

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

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

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Ringafema contient 8,25 mg d'étonogestrel et 2,60 mg d'éthinylestradiol. L'anneau libère l'étonogestrel et l'éthinylestradiol à un taux moyen de 0,120 mg et 0,015 mg, respectivement, par 24 heures, sur une période de 3 semaines.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Système de diffusion vaginal.

Ringafema est un anneau souple, transparent, incolore à pratiquement incolore, d'un diamètre extérieur de 54 mm et d'une section de 4 mm.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Contraception.

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

La décision de prescrire Ringafema 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 Ringafema 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, Ringafema doit être utilisé selon les indications (voir « Comment utiliser Ringafema » et « Comment débiter l'utilisation de Ringafema »).

Population pédiatrique

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

Mode d'administration

COMMENT UTILISER RINGAFEMA

La femme peut elle-même insérer Ringafema dans son vagin. Le médecin doit apprendre à la femme comment introduire et retirer Ringafema. Pour l'insertion, la femme choisira une position qui est la plus confortable pour elle, p. ex. debout avec une jambe relevée, accroupie ou couchée. Ringafema doit être comprimé puis inséré dans le vagin jusqu'à ce qu'il ne cause plus de gêne. La position exacte de Ringafema dans le vagin n'est pas critique pour l'efficacité contraceptive de l'anneau (voir figures 1-4).

Une fois inséré (voir rubrique « Comment débiter l'utilisation de Ringafema »), Ringafema doit rester dans le vagin pendant 3 semaines sans interruption. Conseillez aux femmes de s'assurer régulièrement de la présence de Ringafema dans le vagin (p. ex. avant et après un rapport sexuel). Si Ringafema est accidentellement expulsé, la femme doit suivre les instructions données dans la rubrique 4.2 « Que faire si l'anneau est temporairement resté hors du vagin » (pour plus d'information, voir aussi rubrique 4.4 « Expulsion »). Ringafema doit être retiré après 3 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, un nouvel anneau doit être inséré (p. ex. si Ringafema 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). Ringafema peut être retiré en passant l'index sous l'anneau ou en le saisissant entre l'index et le majeur puis en le tirant (voir figure 5). L'anneau utilisé doit être remis dans le sachet (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 Ringafema 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

Ringafema 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 Ringafema.

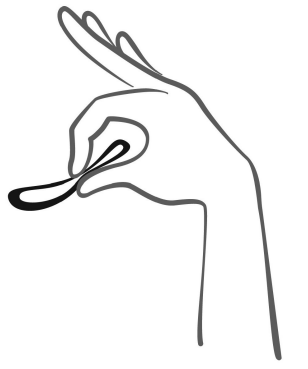
Comment insérer Ringafema

Figure 1



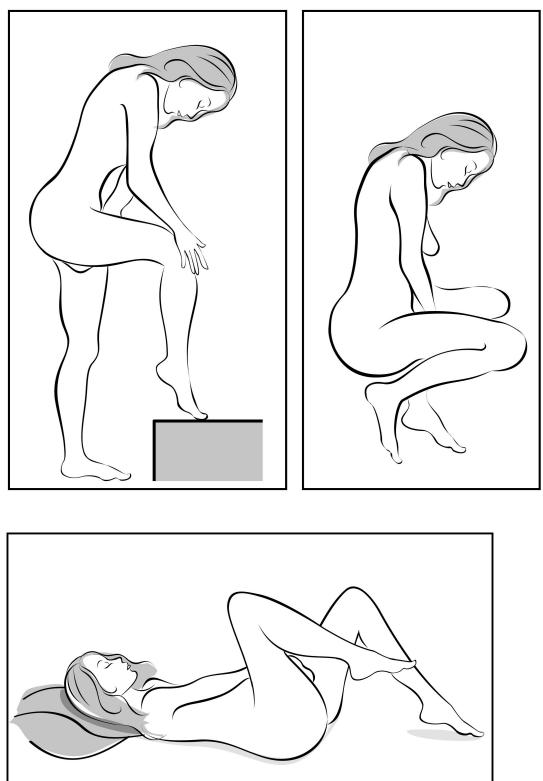
Sortez Ringafema du sachet

Figure 2



Comprimez l'anneau

Figure 3



Choisissez une position confortable pour insérer l'anneau

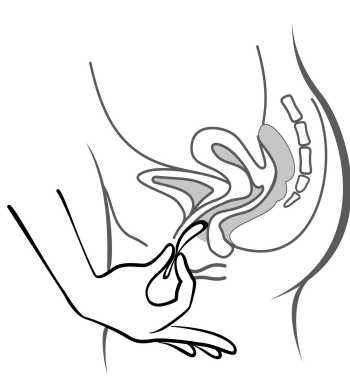


Figure 4A



Figure 4B

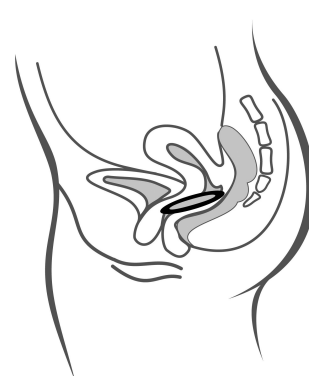


Figure 4C

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).

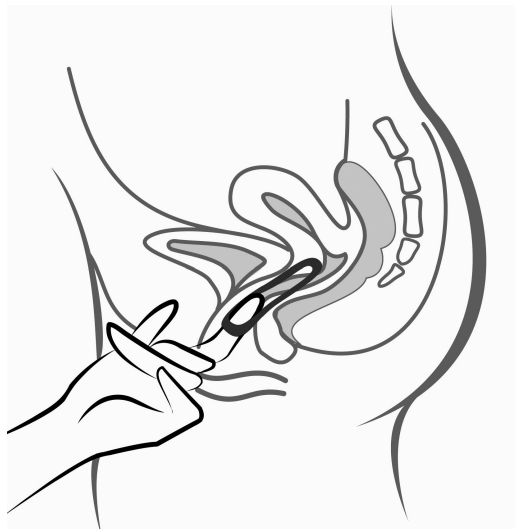


Figure 5 :

Ringafema peut être retiré en passant l'index sous l'anneau ou en le saisissant entre l'index et le majeur puis en le tirant.

COMMENT DÉBUTER L'UTILISATION DE RINGAFEMA

Pas de contraception hormonale au cours du cycle précédent :

Ringafema doit être mis en place le premier jour du cycle naturel (c.-à-d. le premier jour des règles). Il est également possible de débuter Ringafema entre le 2^e et le 5^e 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 Ringafema.

Relais d'un autre contraceptif hormonal combiné :

La femme doit insérer Ringafema 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 femme 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 Ringafema 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 (mini-pilule, implant ou injectable) ou d'un dispositif intra-utérin (DIU) délivrant un progestatif :

La femme peut passer de la mini-pilule à Ringafema à tout moment (d'un implant ou d'un DIU à Ringafema le jour du retrait, d'un injectable à Ringafema 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 Ringafema.

Après un avortement au cours du premier trimestre :

La femme peut débiter immédiatement. Dans ce cas, elle ne doit pas prendre de mesures contraceptives supplémentaires. Si une utilisation immédiate de Ringafema n'est pas souhaitable, la femme doit suivre l'avis donné sous « *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 :

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 l'avortement du deuxième trimestre. Si une femme commence plus tard, on doit lui conseiller d'utiliser en plus une méthode barrière pendant les 7 premiers jours d'utilisation de Ringafema. S'il y a déjà eu des rapports sexuels, une grossesse éventuelle doit d'abord être exclue avant que la femme ne commence à utiliser Ringafema ou bien il faut attendre les premières règles.

ÉCARTS PAR RAPPORT AU SCHÉMA D'UTILISATION RECOMMANDÉ

L'efficacité contraceptive et le contrôle du cycle peuvent être diminués 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 mettre en place un nouvel anneau dès qu'elle y pense. Une méthode barrière, comme un préservatif masculin, doit être utilisée en complément 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**

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

Si Ringafema est resté hors du vagin ou si l'on suppose qu'il est resté hors du vagin **plus de 3 heures pendant la 1^{re} ou 2^e semaine de la période d'utilisation** de 3 semaines, l'efficacité contraceptive peut être réduite. La femme 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 Ringafema ait été présent dans le vagin pendant 7 jours sans interruption. Plus l'anneau est resté longtemps hors du vagin et plus l'incident est intervenu à proximité de la période sans anneau, plus le risque de grossesse est élevé.

Si Ringafema est resté hors du vagin ou si l'on suppose qu'il est resté hors du vagin **plus de 3 heures pendant la 3^e semaine** de la période d'utilisation de 3 semaines, l'efficacité contraceptive de l'anneau peut être diminuée. La femme doit jeter l'anneau et suivre l'une des deux options suivantes :

- 1) Mettre en place un nouvel anneau immédiatement.

Remarque : La mise en place d'un nouvel anneau signifie le début de la période d'utilisation de 3 semaines suivante. La femme peut ne pas avoir d'hémorragie de privation correspondant à son précédent cycle. Cependant une hémorragie de rupture ou du spotting peuvent survenir.

- 2) Attendre l'hémorragie de privation et mettre en place un nouvel anneau endéans les 7 jours (7 x 24 heures) après le retrait de l'anneau précédent ou après son expulsion du vagin.

Remarque : Cette possibilité ne peut être choisie que si l'anneau a été utilisé sans interruption pendant les 7 jours précédents.

Si Ringafema 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 la durée d'utilisation de Ringafema n'excède pas un **maximum de 4 semaines**. La femme peut alors respecter un intervalle d'une semaine sans anneau, puis mettre en place un nouvel anneau. Si Ringafema 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 nouveau Ringafema.

Si la femme 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 Ringafema.

RETARDER LES RÈGLES OU LES DÉPLACER DE MANIÈRE PERMANENTE À UN AUTRE JOUR

Si, dans des cas exceptionnels, les règles doivent être **retardées**, la femme peut introduire un nouvel anneau sans respecter d'intervalle sans anneau. Le nouvel anneau peut être utilisé pendant à nouveau maximum 3 semaines. Des hémorragies de rupture ou du spotting peuvent survenir. L'utilisation de Ringafema 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 femme 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 Ringafema, l'anneau doit être immédiatement retiré.

- Présence ou risque de thrombo-embolie veineuse (TEV)
 - Thrombo-embolie veineuse – présence de TEV (patiente sous 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 anti-phospholipides (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 antécédent de pancréatite en cas d'association à une hypertriglycéridémie 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.

Ringafema est contre-indiqué en administration concomitante avec des médicaments contenant l'association ombitasvir/paritaprèvir/ritonavir, et le dasabuvir, ou médicaments contenant glécaprèvir/pibrentasvir 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 Ringafema doit être discutée avec elle.

En cas d'aggravation ou de survenue de l'un de ces troubles ou facteurs de risque, la femme doit être invitée à contacter son médecin afin de déterminer la nécessité d'interrompre l'utilisation de Ringafema.

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 que Ringafema, 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 Ringafema, 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 un anneau contenant de l'étonogestrel/éthinyloestradiol 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 l'association étonogestrel/éthinyloestradiol.

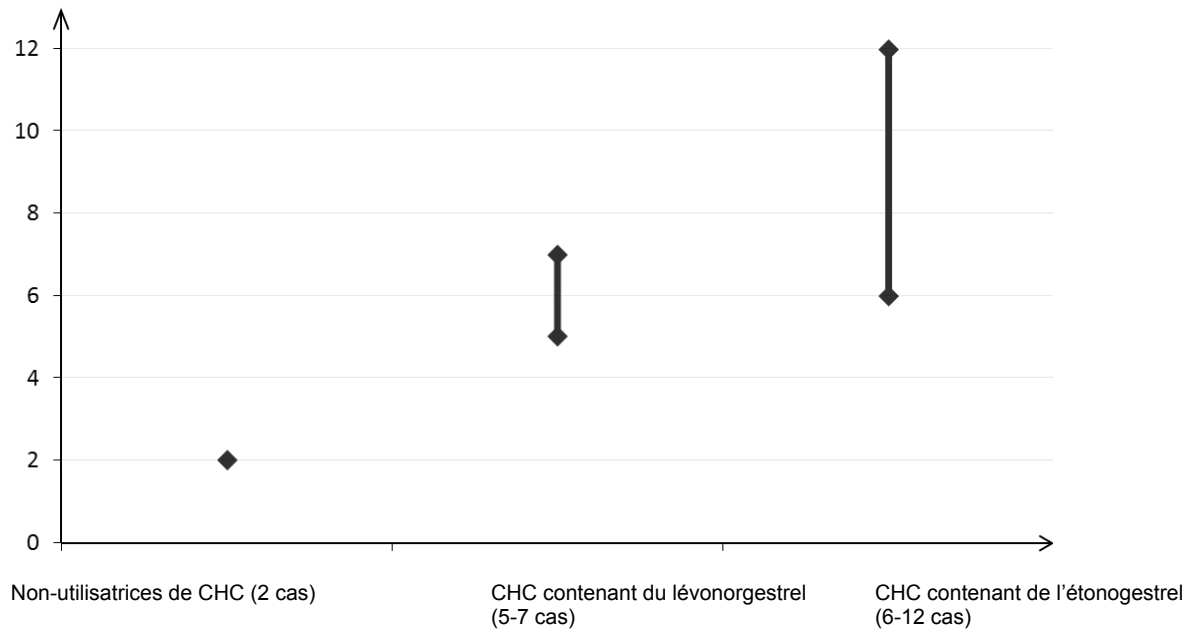
- Dans les deux cas, le nombre de TEV par année est inférieur à celui attendu pendant la grossesse ou en période post-partum.

- La TEV peut être fatale dans 1 à 2 % des cas.

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

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 tableau).

Ringafema 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 antithrombotique devra être envisagé si Ringafema 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 (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, 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 tableau). Ringafema 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 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 de développement du cancer du col de l'utérus 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 il y a influence de facteurs de confusion (p. ex. des différences au niveau du nombre de partenaires sexuels ou l'utilisation de méthodes contraceptives barrière). On ne dispose pas de données épidémiologiques sur le risque de cancer du col de l'utérus chez les utilisatrices de Ringafema (voir « Examen et consultation médicale »).
- Une méta-analyse portant sur 54 études épidémiologiques a rapporté un risque relatif légèrement augmenté ($RR = 1,24$) de diagnostiquer un cancer du sein chez les femmes qui utilisent un COC. L'augmentation de ce risque disparaît progressivement au cours des 10 années suivant l'arrêt de l'utilisation d'un COC. Comme le cancer du sein est rare chez les femmes de moins de 40 ans, le nombre supplémentaire de diagnostics de cancer du sein chez les femmes qui utilisent ou qui ont utilisé un COC dans un passé récent est faible par rapport au risque total de cancer du sein. Les cancers du sein diagnostiqués chez les femmes ayant déjà utilisé un COC ont tendance à être à un stade moins avancé cliniquement que les cancers diagnostiqués chez les femmes n'ayant jamais utilisé de COC. L'augmentation du risque 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 menaçant le pronostic vital. C'est pourquoi il faut envisager la possibilité d'une tumeur hépatique dans le diagnostic différentiel en cas de sévère douleur abdominale haute, d'augmentation du volume du foie ou de signes d'une hémorragie intra-abdominale chez des femmes utilisant Ringafema.

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 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. 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 Ringafema, 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 Ringafema peut être reprise si la tension artérielle se normalise sous traitement antihypertenseur.

- L'apparition ou l'aggravation des affections 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 ; angio-œdème (héréditaire).
- les œstrogènes exogènes peuvent induire ou exacerber les symptômes d'angio-œdème héréditaire et acquis.
- Des troubles aigus ou chroniques de la fonction hépatique peuvent nécessiter l'interruption de l'utilisation de Ringafema 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 survenu pour la première fois au cours d'une grossesse ou pendant une utilisation antérieure de stéroïdes sexuels, l'utilisation de l'anneau doit être arrêtée.
- 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 pendant l'utilisation de Ringafema, en particulier pendant les premiers mois d'utilisation.
- Une apparition ou une 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 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 Ringafema.
- Si une femme souffre d'une des affections suivantes, elle peut ne pas être à même de placer correctement Ringafema ou elle peut perdre l'anneau : prolapsus du col utérin, cystocèle et/ou rectocèle, constipation sévère ou chronique.
Très rarement, il a été rapporté que Ringafema 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 Ringafema, les femmes peuvent occasionnellement développer une vaginite. Il n'y a pas d'indication que l'efficacité de Ringafema soit affectée par le traitement de la vaginite ni que l'utilisation de Ringafema 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 sur l'anneau, le retrait a été 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 Ringafema, 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 Ringafema 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'EFFICACITÉ

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

Chez certaines femmes, il peut arriver qu'une hémorragie de privation ne survienne pas pendant l'intervalle sans anneau. Si Ringafema a été utilisé selon les instructions décrites à la rubrique 4.2, il est improbable que la femme soit enceinte. Par contre, si Ringafema 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 Ringafema.

EXPOSITION DE L'HOMME À L'ÉTHINYLESTRADIOL ET À L'ÉTONOGESTREL

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.

RUPTURES D'ANNEAUX

Dans de très rares cas, on a rapporté une rupture de Ringafema pendant 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 mettre en place un nouvel anneau dès que possible. En outre, elle doit utiliser une méthode contraceptive barrière complémentaire, comme le préservatif masculin, pendant les 7 jours suivants. La possibilité d'une grossesse doit être envisagée et la femme doit contacter son médecin.

EXPULSION

Il a été rapporté que Ringafema peut être expulsé, 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, on doit recommander à la femme de vérifier régulièrement la présence de Ringafema (p. ex. avant et après un rapport sexuel).

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

Si Ringafema 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 femme doit suivre les conseils applicables donnés à la rubrique 4.2 « Que faire si l'anneau est temporairement resté hors du vagin ».

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

INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MÉDICAMENTS

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

Effets d'autres médicaments sur Ringafema

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 intermenstruels et/ou 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 ou produits à base de plantes inducteurs enzymatiques doivent temporairement utiliser une méthode contraceptive barrière ou une autre méthode de contraception en plus de Ringafema. Remarque : Ringafema 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 qui induisent les enzymes 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 Ringafema. Ces produits incluent la phénytoïne, le phénobarbital, la primidone, le bosentan, la carbamazépine, la rifampicine et potentiellement aussi l'oxcarbazépine, le topiramate, le felbamate, la griséofulvine, certains inhibiteurs de la protéase du VIH (p. ex. ritonavir) et les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (p. ex. éfavirenz), ainsi que les produits contenant du millepertuis (une plante médicinale).

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 (p. ex. nelfinavir) et d'inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (p. ex. névirapine) et/ou des associations avec des médicaments contre le VHC (p. 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 (p. ex. kétoconazole, itraconazole, clarithromycine) ou modérés (p. ex. 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 lors de l'utilisation concomitante de préparations intra-vaginales, y compris des antimycosiques, des antibiotiques et des lubrifiants (voir rubrique 4.4 « Ruptures d'anneaux »). Sur la 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 Ringafema.

Les contraceptifs hormonaux peuvent influencer le métabolisme d'autres médicaments. De ce fait, les concentrations plasmatiques et tissulaires peuvent être augmentées (p. ex. ciclosporine) ou diminuées (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 Ringafema doivent changer de méthode de contraception (p. ex. contraceptif à base de progestatif seul ou méthodes non hormonales) avant de débiter un traitement avec ces associations de médicaments. Ringafema peut être repris 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 hépatique, thyroïdienne, surrénalienne et rénale, les taux plasmatiques des protéines porteuses (par exemple, la globuline liant les corticostéroïdes et la globuline liant les hormones sexuelles), les fractions lipides / lipoprotéines, les paramètres du métabolisme des hydrates de carbone et les paramètres de la coagulation et de la fibrinolyse. Les variations restent en général dans les limites normales de laboratoire.

INTERACTIONS AVEC DES TAMPONS

Des données pharmacocinétiques montrent que l'utilisation de tampons n'a pas d'effet sur l'absorption systémique des hormones libérées par Ringafema. Dans de rares cas, Ringafema pourrait être expulsé du vagin lors du retrait du tampon (voir « Que faire si l'anneau est temporairement resté hors du vagin »).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Ringafema n'est pas indiqué pendant la grossesse. Si une grossesse se produit alors que Ringafema 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 d'un anneau contenant l'association étonogestrel/éthinylestradiol sont semblables aux taux observés chez les utilisatrices de COC (voir rubrique 5.2). On ne dispose pas de données concernant l'évolution de grossesses exposées à un anneau contenant l'association étonogestrel/éthinylestradiol.

L'augmentation du risque de TEV en période post-partum doit être prise en compte lors de la reprise de Ringafema (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 Ringafema n'est généralement pas recommandée jusqu'au sevrage complet du nourrisson. 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.

Fertilité

Ringafema est indiqué pour prévenir les grossesses. Si la femme veut arrêter Ringafema pour débuter 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, Ringafema 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 l'association étonogestrel/éthinyloestradiol étaient des maux de tête, des infections vaginales et des pertes vaginales. Chacun de ces effets secondaires était rapporté par 5-6 % 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 détail à la rubrique 4.4.

D'autres effets indésirables ont également été rapportés chez des utilisatrices de CHC ; ceux-ci sont abordés plus en détail à la rubrique 4.4.

Les effets secondaires rapportés avec un anneau contenant l'association étonogestrel/éthinyloestradiol 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 indésirable 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).

Classe de systèmes d'organes	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Fréquence indéterminée ¹
Infections et	Infection	Cervicite,		

Classe de systèmes d'organes	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Fréquence indéterminée¹
infestations	vaginale	cystite, infection de l'appareil urinaire		
Affections du système immunitaire				Réactions d'hypersensibilité, y compris angioœdème et anaphylaxie, exacerbation des symptômes d'angio-œdème héréditaire et acquis
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Augmentation de l'appétit		
Affections psychiatriques	Dépression, diminution de la libido	Labilité émotionnelle, changement d'humeur, sautes d'humeur		
Affections du système nerveux	Céphalées, migraine	Vertiges, hypoesthésie		
Affections oculaires		Trouble visuel		
Affections vasculaires		Bouffées de chaleur	Thrombo-embolie veineuse, thrombo-embolie artérielle	
Affections gastro-intestinales	Douleur abdominale, nausées	Distension abdominale, diarrhée, vomissements, constipation		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Acné	Alopécie, eczéma, prurit, rash, urticaire		Chloasma
Affections musculo-		Douleur		

Classe de systèmes d'organes	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Fréquence indéterminée¹
squelettiques et systémiques		dorsale, spasmes musculaires, 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, dyspareunie, ectropion du col utérin, mastose sclérokystique, ménorragie, métrorrhagie, inconfort pelvien, syndrome prémenstruel, spasme utérin, sensation de brûlure vaginale, odeur vaginale, douleur vaginale, inconfort vulvo-vaginal, sécheresse vulvo-vaginale	Galactorrhée	Troubles du pénis

Classe de systèmes d'organes	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Fréquence indéterminée ¹
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.
Investigations	Prise de poids	Élévation de la tension artérielle		
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Sentiment d'inconfort lié 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'informations, voir rubrique 4.4.

Très rarement, une rupture de l'anneau a été rapportée lors de l'utilisation d'un anneau contenant étonogestrel/éthinyloestradiol (voir rubriques 4.4 et 4.5).

Interactions

Des hémorragies de privation et/ou un échec de la contraception peuvent résulter 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:

Belgique :

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 en 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 PROPRIÉTÉS 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

Ringafema 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'association 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 (États-Unis, Union Européenne et Brésil), chez des femmes âgées de 18 à 40 ans. L'efficacité contraceptive est apparue être au moins comparable à l'efficacité connue pour les contraceptifs oraux combinés. Le tableau suivant montre les indices de Pearl (nombre de grossesses par 100 années-femmes d'utilisation) trouvées dans les études cliniques avec un anneau contenant l'association étonogestrel/éthinylestradiol.

Méthode d'analyse	Indice de Pearl	IC à 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 confirmer si cela s'applique également aux contraceptifs faiblement dosés comme l'anneau contenant de l'étonogestrel/éthinylestradiol.

PROFIL DES SAIGNEMENTS

Une vaste étude comparative avec un contraceptif oral combiné contenant 150/30 µg de lévonorgestrel/éthinyilestradiol (n=512 vs n=518), évaluant le profil des saignements vaginaux pendant 13 cycles, a montré une faible incidence d'hémorragie de rupture et de spotting pour l'anneau contenant l'association étonogestrel/éthinyilestradiol (2,0 %-6,4 %). De plus, chez la plupart des femmes, la survenue des saignements vaginaux se limite à la période sans anneau (58,8 % - 72,8 %).

EFFETS SUR LA DENSITÉ MINÉRALE OSSEUSE.

L'effet de l'anneau contenant l'association étonogestrel/éthinyilestradiol (n=76) sur la densité minérale osseuse (DMO) a été étudié au cours d'une étude comparative avec un dispositif intra-utérin non hormonal (DIU) (dispositif contraceptif intra-utérin ; n=31) chez les femmes pendant une période de 2 ans. On n'a pas observé d'effets défavorables sur la masse osseuse.

Population pédiatrique

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

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Étonogestrel

Absorption

L'étonogestrel libéré par l'anneau contenant l'association étonogestrel/éthinyilestradiol 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, 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 en étonogestrel ont été mesurés chez un petit nombre d'utilisatrices d'un anneau contenant l'association étonogestrel/éthinyilestradiol ou d'un contraceptif oral contenant 0,150 mg de désogestrel et 0,020 mg d'éthinyilestradiol. 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 apparente du sérum est d'environ 3,5 l/h. Aucune interaction directe n'a été observée avec l'éthinyilestradiol 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 avec un ratio entre l'excrétion urinaire et l'excrétion biliaire d'environ 1,7:1. La demi-vie d'excrétion des métabolites est d'environ 6 jours.

Ethinylestradiol

Absorption

L'éthinylestradiol libéré par l'anneau contenant l'association 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, 18 pg/ml après 2 semaines et 18 pg/ml après 3 semaines d'utilisation. L'exposition systémique mensuelle à l'éthinylestradiol (AUC_{0-60}) avec l'anneau contenant l'association étonogestrel/éthinylestradiol est de 10,9 ng.h/ml.

La biodisponibilité absolue est d'environ 56 %, ce qui est comparable avec l'administration par voie orale d'éthinylestradiol. Les taux cervicaux et intra-utérins en éthinylestradiol ont été mesurés chez un petit nombre d'utilisatrices d'un anneau contenant l'association étonogestrel/éthinylestradiol ou d'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 mais non spécifiquement lié à l'albumine sérique. On a déterminé un volume de distribution apparent 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. Ils sont présents sous forme libre et sous forme de sulfo- et de glucuroconjugués. La clairance apparente est d'environ 35 l/h.

Élimination

Les taux sériques d'éthinylestradiol 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 sous forme inchangée ; les métabolites de l'éthinylestradiol sont excrétés avec un ratio entre l'excrétion urinaire et l'excrétion biliaire de 1,3:1. La demi-vie d'excrétion des métabolites est d'environ 1,5 jour.

Populations particulières

Population pédiatrique

La pharmacocinétique de l'anneau contenant l'association étonogestrel/éthinylestradiol n'a pas été étudiée chez les adolescentes menstruées en bonne santé de moins de 18 ans.

Dysfonction rénale

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

Dysfonction hépatique

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

Groupes ethniques

Aucune étude formelle 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, cancérogenèse et des fonctions de reproduction n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme autre que ceux déjà connus.

Evaluation du Risque Environnemental (ERE)

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

6 DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Copolymère d'éthylène-acétate de vinyle à 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 conditions particulières de conservation concernant la température. À conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Un sachet contient un seul Ringafema. Le sachet est en PET/aluminium/LDPE. Ce sachet est étanche à la lumière et à l'humidité. Le sachet est conditionné dans une boîte en carton imprimé contenant la notice et les étiquettes que la femme peut coller sur son calendrier pour 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

Voir rubrique 4.2.

Ringafema doit être inséré au plus tard un mois avant la date de péremption indiquée sur la boîte et sur l'emballage après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médicament peut être dangereux pour l'environnement. Après retrait, Ringafema doit être replacé dans le sachet et ce dernier doit être soigneusement refermé. Le sachet fermé doit ensuite être éliminé avec les ordures ménagères ou rapporté au pharmacien pour être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Tout anneau Ringafema non utilisé (ou périmé) doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur. Ringafema ne doit pas être jeté dans les toilettes ni éliminé dans un système d'évacuation des eaux usées.

7 TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Exeltis Germany GmbH
Adalperostraße 84, 85737 Ismaning
Allemagne

8 NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

BE: BE515146

LU: 2018010050

- 0848736: 1*1 anneau
- 0848753: 1*3 anneaux
- 0848767: 1*6 anneaux

9 DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION / DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 28/08/2017

Date du dernier renouvellement : 09/02/2022

10 DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE :

12/2025

Date d'approbation du texte : 12/2025