

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Etonogestrel/ Ethinylestradiol Laboratorios Leon Farma 0,120 mg/0,015 mg par 24 heures, système de diffusion vaginal

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque anneau vaginal contient 2,60 mg d'éthinylestradiol et 8,25 mg d'étonogestrel.

Chaque anneau libère en moyenne 15 microgrammes d'éthinylestradiol et 120 microgrammes d'étonogestrel 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.

LadyRing est un anneau souple, transparent, incolore à pratiquement incolore, avec un diamètre externe de 54 mm et un diamètre de section transversale de 4 mm.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Contraception.

Etonogestrel/ Ethinylestradiol Laboratorios Leon Farma est destiné aux femmes en âge de procréer. La sécurité et l'efficacité ont été établies chez des femmes âgées de 18 à 40 ans.

La décision de prescrire Etonogestrel/ Ethinylestradiol Laboratorios Leon Farma 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 Etonogestrel/ Ethinylestradiol Laboratorios Leon Farma en comparaison aux autres CHC (Contraceptifs Hormonaux Combinés) (voir rubriques 4.3 et 4.4).

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Afin d'atteindre une efficacité contraceptive optimale, Etonogestrel/ Ethinylestradiol Laboratorios Leon Farma doit être utilisé comme indiqué (voir rubriques « COMMENT UTILISER ETONOGESTREL/ ETHINYLESTRADIOL LABORATORIOS LEON FARMA » et « COMMENT DEBUTER ETONOGESTREL/ ETHINYLESTRADIOL LABORATORIOS LEON FARMA »).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Etonogestrel/ Ethinylestradiol Laboratorios Leon Farma n'ont pas été étudiées chez les adolescentes de moins de 18 ans.

Mode d'administration

COMMENT UTILISER ETONOGESTREL/ ETHINYLESTRADIOL LABORATORIOS LEON FARMA

La femme elle-même peut insérer Etonogestrel/ Ethinylestradiol Laboratorios Leon Farma dans le vagin. Le médecin devra expliquer à la femme comment insérer et retirer Etonogestrel/ Ethinylestradiol Laboratorios Leon Farma. Pour l'insertion, la femme devra choisir la position qui est la plus confortable pour elle, par exemple debout avec une jambe relevée, accroupie ou couchée.

Etonogestrel/ Ethinylestradiol Laboratorios Leon Farma doit être pincé et inséré dans le vagin jusqu'à ce qu'aucune gêne ne soit perçue.

La position exacte de Etonogestrel/ Ethinylestradiol Laboratorios Leon Farma dans le vagin n'est pas critique pour l'efficacité contraceptive de l'anneau (voir Figures 1 à 4).

Une fois inséré (voir « COMMENT DEBUTER ETONOGESTREL/ ETHINYLESTRADIOL LABORATORIOS LEON FARMA »), Etonogestrel/ Ethinylestradiol Laboratorios Leon Farma est laissé dans le vagin sans interruption pendant 3 semaines. Informez les femmes de régulièrement vérifier la présence de Etonogestrel/ Ethinylestradiol Laboratorios Leon Farma dans le vagin (par exemple, avant et après les rapports sexuels). Si Etonogestrel/ Ethinylestradiol Laboratorios Leon Farma est expulsé accidentellement, la femme doit suivre les instructions de la rubrique 4.2 « Que faire si l'anneau est temporairement resté hors du vagin » (pour plus d'informations voir aussi la rubrique 4.4 « Expulsions »). Etonogestrel/ Ethinylestradiol Laboratorios Leon Farma doit être retiré après 3 semaines d'utilisation, le même jour de la semaine que celui où l'anneau a été inséré. Après un intervalle d'une semaine sans anneau, un nouvel anneau est inséré (par exemple, si Etonogestrel/ Ethinylestradiol Laboratorios Leon Farma a été inséré un mercredi vers 22 heures, l'anneau doit être retiré également le mercredi vers 22 heures, 3 semaines plus tard. Le mercredi suivant, un nouvel anneau doit être inséré). Etonogestrel/ Ethinylestradiol Laboratorios Leon Farma peut être retiré en passant l'index sous l'anneau ou en le saisissant entre l'index et le majeur (voir figure 5). L'anneau utilisé doit être remis dans son sachet (tenu hors de la portée des enfants et des animaux de compagnie) et être jeté comme décrit à la rubrique 6.6.

L'hémorragie de privation débute habituellement 2 à 3 jours après le retrait de Etonogestrel/ Ethinylestradiol Laboratorios Leon Farma et peut ne pas être complètement terminée avant l'insertion de l'anneau suivant.

Utilisation avec d'autres méthodes barrières féminines vaginales :

Etonogestrel/ Ethinylestradiol Laboratorios Leon Farma 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 Etonogestrel/ Ethinylestradiol Laboratorios Leon Farma.



Figure 1

Sortez Etonogestrel/ Ethinylestradiol Laboratorios Leon Farma du sachet



Figure 2
Pincez l'anneau

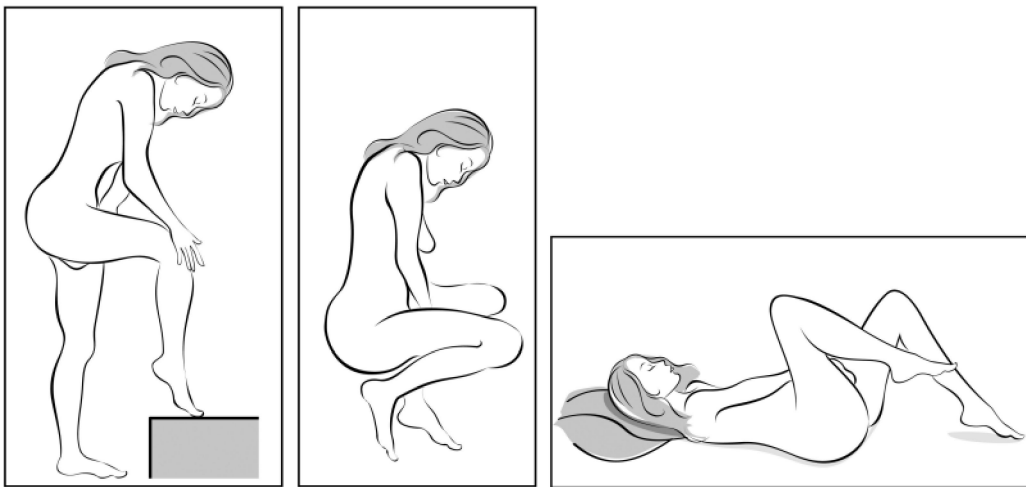


Figure 3
Choisissez une position confortable pour insérer l'anneau

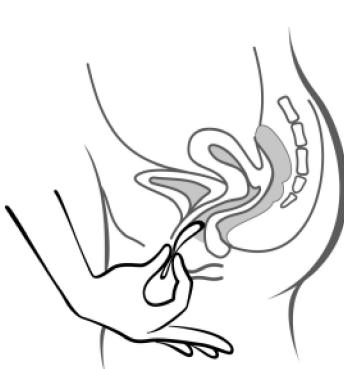


Figure 4A



Figure 4B



Figure 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

Etonogestrel/ Ethinylestradiol Laboratorios Leon Farma peut être retiré en passant l'index sous l'anneau ou en le saisissant entre l'index et le majeur.

COMMENT DEBUTER ETONOGESTREL/ ETHINYLESTRADIOL LABORATORIOS LEON FARMA

Pas d'utilisation d'une contraception hormonale au cours du cycle précédent :

Etonogestrel/ Ethinylestradiol Laboratorios Leon Farma doit être inséré le premier jour du cycle naturel de la femme (c'est-à-dire le premier jour de ses menstruations). Il est possible de débiter aux jours 2 à 5, mais pendant le premier cycle, il est recommandé d'utiliser une méthode de contraception complémentaire de type barrière pendant les 7 premiers jours d'utilisation de Etonogestrel/ Ethinylestradiol Laboratorios Leon Farma

Relais d'un contraceptif hormonal combiné :

La femme doit insérer Etonogestrel/ Ethinylestradiol Laboratorios Leon Farma au plus tard le jour suivant l'intervalle habituel sans comprimé ou sans dispositif transdermique, ou après le dernier comprimé placebo du contraceptif hormonal combiné précédent.

Si la femme a utilisé sa méthode précédente avec régularité et correctement et si une grossesse peut être raisonnablement écartée, le relais de son contraceptif hormonal combiné précédent peut être effectué 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 uniquement progestatif< (mini-pilule, implant ou injectable) ou d'un système intra-utérin libérant un progestatif (SIU) :

La femme peut commencer n'importe quel jour en relais d'une mini-pilule (d'un implant, ou d'un SIU, le jour de leur retrait, d'un injectable, le jour prévu pour l'injection suivante) mais doit, dans tous ces cas, utiliser une méthode contraceptive complémentaire de type barrière pendant les 7 premiers jours d'utilisation de Etonogestrel/ Ethinylestradiol Laboratorios Leon Farma.

Après un avortement du premier trimestre :

La femme peut commencer immédiatement. Dans ce cas, elle ne doit pas prendre de mesures contraceptives supplémentaires. Si un changement immédiat n'est pas souhaitable, la femme devra respecter l'avis de « Pas d'utilisation d'une contraception hormonale au cours du cycle précédent ». Pendant ce temps, il faut lui conseiller d'utiliser une autre méthode contraceptive.

Après un accouchement ou un avortement du second trimestre :

Pour les femmes qui allaitent, voir rubrique 4.6.

Il sera conseillé aux femmes de commencer au cours de la quatrième semaine après l'accouchement ou l'avortement du second trimestre. Si l'utilisation est plus tardive, il sera recommandé à la femme d'utiliser une méthode contraceptive complémentaire de type barrière pendant les 7 premiers jours d'utilisation de Etonogestrel/ Ethinylestradiol Laboratorios Leon Farma. Cependant, si des rapports sexuels ont déjà eu lieu, toute grossesse devra être exclue ou la femme devra attendre la survenue de ses premières règles normales avant de commencer à utiliser Etonogestrel/ Ethinylestradiol Laboratorios Leon Farma.

ÉCARTS PAR RAPPORT AU SCHEMA D'UTILISATION RECOMMANDE

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

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

La femme doit insérer un nouvel anneau dès qu'elle y pense. Une méthode contraceptive de type barrière, comme le préservatif masculin doit être utilisée pendant les 7 jours suivants. Si des rapports sexuels ont eu lieu pendant l'intervalle sans anneau, la possibilité d'une grossesse devra être envisagée. Plus l'intervalle sans anneau est long, plus le risque de grossesse est élevé.

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

Etonogestrel/ Ethinylestradiol Laboratorios Leon Farma doit rester dans le vagin pendant une période continue de 3 semaines. Si l'anneau est accidentellement expulsé, il doit être rincé à l'eau froide ou tiède (mais pas chaude) et être réinséré immédiatement.

Si Etonogestrel/ Ethinylestradiol Laboratorios Leon Farma est resté hors du vagin **moins de 3 heures**, l'efficacité contraceptive n'est pas réduite. La femme doit réinsérer l'anneau dès que possible, mais au plus tard dans les 3 heures.

Si Etonogestrel/ Ethinylestradiol Laboratorios Leon Farma est resté hors du vagin ou est suspecté être resté hors du vagin **plus de 3 heures pendant la 1ère ou 2ème semaine d'utilisation**, l'efficacité contraceptive peut être réduite. La femme doit réinsérer l'anneau dès qu'elle s'en souvient. Une méthode contraceptive de type barrière comme le préservatif devra être utilisée jusqu'à ce qu'Etonogestrel/ Ethinylestradiol Laboratorios Leon Farma ait été dans le vagin en continu pendant 7 jours. Plus le temps où Etonogestrel/ Ethinylestradiol Laboratorios Leon Farma est resté hors du vagin est long et proche de l'intervalle habituel sans anneau, plus le risque d'une grossesse est élevé.

Si Etonogestrel/ Ethinylestradiol Laboratorios Leon Farma est resté hors du vagin ou est suspecté être resté hors du vagin **plus de 3 heures pendant la 3ème semaine de la période d'utilisation de trois semaines**, l'efficacité contraceptive peut être réduite. La femme doit jeter cet anneau et l'une des 2 options suivantes devra être choisie :

- 1) Insérer un nouvel anneau immédiatement.

Remarque : L'insertion d'un nouvel anneau débutera la période suivante de 3 semaines d'utilisation. La femme peut ne pas avoir d'hémorragie de privation correspondant à son précédent cycle. Cependant une hémorragie de rupture ou des spottings peuvent survenir.

- 2) Attendre la survenue de l'hémorragie de privation et insérer un nouvel anneau au plus tard dans les 7 jours (7x24 heures) suivant le retrait ou l'expulsion de l'anneau précédent.

Remarque : Cette option ne devra être choisie que si l'anneau a été utilisé de façon continue pendant les 7 jours précédents.

Si Etonogestrel/ Ethinylestradiol Laboratorios Leon Farma est resté hors du vagin pendant une durée inconnue, la possibilité d'une grossesse devrait être envisagée. Un test de grossesse doit être effectué avant d'insérer un nouvel anneau.

• Que faire en cas d'une utilisation prolongée de l'anneau

Bien que ce ne soit pas le schéma recommandé, tant que la durée d'utilisation de Etonogestrel/ Ethinylestradiol Laboratorios Leon Farma n'exécède pas un **maximum de 4 semaines**, l'efficacité contraceptive est toujours adéquate. La femme peut respecter l'intervalle d'une semaine sans anneau et insérer ensuite un nouvel anneau. Si Etonogestrel/ Ethinylestradiol Laboratorios Leon Farma a été laissé en place **plus de 4 semaines**, l'efficacité contraceptive peut être réduite et une grossesse doit être exclue avant la mise en place d'un nouvel anneau.

Si la femme n'a pas respecté le schéma d'utilisation recommandé et n'a pas ensuite d'hémorragie de privation pendant l'intervalle sans anneau suivant, une grossesse doit être exclue avant insertion d'un nouvel Etonogestrel/ Ethinylestradiol Laboratorios Leon Farma .

COMMENT DECALER LES REGLES OU RETARDER LES REGLES

Si dans des cas exceptionnels, les règles nécessitent d'être **retardées**, la femme peut insérer un nouvel anneau sans respecter l'intervalle sans anneau. L'anneau suivant peut-être utilisé pendant à nouveau 3 semaines. La femme peut avoir une hémorragie de rupture ou des spotting. L'utilisation normale de Etonogestrel/ Ethinylestradiol Laboratorios Leon Farma est ensuite reprise après l'intervalle sans anneau habituel d'une semaine.

Pour **décaler** la survenue des règles à un autre jour de la semaine que celui intervenant avec son schéma habituel, on peut conseiller à la femme de raccourcir l'intervalle sans anneau suivant du nombre de jours qu'elle souhaite. Plus l'intervalle sans anneau est court, plus le risque est élevé de ne pas avoir d'hémorragie de privation et de présenter une hémorragie de rupture et des spotting pendant l'utilisation de l'anneau suivant.

4.3 Contre-indications

Les contraceptifs hormonaux combinés (CHC) ne doivent pas être utilisés dans les situations suivantes.

Si l'une des situations apparaît pour la première fois pendant l'utilisation de Etonogestrel/ Ethinylestradiol Laboratorios Leon Farma , il doit être immédiatement retiré.

- Présence ou risque de thrombo-embolie veineuse (TEV)
 - o Thrombo-embolie veineuse – présence de TEV (patient traité par des anticoagulants) ou antécédents de TEV (p. ex. thrombose veineuse profonde [TVP] ou embolie pulmonaire [EP])
 - o Prédilection 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
 - o Intervention chirurgicale majeure avec immobilisation prolongée (voir rubrique 4.4)
 - o 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)
 - o Thrombo-embolie artérielle – présence ou antécédents de thrombo-embolie artérielle (p. ex. infarctus du myocarde [IM]) ou de prodromes (p. ex. angine de poitrine)
 - o Affection cérébrovasculaire – présence ou antécédents d'accident vasculaire cérébral (AVC) ou de prodromes (p. ex. accident ischémique transitoire [AIT])
 - o Prédilection connue, héréditaire ou acquise, à la thrombo-embolie artérielle, telle qu'une hyperhomocystéinémie ou la présence d'anticorps anti-phospholipides (anticorps anti-cardiolipine, anticoagulant lupique)
 - o Antécédents de migraine avec signes neurologiques focaux
 - o 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
 - dyslipoprotéïnémie sévère
 - o Pancréatite ou antécédent de pancréatite surtout si associé à une hypertriglycéridémie sévère
 - o Présence ou antécédents d'affections hépatiques sévères jusqu'à normalisation des paramètres de la fonction hépatique
 - o Présence ou antécédents de tumeurs hépatiques (bénignes ou malignes)
 - o Diagnostic ou suspicion d'affections malignes des organes génitaux ou des seins, si dépendantes des hormones sexuelles
 - o Hémorragies vaginales non diagnostiquées
 - o Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Etonogestrel/ Ethinylestradiol Laboratorios Leon Farma est contre-indiqué en administration concomitante avec les médicaments contenant de l'association ombitasvir/ paritaprèvir/ritonavir et le dasabuvir, ou médicaments contenant glécaprèvir/pibéntasvir ou sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprèvir (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 Etonogestrel/ Ethinylestradiol Laboratorios Leon Farma 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 Etonogestrel/ Ethinylestradiol Laboratorios Leon Farma doit être discutée entre la 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 CHC, tels qu'Etonogestrel/ Ethinylestradiol Laboratorios Leon Farma, peut être jusqu'à deux fois plus élevé. La décision d'utiliser tout autre CHC 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 Etonogestrel/ Ethinylestradiol Laboratorios Leon Farma, 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).

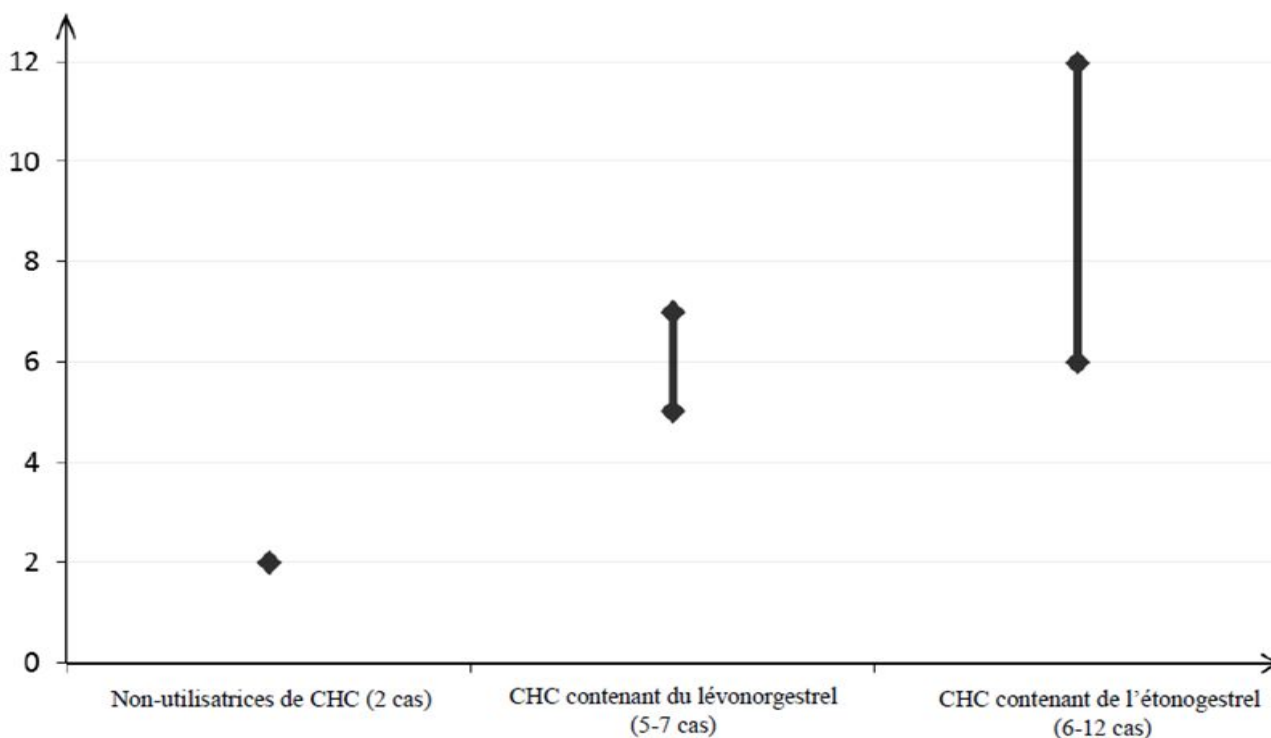
• On estime que sur 10 000 femmes qui utilisent un CHC faiblement dosé (< 50 µg d'éthinylestradiol) contenant du lévonorgestrel, environ 6¹ développeront une TEV sur une période d'un an. Des résultats contradictoires ont été obtenus concernant le risque de TEV associé à un anneau contenant de l'étonogestrel/éthinylestradiol 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 un anneau contenant de l'étonogestrel/éthinylestradiol.

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

- Dans les deux cas, le nombre de TEV par année est inférieur à celui attendu pendant la grossesse ou en période 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

Nombre de cas
de TEV



- 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 ci-dessous).

Etonogestrel/ Ethinylestradiol Laboratorios Leon Farma 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 majeure, 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 Etonogestrel/ Ethinylestradiol Laboratorios Leon Farma 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.
Âge	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 puerpérale, 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 femmes 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 (infections respiratoires, p. ex.).

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, 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).

Etonogestrel/ Ethinylestradiol Laboratorios Leon Farma 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
Âge	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 femme 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 événements indésirables vasculaires	Diabète, hyperhomocystéinémie, valvulopathie cardiaque et fibrillation auriculaire, dyslipoprotéinémie et lupus érythémateux disséminé.

Symptômes de TEA

Les femmes 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 d'une 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 extrêmes ;
 - battements cardiaques rapides ou irréguliers.
- En cas de TEV ou TEA suspectée ou confirmée, l'utilisation des CHC doit être interrompue. Une méthode de contraception adéquate doit être initiée en raison de la tératogénicité des traitements anti-coagulants (coumarines).

2. Tumeurs

- Des études épidémiologiques rapportent que l'utilisation à long terme de contraceptifs oraux est un facteur de risque de développement du cancer du col de l'utérus chez les femmes infectées par le virus du papillome humain (HPV). Cependant il persiste une incertitude pour savoir dans quelle mesure il y a influence de facteurs confondants (par exemple des différences dans le nombre de partenaires sexuels ou l'utilisation de méthodes contraceptives barrières). Aucune donnée épidémiologique sur le risque de cancer du col de l'utérus chez les utilisatrices de Etonogestrel/ Ethinylestradiol Laboratorios Leon Farma n'est disponible (voir rubrique « CONSULTATION/EXAMEN MEDICAL »).

- Une méta-analyse portant sur 54 études épidémiologiques a rapporté qu'il existe un risque relatif légèrement plus élevé (RR = 1,24) de diagnostiquer un cancer du sein chez les femmes utilisant régulièrement des COC. L'augmentation de ce risque disparaît progressivement dans les 10 ans qui suivent l'arrêt de l'utilisation de COC. Comme le cancer du sein est rare chez les femmes de moins de 40 ans, le nombre supplémentaire de cancer du sein diagnostiqué chez les utilisatrices récentes et régulières de COC est faible par rapport au risque global de cancer du sein. Les cancers du sein diagnostiqués chez les utilisatrices au long cours tendent à être

à un stade moins avancé que ceux des patientes n'ayant jamais utilisé de COC. L'augmentation du risque observé chez les utilisatrices de COC peut être liée à un diagnostic plus précoce du cancer du sein, aux effets biologiques des COC ou à l'association des deux.

- Dans de rares cas, des tumeurs hépatiques bénignes et plus rarement encore, des tumeurs hépatiques malignes ont été rapportées chez des utilisatrices de COC. Dans des cas isolés, ces tumeurs ont entraîné des hémorragies intra-abdominales menaçant le pronostic vital. Par conséquent, une tumeur hépatique devrait être envisagée dans le diagnostic différentiel en cas de sévère douleur épigastrique, d'hépatomégalie ou de signes d'une hémorragie intra-abdominale chez des femmes utilisant Etonogestrel/ Ethinylestradiol Laboratorios Leon Farma.

3. Autres affections

- Les femmes ayant une hypertriglycémie ou des antécédents familiaux peuvent présenter un risque plus élevé de pancréatite lorsqu'elles utilisent des contraceptifs hormonaux.

- Bien que de légères augmentations de la tension artérielle aient été rapportées chez de nombreuses femmes utilisant des contraceptifs hormonaux, les augmentations cliniquement significatives sont rares. L'existence d'une relation certaine de cause à effet entre l'utilisation d'un contraceptif hormonal et une hypertension clinique n'a pas été établie. Néanmoins, si une hypertension artérielle prolongée cliniquement significative survient pendant l'utilisation de Etonogestrel/ Ethinylestradiol Laboratorios Leon Farma, la prudence impose alors au médecin de suspendre l'utilisation de l'anneau et de traiter l'hypertension. Quand cela s'avère approprié, l'utilisation de Etonogestrel/ Ethinylestradiol Laboratorios Leon Farma peut être reprise si des valeurs normales de tension artérielle sont obtenues sous traitement antihypertenseur.

- Les affections suivantes sont apparues ou se sont aggravées en cas de grossesse ou d'utilisation de contraceptifs hormonaux, mais leur imputabilité n'est pas certaine : ictère et/ou prurit en relation avec une cholestase, lithiase biliaire, porphyrie, lupus érythémateux disséminé, syndrome hémolytique et urémique, chorée de Sydenham, herpès gravidique, perte de l'audition liée à une otosclérose,

- Les oestrogènes exogènes peuvent induire ou exacerber les symptômes d'un angio-œdème héréditaire ou acquis.

- Des troubles aigus ou chroniques de la fonction hépatique peuvent nécessiter l'arrêt de l'utilisation de Etonogestrel/ Ethinylestradiol Laboratorios Leon Farma jusqu'à la normalisation des paramètres de la fonction hépatique. La réapparition d'un ictère cholestatique et/ou d'un prurit lié à une cholestase après une première apparition au cours d'une grossesse ou lors d'une utilisation antérieure de stéroïdes sexuels, impose l'arrêt de l'utilisation de l'anneau.

- Bien que les estrogènes et les progestatifs puissent exercer un effet sur la résistance périphérique à l'insuline et la tolérance au glucose, rien ne prouve qu'il soit nécessaire de modifier le schéma thérapeutique des diabétiques utilisant une contraception hormonale. Les femmes diabétiques doivent néanmoins être attentivement suivies pendant l'utilisation de Etonogestrel/ Ethinylestradiol Laboratorios Leon Farma, notamment pendant les premiers mois d'utilisation.

- Une apparition ou aggravation de la maladie de Crohn et de la rectocolite hémorragique a été rapportée avec l'utilisation de contraceptifs hormonaux, mais la preuve d'un lien avec leur utilisation n'est pas concluante.

- Un chloasma peut occasionnellement survenir, notamment chez les femmes ayant des antécédents de chloasma gravidique. Les femmes ayant des prédispositions au chloasma doivent éviter de s'exposer au soleil ou rayons ultraviolets pendant l'utilisation de Etonogestrel/ Ethinylestradiol Laboratorios Leon Farma.

- Si une femme présente l'une des affections suivantes, elle peut ne pas parvenir à insérer correctement Etonogestrel/ Ethinylestradiol Laboratorios Leon Farma ou perdre l'anneau : prolapsus du col utérin, cystocèle et/ou rectocèle, constipation sévère ou chronique.

Très rarement, il a été rapporté qu'Etonogestrel/ Ethinylestradiol Laboratorios Leon Farma pouvait être inséré par inadvertance dans l'urètre et arriver dans la vessie. Ainsi un mauvais positionnement doit être considéré dans un diagnostic différentiel devant des symptômes de cystite.

- Pendant l'utilisation de Etonogestrel/ Ethinylestradiol Laboratorios Leon Farma, des femmes peuvent occasionnellement présenter une vaginite. Il n'existe aucun élément indiquant que l'efficacité de Etonogestrel/ Ethinylestradiol Laboratorios Leon Farma est affectée par le traitement de la vaginite ou que l'utilisation de Etonogestrel/ Ethinylestradiol Laboratorios Leon Farma affecte le traitement de la vaginite (voir rubrique 4.5).

- Très rarement, il a été rapporté que l'anneau a pu adhérer à la paroi du vagin, nécessitant l'intervention d'un médecin pour le retrait. Dans certains cas, lorsque le tissu s'était développé autour l'anneau, le retrait a été réalisé en coupant l'anneau sans toutefois inciser le tissu vaginal.

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.

CONSULTATION/EXAMEN MEDICAL

Avant l'instauration ou la reprise d'un traitement par Etonogestrel/ Ethinylestradiol Laboratorios Leon Farma, 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 Etonogestrel/ Ethinylestradiol Laboratorios Leon Farma 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 L'EFFICACITE

L'efficacité de Etonogestrel/ Ethinylestradiol Laboratorios Leon Farma peut être réduite en cas de mauvaise observance (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 CONTROLE DU CYCLE

Des saignements irréguliers (spottings ou hémorragies de rupture) peuvent survenir pendant l'utilisation de Etonogestrel/ Ethinylestradiol Laboratorios Leon Farma, Si des saignements irréguliers surviennent alors que les cycles antérieurs étaient réguliers et qu'Etonogestrel/ Ethinylestradiol Laboratorios Leon Farma a été utilisé

selon le schéma recommandé, des causes non-hormonales seront à considérer et des mesures diagnostiques appropriées devront être prises pour exclure une affection maligne ou une grossesse. Elles peuvent inclure un curetage.

Chez certaines femmes, l'hémorragie de privation peut ne pas survenir pendant l'intervalle sans anneau. Si Etonogestrel/ Ethinylestradiol Laboratorios Leon Farma a été utilisé conformément aux instructions décrites rubrique 4.2, il est peu probable que la femme soit enceinte. Néanmoins, si Etonogestrel/ Ethinylestradiol Laboratorios Leon Farma n'a pas été utilisé conformément à ces instructions avant la première absence de règles ou si les règles sont absentes deux fois de suite, une grossesse doit être exclue avant de poursuivre l'utilisation de Etonogestrel/ Ethinylestradiol Laboratorios Leon Farma.

EXPOSITION MASCULINE A L'ETHINYLESTRADIOL ET A L'ETONOGESTREL

L'importance et l'effet 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 étudiés.

RUPTURES D'ANNEAUX

On a rapporté une rupture de Etonogestrel/ Ethinylestradiol Laboratorios Leon Farma durant l'utilisation (voir rubrique 4.5) Une lésion vaginale associée à une rupture de l'anneau a été rapportée. Il est conseillé à la femme de retirer l'anneau rompu et de réinsérer un nouvel anneau dès que possible et d'utiliser une méthode contraceptive barrière complémentaire, comme le préservatif masculin, doit être utilisée pendant les 7 jours suivants. L'éventualité d'une grossesse doit être envisagée et la femme doit contacter son médecin.

EXPULSION

Des expulsions de Etonogestrel/ Ethinylestradiol Laboratorios Leon Farma ont été rapportées, par exemple quand l'anneau n'a pas été correctement mis en place, lors du retrait d'un tampon, pendant les rapports sexuels, ou en cas de constipation sévère ou chronique. Une expulsion prolongée peut entraîner un échec contraceptif et/ou une hémorragie de rupture. Ainsi pour assurer l'efficacité, il faut conseiller à la femme de vérifier régulièrement la présence de Etonogestrel/ Ethinylestradiol Laboratorios Leon Farma (par exemple, avant et après les rapports sexuels).

Si Etonogestrel/ Ethinylestradiol Laboratorios Leon Farma est accidentellement expulsé et est resté hors du vagin **moins de 3 heures**, l'efficacité contraceptive n'est pas réduite. La femme doit rincer l'anneau à l'eau froide ou tiède (mais pas chaude) et le réinsérer dès que possible, mais au plus tard dans les 3 heures.

Si Etonogestrel/ Ethinylestradiol Laboratorios Leon Farma est resté hors du vagin ou suspecté être resté hors du vagin **plus de 3 heures**, l'efficacité contraceptive peut être réduite. Dans ce cas, les instructions de la rubrique 4.2 « Que faire si l'anneau est temporairement resté hors du vagin » doivent être suivies.

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

INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MEDICAMENTS

Note : Les informations concernant les médicaments prescrits en association doivent être consultées afin d'identifier les interactions éventuelles.

Effets d'autres médicaments sur Etonogestrel/ Ethinylestradiol Laboratorios Leon Farma

Des interactions peuvent se produire avec les médicaments et les produits à base de plantes inducteurs des enzymes microsomiales, ce qui peut conduire à une augmentation de la clairance des hormones sexuelles et peut donner lieu à des hémorragies intercurrentes et/ou à un échec contraceptif.

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 femmes traitées par des médicaments inducteurs enzymatiques ou produits à base de plantes, doivent temporairement utiliser une méthode contraceptive barrière ou une autre méthode de contraception en plus de Etonogestrel/ Ethinylestradiol Laboratorios Leon Farma. Note : Etonogestrel/ Ethinylestradiol Laboratorios Leon Farma 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 femmes sous traitement à long terme par des substances actives inductrices des enzymes hépatiques, une autre méthode contraceptive fiable, non hormonale doit être recommandée.

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 inducteurs enzymatiques microsomaux, 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 Etonogestrel/ Ethinylestradiol Laboratorios Leon Farma. Ces produits incluent phénytoïne, phénobarbital, primidone, bosentan, carbamazépine, rifampicine, et potentiellement aussi l'oxcarbazépine, topiramate, felbamate, griséofulvine, 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 induisant 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 virus de l'hépatite C (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 (inhibiteurs enzymatiques)

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»)D'après les données pharmacocinétiques, il est peu probable que les antimycosiques administrés par voie vaginale ainsi que les spermicides affectent l'efficacité contraceptive et la sécurité d'emploi de Etonogestrel/ Ethinylestradiol Laboratorios Leon Farma.

Les contraceptifs hormonaux peuvent interférer avec le métabolisme d'autres médicaments. En conséquence, les concentrations plasmatiques et tissulaires peuvent augmenter (par ex. ciclosporine) ou diminuer (par 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 Etonogestrel/ Ethinylestradiol Laboratorios Leon Farma doivent changer de méthode de contraception (par exemple, contraceptif à base de progestatif seul ou méthodes non hormonales) avant de débiter un traitement avec ces associations de médicaments. Etonogestrel/ Ethinylestradiol Laboratorios Leon Farma peut être repris 2 semaines après la fin du traitement avec ces associations de médicaments.

TESTS DE LABORATOIRE

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

INTERACTIONS AVEC LES TAMPONS

Les données pharmacocinétiques montrent que l'utilisation de tampons n'a pas d'effet sur l'absorption systémique des hormones libérées par Etonogestrel/ Ethinylestradiol Laboratorios Leon Farma. Dans de rares cas, Etonogestrel/ Ethinylestradiol Laboratorios Leon Farma peut être expulsé lors du retrait du tampon (voir rubrique « Que faire si l'anneau est temporairement resté hors du vagin »).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Etonogestrel/ Ethinylestradiol Laboratorios Leon Farma n'est pas indiqué pendant la grossesse. Si une grossesse survient lors de l'utilisation de Etonogestrel/ Ethinylestradiol Laboratorios Leon Farma, l'anneau doit être retiré. De larges études épidémiologiques n'ont révélé ni une augmentation du risque d'anomalies congénitales chez les enfants nés de femmes ayant utilisé des COC avant la grossesse, ni d'effet tératogène lorsque des COC avaient été utilisés par mégarde au début de la grossesse.

Une étude clinique chez un nombre restreint de femmes a montré que malgré une administration intra-vaginale, les concentrations intra-utérines de stéroïdes contraceptifs avec un anneau contenant de l'étonogestrel/éthinylestradiol sont comparables aux concentrations observées chez les utilisatrices de COC (voir rubrique 5.2). L'expérience clinique des conséquences de grossesses exposées à un anneau contenant de l'étonogestrel/éthinylestradiol n'est pas connue.

L'augmentation du risque de TEV en période post-partum doit être prise en compte lors de la reprise de Etonogestrel/ Ethinylestradiol Laboratorios Leon Farma (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Allaitement

Les estrogènes peuvent influencer la lactation en diminuant la quantité du lait maternel et en modifiant sa composition. Par conséquent, l'utilisation de Etonogestrel/ Ethinylestradiol Laboratorios Leon Farma n'est pas recommandée chez les femmes qui allaitent. De faibles quantités de stéroïdes contraceptifs et/ou de leurs métabolites peuvent être excrétés dans le lait mais il n'y a pas de preuves d'un effet néfaste sur la santé du nourrisson.

Fertilité

Etonogestrel/ Ethinylestradiol Laboratorios Leon Farma est indiqué pour prévenir les grossesses. Si la femme veut arrêter Etonogestrel/ Ethinylestradiol Laboratorios Leon Farma 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.

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

Compte tenu du profil pharmacodynamique, Etonogestrel/ Ethinylestradiol Laboratorios Leon Farma n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans les études cliniques avec de l'étonogestrel/éthinyloestradiol ont été les céphalées, les infections vaginales et les pertes vaginales, chacun rapporté par 5 à 6% des femmes.

Description de certains effets indésirables particuliers

Une augmentation du risque d'événement thrombotique et thrombo-embolique 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 indésirables rapportés avec des anneaux contenant de l'étonogestrel/éthinyloestradiol dans les essais cliniques, les études observationnelles, ou depuis la commercialisation sont listés dans le tableau ci-dessous. Le terme MedDRA le plus approprié pour décrire un effet indésirable donné est listé.

Tous les effets indésirables sont listés par classes de systèmes d'organes et par fréquences ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ à $< 1/1000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classe de systèmes d'organes	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Fréquence indéterminée ¹
Infections et infestations	Infections vaginales	Cervicite, Cystite, Infection de l'appareil urinaire		
Affections du système immunitaire				Hypersensibilité notamment angioedème et anaphylaxie

				Exacerbation des symptômes de l'œdème de Quincke héréditaire et acquis
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Appétit augmenté		
Affections psychiatriques	Dépression, Diminution de la libido	Labilité émotionnelle Changement d'humeur, Sauts d'humeur		
Affections du système nerveux	Maux de tête, Migraine	Vertiges, Hypoesthésie		
Affections oculaires		Trouble visuel		
Affections vasculaires		Bouffées de chaleur	Thrombo-embolie veineuse, Thrombo-embolie artérielle	
Affections gastro-intestinales	Douleur abdominale, Nausées	Ballonnement abdominal, Diarrhée, Vomissements, Constipation		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Acné	Alopécie, Eczéma, Prurit, Rash Urticaire		Chloasma,
Affections musculo-squelettiques et du système conjonctif		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 féminin, Dysménorrhée, Douleur dans le bas ventre, Pertes vaginales	Aménorrhée, Inconfort mammaire, Augmentation mammaire, Masse mammaire, Polype cervical, Saignement coïtal,	Galactorrhée	Troubles du pénis

		Dyspareunie, Ectropion du col utérin, Mastose schlérokyستique Ménorrhagie, Métrorrhagie, Inconfort pelvien, Syndrome préménstruel, Spasme utérin, Sensation de brûlure vaginale, Odeur vaginale, Douleur vaginale, Inconfort vulvo- vaginale, Sécheresse vulvo- vaginale.		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Fatigue, Irritabilité, Malaise, Oedème, Sensation de corps étranger		Excroissance tissulaire au niveau de l'anneau vaginal
Investigations	Prise de poids	Pression sanguine augmentée		
Lésion, intoxications et complications liées aux procédures	Sentiment d'inconfort lié à l'anneau vaginal Expulsion de l'anneau vaginal	Complication due au dispositif contraceptif, Rupture du dispositif		Lésion vaginale associée à une rupture de l'anneau

¹ Liste des effets indésirables basée sur des notifications spontanées.

Des tumeurs hormono-dépendantes (p. ex. tumeurs hépatiques, cancer du sein) ont été rapportées lors de l'utilisation de contraceptifs hormonaux combinés. Pour plus d'informations, voir rubrique 4.4.

Une rupture de l'anneau a été rapportée lors de l'utilisation d' Etonogestrel/ Ethinylestradiol Laboratorios Leon Farma (voir rubriques 4.4 et 4.5).

Interactions

Des hémorragies de privation et/ou un échec de la contraception peuvent résulter d'interactions d'autres médicaments (inducteurs enzymatiques) avec des 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 le système national de déclaration : Agence fédérale des médicaments et

des produits de santé, www.afmps.be, Division Vigilance: Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be; e-mail: adr@fagg-afmps.be

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé

Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Aucun effet indésirable grave n'a été observé suite à un surdosage avec les contraceptifs hormonaux. Les symptômes qui peuvent survenir dans ce cas sont : nausées, vomissements et, chez les jeunes filles, légère hémorragie vaginale. Il n'y a pas d'antidotes et le traitement ultérieur doit être symptomatique.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Autres produits gynécologiques, contraceptifs intravaginaux, anneau pour usage vaginal contenant un progestatif et un estrogène, code ATC : G02BB01

Mécanisme d'action

Etonogestrel/ Ethinylestradiol Laboratorios Leon Farma 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 au niveau des organes cibles. L'éthinylestradiol est un estrogène largement utilisé dans les contraceptifs. L'effet contraceptif de l'anneau contenant de l'étonogestrel/éthinylestradiol repose sur divers mécanismes, le plus important est l'inhibition de l'ovulation.

Sécurité et efficacité clinique

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 semble être au moins comparable à l'efficacité connue des contraceptifs oraux combinés. Le tableau suivant montre les indices de Pearl (nombre de grossesses pour 100 années-femme d'utilisation) trouvés dans les études cliniques avec l'anneau contenant de l'étonogestrel/éthinylestradiol.

Méthode d'analyse	Indice de Pearl	IC 95%	Nombre 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 (0,05 mg d'éthinylestradiol), le risque de cancer de l'endomètre et des ovaires est diminué. Il reste à déterminer si cela s'applique aussi aux contraceptifs faiblement dosés comme l'anneau contenant de l'étonogestrel/éthinylestradiol.

PROFIL DES SAIGNEMENTS

Une vaste étude comparative avec un contraceptif oral contenant 150/30 µg de lévonorgestrel/ éthinylestradiol (n=512 vs n=518) évaluant le profil des saignements vaginaux sur 13 cycles a montré une faible incidence d'hémorragie de rupture et de spottings pour l'anneau contenant de l'étonogestrel/éthinylestradiol (2,0%-6,4%). De plus, des saignements vaginaux sont survenues exclusivement pendant l'intervalle sans anneau chez la plupart des utilisatrices (58,8%-72,8%).

EFFETS SUR LA DENSITE MINERALE OSSEUSE

Les effets de l'anneau contenant de l'étonogestrel/éthinylestradiol (n=76) sur la densité minérale osseuse (DMO) ont été étudiés en comparaison à un dispositif intra-utérin non hormonal (DIU) (n=31) chez les femmes sur une période de 2 ans. Aucun effet indésirable sur la masse osseuse n'a été observé.

POPULATION PEDIATRIQUE

La sécurité et l'efficacité de l'anneau contenant de l'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 l'anneau contenant de l'étonogestrel/éthinylestradiol est rapidement absorbé par la muqueuse vaginale. Des concentrations sériques maximales d'étonogestrel d'environ 1700 pg/ml sont atteintes environ une semaine après insertion. Les concentrations sériques montrent de légères fluctuations et diminuent lentement jusqu'à environ 1600 pg/ml après 1 semaine, 1500 pg/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 d'étonogestrel ont été mesurés chez un nombre restreint de femmes utilisant l'anneau contenant de l'étonogestrel/ éthinylestradiol ou un contraceptif oral contenant 0,150 mg de désogestrel et 0,020 mg d'éthinylestradiol. Les taux observés étaient comparables.

Distribution

L'étonogestrel est lié 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 du métabolisme des stéroïdes. La clairance sérique apparente est d'environ 3,5 l/heure. Aucune interaction directe n'a été constatée avec l'éthinylestradiol administré de manière concomitante.

Élimination

Les concentrations sériques d'étonogestrel diminuent en deux phases. La phase d'élimination terminale se caractérise par une demi-vie d'environ 29 heures. L'étonogestrel et ses métabolites sont éliminés par voie urinaire et par voie biliaire avec un ratio de 1,7:1. La demi-vie d'élimination des métabolites est d'environ 6 jours.

Ethinylestradiol

Absorption

L'éthinylestradiol libéré par l'anneau contenant de l'étonogestrel/éthinylestradiol est rapidement absorbé par la muqueuse vaginale. Des concentrations sériques maximales d'environ 35 pg/ml sont atteintes 3 jours après l'insertion et diminuent jusqu'à 19 pg/ml après 1 semaine, 18 pg/ml après 2 semaines et 18 pg/ml après 3 semaines d'utilisation. L'exposition systémique mensuelle à l'éthinylestradiol (AUC 0-∞) avec l'anneau contenant de l'étonogestrel/éthinylestradiol est 10,9 ng.h/ml. La biodisponibilité absolue est d'environ 56%, ce qui est comparable à l'administration de l'éthinylestradiol par voie orale. Les taux cervicaux et intra-utérins d'éthinylestradiol ont été mesurés chez un nombre restreint de femmes utilisant l'anneau contenant de l'étonogestrel/éthinylestradiol ou un contraceptif oral contenant 0,150 mg de désogestrel et 0,020 mg d'éthinylestradiol. Les taux observés étaient comparables.

Distribution

L'éthinylestradiol est fortement lié à l'albumine sérique, mais de manière non spécifique. Le volume de distribution apparent est d'environ 15 l/kg.

Biotransformation

L'éthinylestradiol est principalement métabolisé par hydroxylation aromatique mais il y a formation d'une grande variété de métabolites hydroxylés et méthylés. Ceux-ci sont présents sous forme de métabolites libres et sous forme sulfo- ou glucuronoconjugués. La clairance apparente est de 35 l/h environ.

Élimination

Les concentrations sériques d'éthinylestradiol diminuent en deux phases. La phase d'élimination terminale se caractérise par une variation individuelle importante de la demi-vie, aboutissant à une médiane de demi-vie d'environ 34 heures. L'éthinylestradiol, sous forme inchangée n'est pas éliminé ; les métabolites de l'éthinylestradiol sont éliminés par voie urinaire et par voie biliaire avec un ratio de 1,3:1. La demi-vie d'élimination des métabolites est d'environ 1,5 jours.

Populations spécifiques

Population pédiatrique

La pharmacocinétique de l'anneau contenant de l'étonogestrel/éthinylestradiol n'a pas été étudiée chez les adolescentes menstruées 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 de l'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 de l'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 dans les groupes ethniques.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques pour l'éthinylestradiol et l'étonogestrel issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogénèse et des fonctions de reproduction, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme autres que ceux déjà connus.

Evaluation du Risque Environnemental (ERE) :

Des études d'évaluation du Risque Environnemental ont montré que le 17 α -éthynylestradiol et l'étonogestrel peuvent 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 d'acétate de vinyle (28% d'acétate de vinyle)
Polyuréthane

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite 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 1 Etonogestrel/ Ethinylestradiol Laboratorios Leon Farma .

Le sachet est constitué de PET/Aluminium/PEBD.

Le sachet est étanche à la lumière et à l'humidité.

Le sachet est inclus dans une boîte avec la notice et des autocollants pour le calendrier de la femme pour l'aider à se rappeler quand insérer et retirer l'anneau.

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.

Etonogestrel/ Ethinylestradiol Laboratorios Leon Farma doit être inséré au moins un mois avant la date de péremption indiquée sur la boîte après EXP.

La date de péremption fait référence au dernier jour du mois.

Ce médicament peut présenter un risque pour l'environnement (voir rubrique 5.3).

Après retrait, Etonogestrel/ Ethinylestradiol Laboratorios Leon Farma doit être placé dans le sachet et correctement fermé. Le sachet fermé doit être jeté avec les ordures ménagères normales ou ramener dans votre pharmacie pour une destruction appropriée conformément à la réglementation locale.

Tout Etonogestrel/ Ethinylestradiol Laboratorios Leon Farma non utilisé (ou périmé) doit être éliminé conformément à la réglementation locale.

Etonogestrel/ Ethinylestradiol Laboratorios Leon Farma ne doit pas être jeté dans les toilettes ni placé dans des systèmes d'élimination des déchets liquides.

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

Laboratorios León Farma, S.A.
C/ La Vallina s/n.
Polígono Industrial Navatejera,
Villaquilambre, 24193,
León, Espagne

8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE533742

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

Date de première autorisation :

Date du dernier renouvellement : 17/02/2022

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE/ DATE D'APPROBATION DU TEXTE

Date de mise à jour du texte : 01/2025

Date d'approbation du texte : 05/2025