pg/ml après 1 semaine, 1500pg/ml après 2 semaines et 1400 pg/ml après 3 semaines d'utilisation. La biodisponibilité absolue est d'environ 100%, ce qui est plus élevé qu'après administration par voie orale. Les taux cervicaux et intra-utérins en étonogestrel ont été mesurés chez un petit nombre d'utilisatrices de l'anneau contenant étonogestrel / éthinylestradiol ou d'un COC oral contenant 0,150 mg d'étonogestrel et 0,020 mg d'éthinylestradiol. Les taux observés étaient comparables.

Distribution

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

Biotransformation

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

Élimination

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

Ethinylœstradiol

Absorption

L'éthinylœstradiol libéré par un anneau contenant étonogestrel / éthinylestradiol est rapidement absorbé par la muqueuse vaginale. Des concentrations sériques maximales d'environ 35 pg/ml sont atteintes 3 jours après la mise en place de l'anneau ; elles diminuent jusqu'à 19 pg/ml après 1 semaine, 18pg/ml après 2 semaines et 18 pg/ml après 3 semaines d'utilisation. L'exposition systémique mensuelle à l'éthinylestradiol ($AUC_{0-\infty}$) avec un anneau contenant étonogestrel / éthinylestradiol est 10,9 ng.h/ml. La biodisponibilité absolue est d'environ 56%, ce qui est comparable avec l'administration par voie orale. Les taux cervicaux et intra-utérins en éthinylestradiol ont été mesurés chez un petit nombre d'utilisatrices de l'anneau contenant étonogestrel / éthinylestradiol ou d'un COC contenant 0,150 mg d'étonogestrel et 0,020 mg d'éthinylestradiol. Les taux observés étaient comparables.

Distribution

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

Biotransformation

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

Élimination

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

POPULATION SPECIFIQUES

Population pédiatrique

La pharmacocinétique de l'anneau contenant étonogestrel / éthinylestradiol n'a pas été étudiée après la ménarche chez des adolescentes en bonne santé de moins de 18 ans.

Effet d'une dysfonction rénale

Aucune étude n'a été réalisée pour évaluer l'effet d'une dysfonction rénale sur la pharmacocinétique de l'anneau contenant étonogestrel / éthinylestradiol.

Effet d'une dysfonction hépatique

Aucune étude n'a été réalisée pour évaluer l'effet des maladies hépatiques sur la pharmacocinétique de l'anneau contenant étonogestrel / éthinylestradiol. Cependant, les hormones stéroïdes peuvent être mal métabolisées chez les femmes souffrant d'une dysfonction hépatique.

Groupes ethniques

Aucune étude formalisée n'a été réalisée pour étudier la pharmacocinétique de Myloop dans différents groupes ethniques.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les études habituelles de sécurité, de toxicologie pour des doses répétées, de génotoxicité, du potentiel carcinogénique et de toxicité sur la reproduction n'ont pas révélé de risques particuliers autres que ceux déjà connus pour la race humaine.

Evaluation du Risque Environnemental (ERE)

Des études d'évaluation du Risque Environnemental ont montré que le 17 α -éthinylestradiol et l'étonogestrel pouvaient présenter un risque pour les organismes vivant dans les eaux de surface (voir rubrique 6.6).

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

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

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

36 mois.

6.4 Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation concernant la température.
A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Sachet contenant un seul Myloop. Le sachet consiste en une feuille d'aluminium, revêtue d'une couche intérieure de polyéthylène de basse densité linéaire (PEBDL) et d'une couche extérieure de téréphtalate de polyéthylène (PET) et se referme. Le sachet est conditionné dans une boîte en carton imprimé contenant une notice. Chaque boîte contient 1, 3 ou 6 anneaux.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Voir rubrique 4.2.

Myloop doit être inséré avant la date de péremption. Après retrait du vagin, Myloop doit être replacé dans le sachet. Myloop doit être éliminé avec les déchets ménagers normaux de façon à éviter un contact accidentel avec d'autres personnes. Ce médicament peut présenter un risque pour l'environnement (voir le paragraphe 5.3). Myloop ne doit pas être jeté dans les toilettes. Les anneaux non utilisés (périmés) doivent être éliminés conformément à la réglementation locale.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Ceres Pharma SA
Kortrijksesteenweg 1091 bus B
B-9051 Sint-Denijs-Westrem

8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE546800

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION / DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 14/10/2019

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

07/2023