

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

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

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Système de diffusion vaginal

Circllet est un anneau souple, transparent, incolore à presqu'incolore; son diamètre extérieur est de 54 mm et sa section de 4 mm.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Contraception

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

La décision de prescrire Circllet 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 Circllet en comparaison aux autres contraceptifs hormonaux combinés (CHC) (voir rubriques 4.3 et 4.4).

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie :

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

Population pédiatrique :

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

Mode d'administration :

COMMENT UTILISER CIRCLET

Résumé des Caractéristiques du Produit

Basefile: IA039-IA030 Swords del + PRAC suicidality

Update : NAT/H/xxxx/IAIN/xxx/G – MAH Transfer MSD Belgium to Organon Belgium

Circllet peut être introduit dans le vagin par la femme elle-même. Le médecin doit apprendre à la femme comment introduire et retirer Circllet. Pour l'insertion, la femme choisira une position qui est la plus confortable pour elle, par exemple, debout avec une jambe relevée, accroupie ou couchée. Circllet doit être comprimé puis enfoncé dans le vagin jusqu'à ce qu'il ne cause plus de gêne. Une option alternative est d'insérer l'anneau en utilisant l'applicateur qui est fourni séparément. L'applicateur peut ne pas être disponible dans tous les pays. La position exacte de Circllet dans le vagin n'est pas critique pour l'efficacité contraceptive de l'anneau (voir Figures 1-4).

Une fois Circllet introduit (voir paragraphe 4.2. "Comment débiter l'utilisation de Circllet"), l'anneau doit rester dans le vagin pendant 3 semaines sans interruption. Conseillez aux femmes de s'assurer régulièrement de la présence de Circllet dans le vagin (par exemple, avant et après un rapport sexuel). Si Circllet est accidentellement expulsé, la femme doit suivre les instructions données dans la rubrique 4.2, paragraphe "Que faire si l'anneau a été temporairement hors du vagin" (pour plus d'information, voir aussi la rubrique 4.4, paragraphe "Expulsion"). Circllet doit être retiré après trois semaines d'utilisation, le même jour de la semaine que celui où l'anneau a été mis en place. Après un intervalle d'une semaine sans anneau, on doit introduire un nouvel anneau (p.ex: *si Circllet 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*). Circllet peut être retiré en introduisant l'index sous l'anneau ou en le saisissant entre l'index et le majeur puis en tirant (voir figure 5). L'anneau utilisé doit être remis dans le sachet (tenir hors de portée des enfants et des animaux domestiques) puis éliminé comme décrit à la rubrique 6.6. L'hémorragie de privation débute habituellement 2 à 3 jours après le retrait de Circllet et peut ne pas être terminée complètement le jour où l'anneau suivant doit être mis en place.

Utilisation avec d'autres méthodes féminines vaginales.

Circllet 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 Circllet.

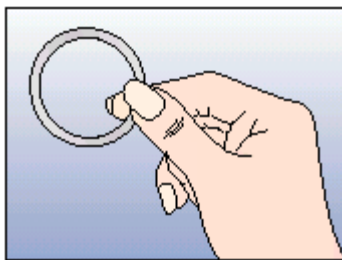
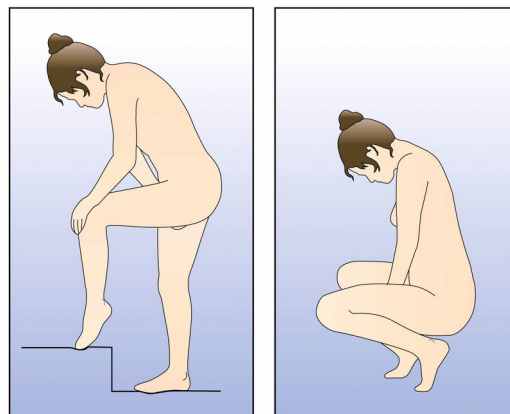
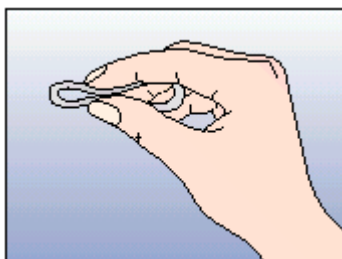


Figure 1
Sortez Circllet du sachet



Résumé des Caractéristiques du Produit

Basefile: IA039-IA030 Swords del + PRAC suicidality

Update : NAT/H/xxxx/IAIN/xxx/G – MAH Transfer MSD Belgium to Organon Belgium

Figure 2

Comprimez l'anneau

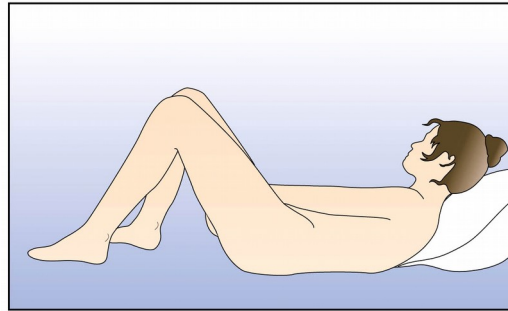


Figure 3

Choisissez une position confortable pour introduire l'anneau

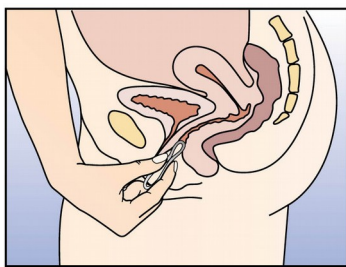


Figure 4A

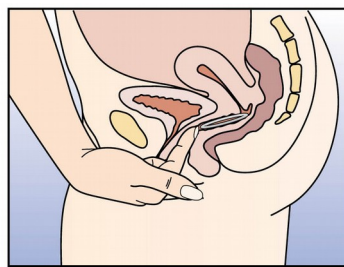


Figure 4B

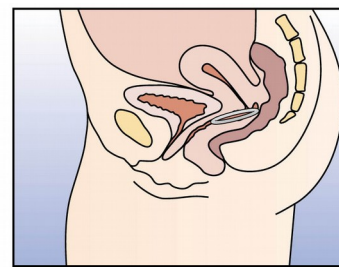


Figure 4C

Introduisez l'anneau dans le vagin à l'aide d'une main (Figure 4A); si nécessaire, les lèvres peuvent être écartées à l'aide de l'autre main. Enfoncez l'anneau dans le vagin jusqu'à ce qu'il n'y ait plus aucune gêne (Figure 4B). Laissez l'anneau en place pendant 3 semaines

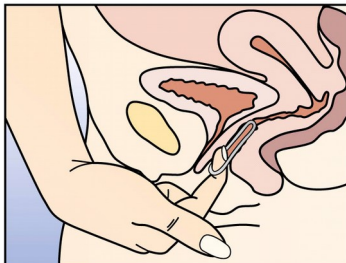


Figure 5

Circllet peut être retiré en accrochant l'anneau avec l'index ou en attrapant le bord de l'anneau entre l'index et le majeur.

COMMENT DÉBUTER L'UTILISATION DE CIRCLET

Pas de contraception hormonale au cours du cycle précédent

Circllet 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 Circllet entre le deuxième et le cinquième jour, mais dans ce cas, il est recommandé d'utiliser en plus une méthode de barrière pendant les 7 premiers jours du premier cycle d'utilisation de Circllet.

Relais d'un autre contraceptif hormonal combiné

La femme doit introduire Circllet 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

Résumé des Caractéristiques du Produit

Basefile: IA039-IA030 Swords del + PRAC suicidality

Update : NAT/H/xxxx/IAIN/xxx/G – MAH Transfer MSD Belgium to Organon Belgium

hormonal combiné précédent à Circlét n'importe quel jour du cycle. L'intervalle sans hormone de la méthode précédente ne doit jamais être prolongé au-delà de sa durée recommandée.

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

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

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 immédiat de Circlét n'est pas souhaitable, la femme doit suivre l'avis donné pour "Pas de contraception hormonale au cours du cycle précédent". Entre-temps, on doit lui conseiller d'utiliser une autre méthode contraceptive.

Après un accouchement ou un avortement au cours du deuxième trimestre

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 de barrière pendant les 7 premiers jours d'utilisation de Circlét. 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 Circlét 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 de barrière, comme un préservatif masculin, doit en plus être utilisée pendant les 7 jours suivants. S'il y a eu des rapports sexuels pendant l'intervalle sans anneau, il faut envisager la possibilité d'une grossesse. Plus l'intervalle sans anneau est long, plus le risque de grossesse est élevé.

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

Circlét 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 Circlét 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 Circlét est resté hors du vagin ou si l'on suppose qu'il est resté hors du vagin **plus de 3 heures pendant la 1^{ère} ou 2^{ème} semaine** 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 de barrière, comme un préservatif masculin, jusqu'à ce que Circlét ait été présent dans le vagin pendant 7 jours sans interruption. Plus

Résumé des Caractéristiques du Produit

Basefile: IA039-IA030 Swords del + PRAC suicidality

Update : NAT/H/xxxx/TAIN/xxx/G – MAH Transfer MSD Belgium to Organon Belgium

l'anneau est resté longtemps hors du vagin et plus ceci s'est passé près de la période sans anneau, plus le risque d'une grossesse est élevé.-

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

1. Mettez en place un nouvel anneau immédiatement.

La mise en place d'un nouvel anneau signifie le début de la période d'utilisation de 3 semaines suivante. Il est possible qu'il n'y ait pas d'hémorragie de privation, mais que la femme ait une hémorragie de rupture ou du spotting pendant l'utilisation du nouvel anneau.

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

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

Si Circlét 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 Circlét n'est **pas utilisé pendant plus de 4 semaines**.

La femme peut alors respecter un intervalle d'une semaine sans anneau puis mettre en place un nouvel anneau. Si Circlét a été laissé en place pendant **plus de 4 semaines**, son efficacité contraceptive peut être diminuée et il faut exclure une grossesse avant de mettre en place un nouvel anneau.

Si la 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 Circlét.

RETARDER LES REGLES OU LES DÉPLACER DE MANIERE PERMANENTE A 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 encore être utilisé pendant 3 semaines. Des hémorragies de rupture ou du spotting peuvent survenir. L'utilisation de Circlét 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.

Résumé des Caractéristiques du Produit

Basefile: IA039-IA030 Swords del + PRAC suicidality

Update : NAT/H/xxxx/IAIN/xxx/G – MAH Transfer MSD Belgium to Organon Belgium

Si l'une de ces affections apparaît pour la première fois pendant l'utilisation de Circlét, l'anneau doit être immédiatement retiré.

- Présence ou risque de thrombo-embolie veineuse (TEV)
 - 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])
 - 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 anamnèse de pancréatite si elle est associée à une hypertriglycémie grave.
- Présence ou antécédents de maladie hépatique grave tant que les paramètres de la fonction hépatique ne sont pas revenus à la normale.
- Présence ou antécédents de tumeurs hépatiques (bénignes ou malignes).
- Présence ou suspicion d'affections malignes des organes génitaux ou des seins, si elles sont dépendantes des hormones sexuelles.
- Hémorragies vaginales non-diagnostiquées.
- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Circlét est contre indiqué lors d'une utilisation concomitante avec des médicaments contenant ombitasvir / paritaprevir / ritonavir et dasabuvir (voir rubriques 4,4 et 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 Cirlet 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 Cirlet doit être discutée entre le médecin et la patiente.

1. *Troubles circulatoires*

Risque de thrombo-embolie veineuse (TEV)

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

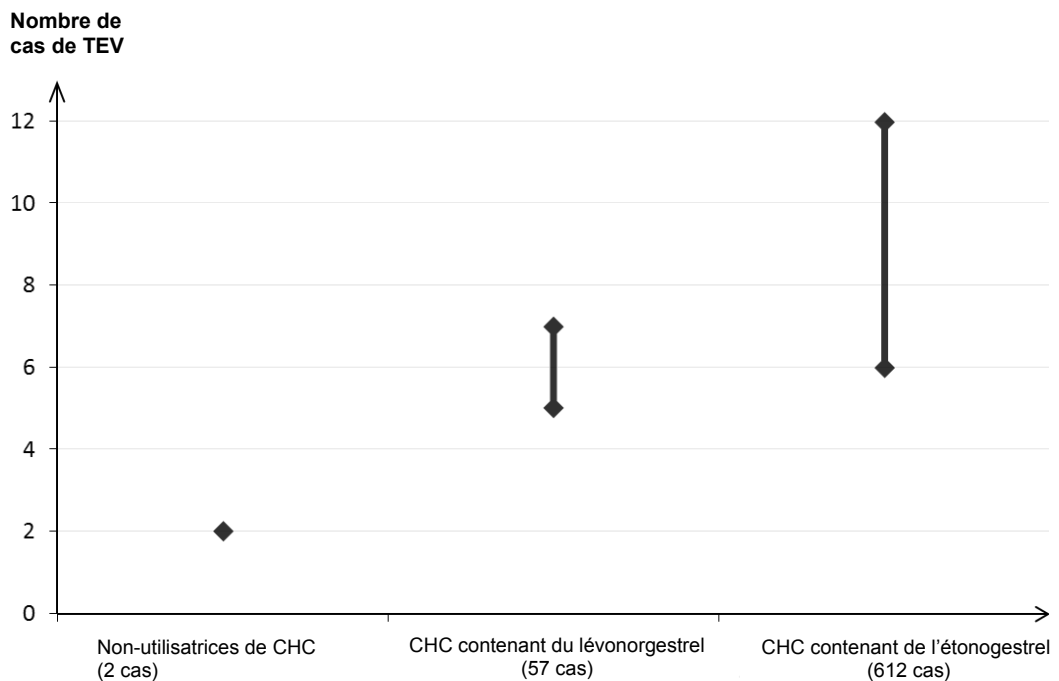
¹ Point central de l'intervalle de 5-7 pour 10 000 années-femmes sur la base d'un risque relatif, pour les CHC contenant du lévonorgestrel par rapport à la non-utilisation d'un CHC, d'environ 2,3 à 3,6

Résumé des Caractéristiques du Produit

Basefile: IA039-IA030_Swords del + PRAC suicidality

Update : NAT/H/xxxx/IAIN/xxx/G – MAH Transfer MSD Belgium to Organon Belgium

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



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

Facteurs de risque de TEV

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

Circlét 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	Dans ces situations, il est conseillé de suspendre

Résumé des Caractéristiques du Produit

Basefile: IA039-IA030 Swords del + PRAC suicidality

Update : NAT/H/xxxx/AIN/xxx/G – MAH Transfer MSD Belgium to Organon Belgium

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	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 Circlét 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.

Résumé des Caractéristiques du Produit

Basefile: IA039-IA030 Swords del + PRAC suicidality

Update : NAT/H/xxxx/IAIN/xxx/G – MAH Transfer MSD Belgium to Organon Belgium

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 le tableau). Circlét 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.

Résumé des Caractéristiques du Produit

Basefile: IA039-IA030 Swords del + PRAC suicidality

Update : NAT/H/xxxx/IAIN/xxx/G – MAH Transfer MSD Belgium to Organon Belgium

	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 pour la survenue du cancer du col chez les femmes infectées par

Résumé des Caractéristiques du Produit

Basefile: IA039-IA030 Swords del + PRAC suicidality

Update : NAT/H/xxxx/AIN/xxx/G – MAH Transfer MSD Belgium to Organon Belgium

le virus du papillome humain (HPV). Cependant il y a incertitude pour ce qui est de savoir dans quelle mesure cela doit être attribué à des facteurs de perturbation (par exemple, des différences au niveau du nombre de partenaires sexuels ou de l'utilisation de méthodes de barrières). On ne dispose pas de données épidémiologiques sur le risque de cancer du col chez les utilisatrices de Cirlet (voir "Examen et consultation médicale").

- Une méta-analyse portant sur 54 études épidémiologiques a rapporté qu'il y a un risque relatif légèrement augmenté (RR = 1,24) de diagnostiquer un cancer du sein chez les femmes qui utilisent un COC. Le risque supplémentaire disparaît progressivement au cours des 10 ans suivant l'arrêt de l'utilisation d'un COC. Comme le cancer du sein est rare chez les femmes de moins de 40 ans, le nombre supplémentaire de diagnostics de cancer du sein chez les femmes qui utilisent ou qui ont utilisé un COC dans un passé récent est faible par rapport au risque total de cancer du sein. Les cancers du sein diagnostiqués chez les femmes ayant utilisé un COC ont tendance à être moins avancés cliniquement que les cancers diagnostiqués chez les femmes n'ayant jamais utilisé de COC. Le type de risque supplémentaire observé peut être dû à un diagnostic plus précoce du cancer du sein chez les utilisatrices de COC, aux effets biologiques des COC ou à une combinaison des deux.
- Dans de rares cas, des tumeurs hépatiques bénignes et plus rarement encore, des tumeurs hépatiques malignes ont été rapportées chez les utilisatrices de COC. Dans des cas isolés, ces tumeurs ont provoqué des hémorragies intra-abdominales constituant une menace vitale. C'est pourquoi il faut envisager la possibilité d'une tumeur hépatique dans le diagnostic différentiel en cas de sévère douleur abdominale haute, d'augmentation du volume du foie ou de signes d'une hémorragie intra-abdominale chez des femmes utilisant Cirlet.

3. *Elévations des ALAT*

- Au cours des études cliniques chez des patientes traitées contre le virus de l'hépatite C (VHC) par des médicaments contenant ombitasvir / paritaprevir / ritonavir et dasabuvir avec ou sans ribavirine, des élévations des transaminases (ALAT) supérieures à 5 fois la limite supérieure de la normale (LSN) sont survenues plus fréquemment chez les femmes utilisant des médicaments contenant de l'éthinylestradiol, tels que les contraceptifs hormonaux combinés (CHC) (voir rubriques 4.3 et 4.5).

4. *Autres affections*

- Les femmes présentant une hypertriglycémie ou ayant des antécédents familiaux d'hypertriglycémie peuvent avoir un risque augmenté de pancréatite lorsqu'elles utilisent de contraceptifs hormonaux.
- Bien que de légères augmentations de la tension artérielle aient été rapportées chez de nombreuses femmes utilisant des contraceptifs hormonaux, des augmentations cliniquement significatives sont rares. Un lien définitif entre l'utilisation de contraceptifs hormonaux et une hypertension clinique n'a pas été établi. Toutefois, si une hypertension clinique significative prolongée apparaît au cours de l'utilisation de Cirlet, 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 Cirlet peut être reprise si la tension artérielle se normalise sous traitement antihypertenseur.
- L'apparition ou l'aggravation des situations suivantes ont été rapportées aussi bien pendant la grossesse que pendant l'utilisation de contraceptifs hormonaux, mais il n'y a pas de preuve formelle d'un lien avec leur utilisation: ictère et/ou prurit dû à une cholestase; lithiase biliaire; porphyrie; lupus érythémateux disséminé; syndrome

Résumé des Caractéristiques du Produit

Basefile: IA039-IA030 Swords del + PRAC suicidality

Update : NAT/H/xxxx/IAIN/xxx/G – MAH Transfer MSD Belgium to Organon Belgium

hémolytique et urémique; chorée de Sydenham; herpès gravidique; perte de l'audition liée à l'otosclérose.

- Les œstrogènes exogènes peuvent causer ou aggraver les symptômes d'un angioedème (héréditaire).
- Des troubles aigus ou chroniques de la fonction hépatique peuvent nécessiter l'interruption de l'utilisation de Circlét 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, on doit arrêter l'utilisation de l'anneau.
- Bien que les œstrogènes et les progestatifs puissent exercer un effet sur la résistance périphérique à l'insuline et sur la tolérance au glucose, rien n'indique qu'il soit nécessaire de modifier le régime thérapeutique des femmes diabétiques utilisant une contraception hormonale. Les femmes diabétiques doivent cependant être attentivement surveillées, en particulier au début de l'utilisation de Circlét.
- Une apparition ou une aggravation de la maladie de Crohn et de la rectocolite hémorragique a été rapportée avec l'utilisation de contraceptifs hormonaux combinés, mais la preuve d'un lien avec leur utilisation n'est pas concluante.
- Un chloasma peut survenir occasionnellement, en particulier chez les femmes ayant des antécédents de chloasma gravidique. Les femmes ayant une prédisposition au chloasma doivent éviter de s'exposer au soleil ou aux rayons ultraviolets lorsqu'elles utilisent Circlét.
- Si une femme souffre d'une des affections suivantes, elle peut ne pas être à même de placer correctement Circlét ou elle peut perdre l'anneau: prolapsus du col utérin, cystocèle et/ou rectocèle, constipation sévère ou chronique.
Très rarement on a rapporté que Circlét 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 Circlét, les femmes peuvent occasionnellement développer une vaginite. Il n'y a pas d'indication que l'efficacité de Circlét soit affectée par le traitement de la vaginite ni que l'utilisation de Circlét 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 Circlét, 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 Circlét 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.

Résumé des Caractéristiques du Produit

Basefile: IA039-IA030 Swords del + PRAC suicidality

Update : NAT/H/xxxx/IAIN/xxx/G – MAH Transfer MSD Belgium to Organon Belgium

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

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

DIMINUTION DE LA FIABILITÉ

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

DIMINUTION DU CONTRÔLE DU CYCLE

Des hémorragies vaginales irrégulières (spotting ou hémorragies de rupture) peuvent survenir pendant l'utilisation de Circlét. Si des hémorragies irrégulières surviennent après des cycles jusque là réguliers alors que Circlét 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 Circlét a été utilisé selon les instructions du rubrique 4.2, il est improbable que la femme soit enceinte. Par contre, si Circlét 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 Circlét.

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

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

ANNEAUX CASSÉS

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

EXPULSION

On a rapporté que Circlét 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 Circlét (par exemple, avant et après un rapport sexuel).

Si Circlét 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 qu'elle y pense, mais au plus tard dans les 3 heures.

Résumé des Caractéristiques du Produit

Basefile: IA039-IA030 Swords del + PRAC suicidality

Update : NAT/H/xxxx/IAIN/xxx/G – MAH Transfer MSD Belgium to Organon Belgium

Si Cirlet 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 le conseil applicable donné à la rubrique 4.2, paragraphe "Que faire si l'anneau a été temporairement en dehors du vagin".

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

INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MÉDICAMENTS

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

Effets d'autres médicaments sur Cirlet

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 entraîner des saignements irrégulier et/ou des échecs contraceptifs.

Conduite à tenir

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

Traitement à court terme

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

Substances ayant des effets variables sur la clairance des contraceptifs hormonaux combinés

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

Résumé des Caractéristiques du Produit

Basefile: IA039-IA030 Swords del + PRAC suicidality

Update : NAT/H/xxxx/IAIN/xxx/G – MAH Transfer MSD Belgium to Organon Belgium

Substances diminuant la clairance des contraceptifs hormonaux combinés

La pertinence clinique des interactions potentielles avec les inhibiteurs enzymatiques reste inconnue. L'administration concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 (par exemple, kétoconazole, itraconazole, clarithromycine) ou modérés (par exemple, fluconazole, diltiazem, érythromycine) peut augmenter les concentrations sériques des estrogènes ou des progestatifs, y compris l'étonogestrel.

Des cas de rupture d'anneau ont été rapportés pendant l'utilisation concomitante de préparations intravaginales, incluant les produits antimycosiques, antibiotiques et lubrifiants (voir rubrique 4.4 « Ruptures d'anneaux »). Sur base des données pharmacocinétiques, il est improbable que les antimycotiques administrés par voie vaginale et les spermicides influencent l'efficacité contraceptive et la sécurité de Cirlet.

Les contraceptifs hormonaux peuvent influencer le métabolisme d'autres médicaments. De ce fait les concentrations dans le plasma et le tissu peuvent être augmentées (p.ex. ciclosporine) ou diminuées (p.ex. lamotrigine).

Interactions pharmacodynamiques

L'utilisation concomitante avec des médicaments contenant ombitasvir / paritaprevir / ritonavir et dasabuvir, avec ou sans ribavirine, peut augmenter le risque d'élévation des ALAT (voir rubriques 4.3 et 4.4). Par conséquent, les utilisatrices de Cirlet doivent passer à une méthode contraceptive alternative (par exemple, une contraception uniquement progestative ou des méthodes non hormonales) avant de commencer le traitement par cette association de médicaments. Cirlet peut être réutilisé 2 semaines après la fin du traitement par cette association 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 (comme par exemple, la globuline liant les corticostéroïdes et la globuline liant les hormones sexuelles), les fractions lipidiques / 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'effets sur l'absorption systémique des hormones libérées par Cirlet. Dans de rares cas, Cirlet pourrait sortir du vagin pendant qu'on enlève le tampon (voir "Que faire si l'anneau a été temporairement hors du vagin").

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Fertilité

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

Grossesse

Cirlet n'est pas indiqué pendant la grossesse. Si une grossesse se produit alors que Cirlet 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.

Résumé des Caractéristiques du Produit

Basefile: IA039-IA030 Swords del + PRAC suicidality

Update : NAT/H/xxxx/TAIN/xxx/G – MAH Transfer MSD Belgium to Organon Belgium

Une étude clinique chez un petit nombre de femmes a montré que, malgré l'administration vaginale, les concentrations intra-utérines de stéroïdes contraceptifs chez les utilisatrices de Circlét 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 Circlét.

L'augmentation du risque de TEV en période post-partum doit être prise en compte lors de la reprise de Circlét (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 CIRCLET n'est pas recommandée chez les femmes qui allaitent. De petites quantités de stéroïdes contraceptifs et/ou de leurs métabolites peuvent être excrétées dans le lait maternel mais il n'existe pas de preuves d'un effet délétère sur la santé du nourrisson.

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

Compte tenu du profil pharmacodynamique Circlét 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 Circlét furent des maux de tête, des infections vaginales et des pertes vaginales. Chacun de ces effets secondaires fut rapporté par 5-6% des femmes.

Description de certains effets indésirables particuliers

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

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

Les effets secondaires rapportés avec Circlét dans les études cliniques, les études observationnelles ou depuis la commercialisation sont repris dans le tableau ci-après.

Le terme MedDRA le plus approprié pour décrire un effet secondaire donné est repris dans le tableau. Tous les effets indésirables sont classés par classe de systèmes d'organes et par fréquence ; fréquent ($\geq 1/100$ et $<1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $<1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ to $<1/1000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Système/classe d'organes	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Fréquence indéterminée¹
Infections et infestations parasitaires	infection vaginale	cervicite, cystite, infection de l'appareil urinaire		
Affections du système immunitaire				Hypersensibilité, notamment

Résumé des Caractéristiques du Produit

Basefile: IA039-IA030 Swords del + PRAC suicidality

Update : NAT/H/xxxx/IAIN/xxx/G – MAH Transfer MSD Belgium to Organon Belgium

				angioédème et anaphylaxie
Troubles du métabolisme et de la nutrition		appétit augmenté		
Affections psychiatriques	dépression, diminution de la libido	labilité émotionnelle, changement d'humeur, sautes d'humeur		
Affections du système nerveux	maux de tête, migraine	vertiges, hypoesthésie		
Affections oculaires		trouble visuel		
Affections vasculaires		bouffées de chaleur	Accident thrombo-embolique veineux Risque de 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		Chloasma urticaire
Affections musculo-squelettiques et du tissu 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, dyspareunie, ectropion du col utérin, mastose sclérokystique, ménorrhagie, métrorrhagie,	Galactorrhée	troubles du pénis

Résumé des Caractéristiques du Produit

Basefile: IA039-IA030 Swords del + PRAC suicidality

Update : NAT/H/xxxx/IAIN/xxx/G – MAH Transfer MSD Belgium to Organon Belgium

		inconfort pelvien, syndrome prémenstruel, spasme utérin, sensation de brûlure vaginale, odeur vaginale, douleur vaginale, inconfort vulvo-vaginal, sécheresse vulvo-vaginale		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		fatigue, irritabilité, malaise, œdème, sensation de corps étranger		excroissance du tissu au niveau du site de l'anneau vaginal
Investigations	prise de poids	pression sanguine augmentée		
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'information, voir rubrique 4.4.

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

Interactions

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

Déclaration des effets indésirables suspectés

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

en Belgique: Agence fédérale des médicaments et des produits de santé. Division Vigilance. EUROSTATION II. Place Victor Horta, 40/ 40. B-1060 Bruxelles.

(Site internet: www.afmps.be, e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be,

au Luxembourg: Direction de la Santé – Division de la Pharmacie et des Médicaments. Villa Louvigny – Allée Marconi. L-2120 Luxembourg.

(Site internet: <http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html>).

Résumé des Caractéristiques du Produit

Basefile: IA039-IA030 Swords del + PRAC suicidality

Update : NAT/H/xxxx/IAIN/xxx/G – MAH Transfer MSD Belgium to Organon Belgium

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

Groupe pharmacothérapeutique: Autres produits gynécologiques, contraceptifs intravaginaux, anneau pour usage vaginal contenant un progestagène et un œstrogène, code ATC: G02BB01.-

Mécanisme d'action

Circllet contient de l'étonogestrel et de l'éthinylœstradiol. 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'éthinylœstradiol est un œstrogène fréquemment utilisé dans les contraceptifs. L'effet contraceptif de Circllet repose sur divers mécanismes dont 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 apparut être au moins comparable à celle connue pour les contraceptifs oraux combinés. Le tableau suivant montre les indices de Pearl (nombre de grossesse par 100 années femmes d'utilisation) trouvées dans les études cliniques avec Circllet.

<u>Méthode d'analyse</u>	<u>Indice de Pearl</u>	<u>IC 95%</u>	<u>Nombre de cycles</u>
ITT (utilisatrices + échecs de la méthode)	0,96	0,64 -1,39	37977
PP (échecs de la méthode)	0,64	0,35 - 1,07	28723

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 Circllet.

PROFIL DES SAIGNEMENTS

Une grande étude comparative avec un contraceptif oral combiné contenant 150/30 µg levonorgestrel / ethinylestradiol (n=512 vs. n=518) au cours de laquelle on a suivi le profil des saignements vaginaux pendant 13 cycles montre une incidence faible d'hémorragie de rupture et de spotting pour Circllet (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.

Résumé des Caractéristiques du Produit

Basefile: IA039-IA030 Swords del + PRAC suicidality

Update : NAT/H/xxxx/IAIN/xxx/G – MAH Transfer MSD Belgium to Organon Belgium

L'effet de Circlét (n=76) sur la densité minérale osseuse (BMD) a été étudié au cours d'une étude comparative avec un dispositif intrautérin non hormonal (DIU) (dispositif contraceptif intra-utérin; n=31) 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 Circlét n'ont pas été étudiées chez les adolescentes de moins de 18 ans.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Etonogestrel

Absorption

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

Distribution

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

Biotransformation

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

Élimination

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

Ethinylestradiol

Absorption

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

Résumé des Caractéristiques du Produit

Basefile: IA039-IA030 Swords del + PRAC suicidality

Update : NAT/H/xxxx/AIN/xxx/G – MAH Transfer MSD Belgium to Organon Belgium

Circlet ou d'un COC contenant 0,150 mg d'étonogestrel 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 glycuconjugés. 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 non modifié; les métabolites de l'éthinylestradiol sont excrétés dans les urines et dans la bile selon un rapport de 1,3:1. La demi-vie d'excrétion des métabolites est d'environ 1,5 jours.

POPULATION SPECIFIQUES

Population pédiatrique:

La pharmacocinétique de Circlet 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 Circlet

Effet d'une dysfonction hépatique

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

Groupes ethniques

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

5.3 Données de sécurité précliniques

Les données non cliniques pour ethinylestradiol 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 autre que ceux déjà connus.

Evaluation du risque environnemental (ERE)

Résumé des Caractéristiques du Produit

Basefile: IA039-IA030 Swords del + PRAC suicidality

Update : NAT/H/xxxx/IAIN/xxx/G – MAH Transfer MSD Belgium to Organon Belgium

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

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

40 mois.

6.4 Précautions particulières de conservation

Avant dispensation:

3 ans, à conserver au réfrigérateur (2°C - 8°C).

Lors de la dispensation:

Le pharmacien inscrit la date de la délivrance sur l'emballage. Le produit ne peut pas être placé plus de 4 mois après la date de délivrance, mais dans tous les cas avant la date de péremption. La date la plus précoce doit être respectée.

Après dispensation:

4 mois, à conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

Conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière et de l'humidité.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Sachet contenant un seul Cirlet. Le sachet consiste en une feuille d'aluminium, revêtue d'une couche intérieure de polyéthylène de faible densité et d'une couche extérieure de téréphtalate de polyéthylène (PET). Il est refermable et étanche. Le sachet est conditionné dans une boîte en carton imprimé contenant une notice. Chaque boîte contient 1 ou 3 anneaux.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Instruction pour l'utilisation, l'élimination et la manipulation

Voir rubrique 4.2. Le pharmacien doit inscrire la date de la délivrance de Cirlet sur l'emballage. Pour la présentation contenant 3 anneaux, il est recommandé d'inscrire cette date sur la boîte ainsi que sur le sachet. Cirlet ne doit pas être inséré plus de 4 mois après la date de délivrance mais dans tous les cas avant la date de péremption, la date la plus précoce devant être respectée. Après retrait du vagin, Cirlet doit être replacé dans le sachet refermable. Cirlet doit être éliminé avec les déchets ménagers normaux de façon à éviter un contact accidentel avec d'autres personnes. Ce médicament peut présenter un risque pour

Résumé des Caractéristiques du Produit

Basefile: IA039-IA030_Swords del + PRAC suicidality

Update : NAT/H/xxxx/AIN/xxx/G – MAH Transfer MSD Belgium to Organon Belgium

l'environnement (voir rubrique 5.3). Circlet ne doit pas être jeté dans les toilettes. Les anneaux non utilisés (périmés) doivent être éliminés conformément à la réglementation en vigueur.

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

Organon Belgium, Handelsstraat 31/Rue du Commerce 31, B-1000 Brussel/Bruxelles/Brüssel
Tel/Tél: 0080066550123 (+32 2 2418100), dpoc.benelux@organon.com

8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

BE 374071

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

A. Date de première autorisation: 27-07-2010

B. Date de dernier renouvellement: NA

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation : 01/2021