

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

NuvaRing 0,120 mg/0,015 mg per 24 de ore sistem cu cedare vaginală

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

NuvaRing conține etonogestrel 11,7 mg și etinilestradiol 2,7 mg. Inelul eliberează o cantitate medie de etonogestrel și etinilestradiol de 0,120 mg și respectiv 0,015 mg în 24 de ore, pe o perioadă de 3 săptămâni.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Sistem cu cedare vaginală.

NuvaRing este un inel flexibil, transparent, incolor până la aproape incolor, cu un diametru exterior de 54 mm și un diametru în secțiune de 4 mm.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Contracepție

NuvaRing este recomandat femeilor aflate la vârstă fertilă. Siguranța și eficacitatea au fost stabilite la femeile cu vârsta cuprinsă între 18 și 40 ani.

Decizia de a prescrie NuvaRing trebuie să ia în considerare factorii de risc actuali ai fiecărei femei, în special factorii de risc de tromboembolism venos (TEV) și nivelul de risc de apariție a TEV în cazul administrării NuvaRing comparativ cu cel al altor contraceptive hormonale combinate (CHC) (vezi pct. 4.3 și 4.4).

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Pentru a obține o eficacitate contraceptivă, NuvaRing trebuie utilizat conform instrucțiunilor (vezi „Cum se utilizează NuvaRing” și „Cum se începe utilizarea NuvaRing”).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea NuvaRing la adolescente cu vârsta sub 18 ani nu au fost studiate.

Mod de administrare

CUM SE UTILIZEAZĂ NUVARING

Femeia poate să-și introducă singură NuvaRing în vagin. Medicul trebuie să sfătuiască femeia cum să introducă și cum să îndepărteze NuvaRing. Pentru introducerea inelului, femeia trebuie să aleagă o poziție care este cea mai confortabilă pentru ea, de exemplu stând în picioare cu un picior mai sus, în poziție ghemuit sau în decubit dorsal. NuvaRing trebuie comprimat și introdus în vagin până când este simțit confortabil. O alternativă opțională este de a introduce inelul utilizând aplicatorul NuvaRing, care este distribuit separat sau este inclus în ambalaj. Este posibil ca aplicatorul NuvaRing să nu fie disponibil în toate țările. Poziția exactă a NuvaRing în vagin nu este determinantă pentru efectul contraceptiv al inelului (vezi *imaginile 1-4*).

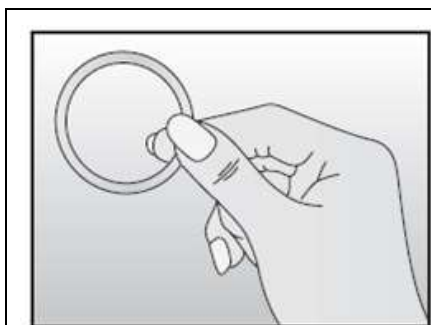
După ce NuvaRing a fost introdus (vezi „Cum se începe utilizarea NuvaRing”), acesta se lasă în vagin continuu timp de 3 săptămâni. Femeile trebuie sfătuite să verifice în mod regulat prezența NuvaRing în vagin (de exemplu, înainte și după contactul sexual). Dacă NuvaRing este eliminat în mod accidental, femeia trebuie să urmeze instrucțiunile date la pct. 4.2 „Ce este de făcut dacă inelul este temporar în afara vaginului” (pentru mai multe informații vezi și pct. 4.4 „Eliminare”). NuvaRing trebuie îndepărtat după trei săptămâni de utilizare în aceeași zi a săptămânii în care inelul a fost introdus. După un interval de o săptămână fără inel, se introduce un inel nou (de exemplu *când NuvaRing este introdus miercuri în jur de ora 22.00, inelul trebuie îndepărtat tot miercuri în jur de ora 22.00, 3 săptămâni mai târziu. În miercurea următoare trebuie introdus un inel nou*).

NuvaRing poate fi îndepărtat prin agățare cu indexul pe sub inel sau prinzându-l între index și degetul mijlociu și trăgându-l afară (*imaginea 5*). Inelul utilizat trebuie introdus în plic (a nu se păstra la îndemâna copiilor și animalelor de companie) și trebuie eliminat conform recomandărilor de la pct. 6.6. Sângerarea de întrerupere începe, de regulă, la 2-3 zile după îndepărtarea NuvaRing și este posibil să nu se termine complet înainte de momentul introducerii următorului inel.

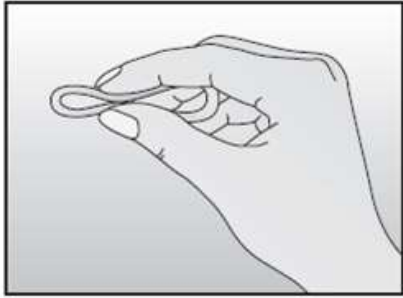
Utilizarea împreună cu alte metode contraceptive feminine de tip barieră vaginală

NuvaRing poate interfera cu plasarea corectă și poziția anumitor metode contraceptive feminine de tip barieră, cum sunt o diafragmă vaginală, o calotă cervicală sau un prezervativ feminin. Aceste metode contraceptive nu trebuie utilizate ca metode de rezervă împreună cu NuvaRing.

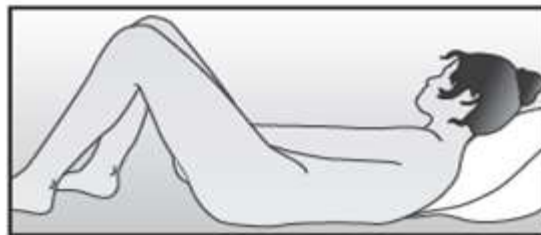
Cum se introduce NuvaRing doar cu ajutorul degetelor:



*Imaginea 1
Scoateți NuvaRing din plic*



*Imaginea 2
Comprimați inelul*



*Imaginea 3
Alegeți o poziție confortabilă pentru
introducerea inelului*



Imaginea 4A



Imaginea 4B



Imaginea 4C

Introduceți inelul în vagin cu o mână (imaginea 4A), dacă este necesar labiile pot fi îndepărtate cu cealaltă mână. Împingeți inelul în vagin până când inelul este simțit confortabil (imaginea 4B). Lăsați inelul în poziție pentru 3 săptămâni (imaginea 4C).



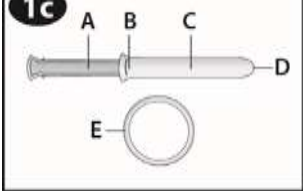


Imaginea 5:

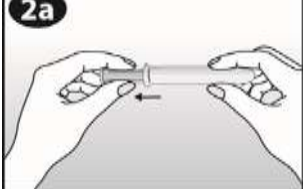
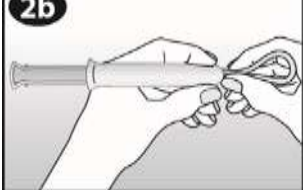
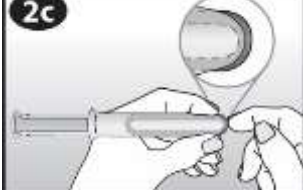
NuvaRing poate fi îndepărtat prin agățare cu indexul pe sub inel sau prinzându-l între index și degetul mijlociu și trăgându-l afară.


Cum se introduce NuvaRing cu ajutorul aplicatorului:

1: Pregătire


 <p>1a</p>	<p>Spălați-vă pe mâini înainte de a deschide ambalajul. Deschideți DOAR imediat înainte de utilizare. NU utilizați dacă conținutul sau ambalajul sunt vizibil deteriorate.</p>
 <p>1b</p>	<p>Aplicatorul este destinat DOAR utilizării împreună cu inelul NuvaRing, nu cu alte produse.</p>
 <p>1c</p> <p>A B C D E</p>	<p>Examinați imaginea aplicatorului pentru a vă familiariza cu părțile componente ale acestuia.</p> <p>A. Piston B. Zona de prindere C. Cilindru D. Orificiul cilindrului E. NuvaRing</p>

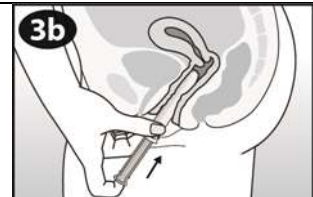
2: Încărcare și poziționare


 <p>2a</p>	<p>Trageți pistonul ușor înapoi până când acesta se oprește.</p>
 <p>2b</p>	<p>Strângeți împreună părțile opuse ale inelului și introduceți inelul în orificiul cilindrului.</p>
 <p>2c</p>	<p>Împingeți ușor inelul în interiorul cilindrului. Vârful inelului trebuie să rămână ușor în afara orificiului cilindrului.</p>


	<p>Alegeți pentru introducerea inelului poziția care este cea mai confortabilă pentru dumneavoastră, de exemplu întinsă pe spate, ghemuit sau stând în picioare cu un picior mai sus.</p>
---	---

3: Introducere și eliminare

	<p>Puneți degetul mare și degetul mijlociu pe zona de prindere.</p>
---	---

	<p>Introduceți ușor cilindrul în vagin până când degetele dumneavoastră (de pe zona de prindere) vă ating corpul. Utilizați apoi indexul pentru a împinge ușor pistonul în întregime în interiorul cilindrului.</p> <p>Unele femei au prezentat o senzație scurtă de ciupire ușoară atunci când au utilizat aplicatorul.</p>
---	--

	<p>Inelul este împins în afara aplicatorului. Îndepărtați ușor aplicatorul.</p>
--	---

	<p>Confirmați faptul că inelul NU este în aplicator. Aruncați aplicatorul utilizat împreună cu reziduurile menajere. NU aruncați aplicatorul în toaletă. NU reutilizați aplicatorul.</p>
---	--

CUM SE ÎNCEPE UTILIZAREA NUVARING

În cazul neutilizării de contracepție hormonală pe durata ciclului precedent

NuvaRing trebuie introdus în prima zi a ciclului natural al femeii (adică prima zi a sângerării menstruale). Introducerea în zilele 2-5 este permisă, dar, pe durata primului ciclu, este recomandată utilizarea suplimentară a unei metode contraceptive de tip barieră în primele 7 zile de utilizare a NuvaRing.

Trecerea de la un contraceptiv hormonal combinat

Femeia trebuie să introducă NuvaRing cel mai târziu în ziua următoare intervalului fără comprimate, fără pastile sau cu comprimate placebo al metodei contraceptive hormonale combinate anterioare.

Dacă femeia a utilizat metoda anterioară constant și corect și dacă există motive de siguranță că nu este gravidă, poate să facă trecerea de la metoda contraceptivă anterioară hormonală combinată, în orice zi a ciclului.

Intervalul fără administrare de hormoni al metodei anterioare nu trebuie niciodată prelungit peste durata recomandată.

Trecerea de la o metodă numai pe bază de progestogen (comprimat, implant sau injecție), sau de la un dispozitiv intrauterin cu eliberare de progestogen (DIU)

Femeia poate face trecerea în orice zi de la comprimatul contraceptiv cu progestogen (de la un implant sau DIU în ziua îndepărtării, de la un preparat injectabil în ziua programată pentru următoarea injecție), dar trebuie, în toate cazurile, să utilizeze suplimentar o metodă contraceptivă de tip barieră în primele 7 zile de utilizare a NuvaRing.

În urma unui avort în primul trimestru de sarcină

Femeia poate să înceapă imediat utilizarea NuvaRing. În acest caz, nu trebuie să utilizeze suplimentar o altă metodă contraceptivă. Dacă o aplicare imediată este considerată neadecvată, femeia trebuie să urmeze recomandarea dată la punctul „În cazul neutilizării de contracepție hormonală pe durata ciclului precedent”. Între timp, aceasta trebuie sfătuită să utilizeze o metodă contraceptivă alternativă.

După naștere sau avort în trimestrul doi de sarcină

Pentru femei care alăptează, vezi pct. 4.6.

Femeile trebuie sfătuite să înceapă utilizarea în timpul celei de-a patra săptămâni după naștere sau avort în trimestrul doi de sarcină. Atunci când începe mai târziu, femeia trebuie sfătuită să utilizeze suplimentar o metodă de contracepție de tip barieră în primele 7 zile de utilizare a NuvaRing. Cu toate acestea, dacă deja a avut raport sexual, trebuie exclusă sarcina sau femeia trebuie să aștepte primul ciclu menstrual înainte de a începe utilizarea NuvaRing.

ABATERI DE LA REGIMUL RECOMANDAT

Eficacitatea contraceptivă și controlul ciclului pot fi compromise dacă femeia se abate de la regimul recomandat. Pentru a se evita pierderea eficacității contraceptive în cazul unei abateri, pot fi respectate următoarele recomandări:

- **Ce este de făcut în cazul unui interval prelungit fără inel**

Femeia trebuie să introducă un inel nou imediat ce-și aduce aminte. Trebuie utilizată suplimentar o metodă contraceptivă de tip barieră, cum este prezervativul masculin, pentru următoarele 7 zile. Dacă a avut loc un contact sexual în intervalul fără inel, posibilitatea unei sarcini trebuie luată în considerare. Cu cât este mai lung intervalul fără inel cu atât este mai mare riscul de apariție a sarcinii.

- **Ce este de făcut dacă inelul a fost temporar în afara vaginului**

NuvaRing trebuie lăsat în vagin pentru o perioadă continuă de 3 săptămâni. Dacă inelul este eliminat accidental, poate fi clătit cu apă rece sau caldă (nu fierbinte) și trebuie reintrodus imediat.

Dacă NuvaRing a fost în afara vaginului pentru **mai puțin de 3 ore**, eficacitatea contraceptivă nu este redusă. Femeia trebuie să reintroducă inelul imediat ce este posibil, dar cel mult în 3 ore.

Dacă NuvaRing a fost în afara vaginului sau se presupune că a fost în afara vaginului pentru **mai mult de 3 ore în timpul primei sau celei de-a doua săptămâni** de utilizare, eficacitatea contraceptivă poate fi redusă. Femeia trebuie să reintroducă inelul imediat ce-și amintește. Trebuie utilizată o metodă contraceptivă de tip barieră, cum este prezervativul masculin, până în momentul în care NuvaRing a fost prezent continuu în vagin timp de 7 zile. Cu cât timpul în care NuvaRing a fost în afara vaginului a fost mai lung și mai aproape de perioada fără inel, cu atât este mai mare riscul de apariție a sarcinii.

Dacă NuvaRing a fost în afara vaginului sau se presupune că a fost în afara vaginului pentru **mai mult de 3 ore în timpul celei de-a treia săptămâni** din perioada de 3 săptămâni de utilizare, eficacitatea contraceptivă poate fi redusă. Femeia trebuie să arunce acel inel și trebuie aleasă una din următoarele 2 opțiuni:

1. Să introducă imediat un inel nou
Notă: introducând un inel nou se începe următoarea perioadă de 3 săptămâni de utilizare. Este posibil ca femeia să nu prezinte sângerare de întrerupere după ciclul anterior. Cu toate acestea, pot să apară pătări sau sângeri intermenstruale.
2. Să aibă o sângerare de întrerupere și să introducă un inel nou nu mai târziu de 7 zile (7×24 ore) din momentul în care inelul anterior a fost îndepărtat sau eliminat accidental.
Notă: această opțiune trebuie aleasă numai dacă inelul a fost utilizat continuu în cele 7 zile precedente.

Dacă NuvaRing a fost în afara vaginului pentru o perioadă necunoscută de timp, trebuie luată în considerare posibilitatea unei sarcini. Un test de sarcină trebuie efectuat înainte de a introduce un nou inel.

- **Ce este de făcut în cazul unei utilizări prelungite a inelului**

Deși acesta nu este regimul recomandat, atât timp cât NuvaRing a fost utilizat pentru **maxim 4 săptămâni**, eficacitatea contraceptivă este încă adecvată. Femeia poate să-și mențină intervalul de o săptămână fără inel și ulterior să introducă un inel nou. Dacă NuvaRing a fost lăsat în poziție pentru **mai mult de 4 săptămâni**, eficacitatea contraceptivă poate fi redusă și sarcina trebuie exclusă înaintea introducerii unui nou NuvaRing.

Dacă femeia nu a respectat regimul recomandat și ulterior nu are sângerarea de întrerupere în cursul următorului interval fără inel, sarcina trebuie exclusă înaintea introducerii unui nou NuvaRing.

CUM SE POATE MODIFICA DATA CICLULUI SAU CUM SE ÎNTÂRZIE UN CICLU

Dacă în cazuri excepționale este necesar ca un ciclu să fie **întârziat**, femeia poate să introducă un inel nou fără să aibă un interval fără inel. Următorul inel poate fi utilizat pentru până la alte 3 săptămâni. Femeia poate să aibă sângeri sau pătări. Utilizarea normală a NuvaRing se reia după perioada obișnuită de o săptămână fără inel.

Pentru a **modifica** data de declanșare a menstruației în altă zi a săptămânii decât cea din schema curentă, femeia poate fi sfătuită să-și scurteze următorul interval fără inel cu câte zile dorește. Cu cât este mai scurt intervalul fără inel cu atât este mai mare riscul ca femeia să nu aibă sângerarea de întrerupere și să aibă sângeri intermenstruale și pătări în timpul utilizării următorului inel.

4.3 Contraindicații

CHC nu trebuie utilizate în următoarele condiții. Dacă oricare dintre aceste situații apare pentru prima dată în timpul utilizării NuvaRing, acesta trebuie îndepărtat imediat.

- Prezența sau riscul de tromboembolism venos (TEV)
 - Tromboembolism venos – TEV prezent (tratat cu anticoagulante) sau în antecedente (de exemplu, tromboză venoasă profundă [TVP] sau embolie pulmonară [EP]).
 - Predispoziție cunoscută, ereditară sau dobândită, pentru tromboembolism venos, cum sunt rezistența la PCA [proteina C activată], (inclusiv factorul V Leiden), deficitul de antitrombină III, deficitul de proteina C, deficitul de proteină S.
 - Intervenție chirurgicală majoră cu imobilizare prelungită (vezi pct. 4.4)
 - Risc crescut de tromboembolism venos din cauza prezenței de factori de risc multipli (vezi pct. 4.4).
- Prezența sau riscul de tromboembolism arterial (TEA)
 - Tromboembolismul arterial – tromboembolism arterial prezent, antecedente de tromboembolism arterial (de exemplu, infarct miocardic) sau o afecțiune prodromală (de exemplu, angină pectorală).

- Boală cerebrovasculară – accident vascular cerebral prezent, antecedente de accident vascular cerebral sau o afecțiune prodromală (de exemplu, atac ischemic tranzitor, AIT).
- Predispoziție cunoscută, ereditară sau dobândită, pentru tromboembolism arterial, cum sunt hiperhomocisteinemia sau anticorpii antifosfolipidici (anticorpi anticardiolipinici, anticoagulant lupic).
- Antecedente de migrenă cu simptome neurologice focale.
- Risc crescut de tromboembolism arterial din cauza prezenței de factori de risc multipli (vezi pct. 4.4) sau a prezenței unui factor de risc grav, cum ar fi:
 - diabetul zaharat cu simptome vasculare
 - hipertensiunea arterială severă
 - dislipoproteinemie severă.
- Pancreatită sau antecedente în care aceasta este asociată cu hipertrigliceridemie severă.
- Afecțiuni hepatice severe în prezent sau în antecedente atât timp cât funcția hepatică nu a revenit la normal.
- Tumori hepatice în prezent sau în antecedente (benigne sau maligne).
- Tumori maligne dependente de hormonii sexuali, diagnosticate sau suspicionate, de exemplu ale organelor genitale sau sânilor.
- Sângerări vaginale de etiologie necunoscută.
- Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții NuvaRing enumerați la pct. 6.1.

NuvaRing este contraindicat pentru utilizarea concomitentă cu medicamente care conțin ombitasvir/paritaprevir/ritonavir și dasabuvir sau medicamente care conțin glecaprevir/pibrentasvir (vezi pct. 4.4 și pct. 4.5).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

ATENȚIONĂRI

În cazul prezenței oricăreia dintre afecțiunile sau a oricăruia dintre factorii de risc menționați mai jos, trebuie discutat cu femeia respectivă dacă este adecvată administrarea NuvaRing.

În eventualitatea agravării sau a apariției pentru prima dată a oricăreia dintre aceste afecțiuni sau a oricăruia dintre factorii de risc, femeia trebuie sfătuită să contacteze medicul pentru a se stabili dacă trebuie oprită utilizarea NuvaRing.

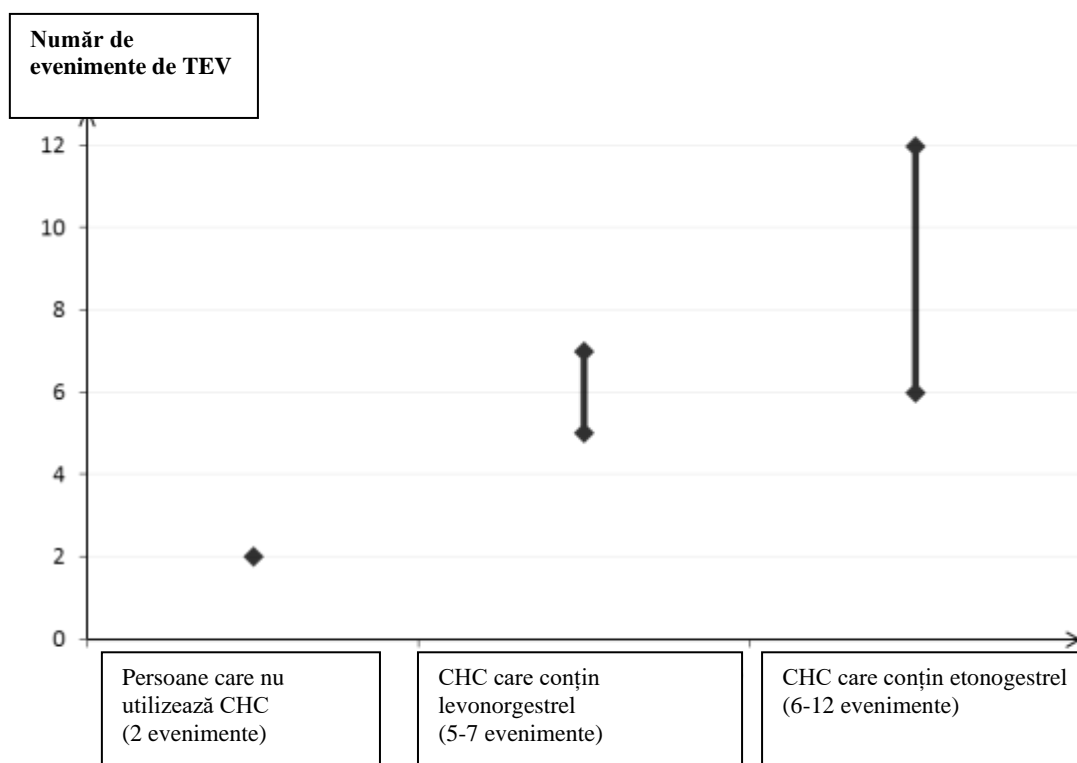
1. Tulburări circulatorii

Riscul de tromboembolism venos (TEV)

- Utilizarea oricărui contraceptiv hormonal combinat (CHC) determină creșterea riscului de tromboembolism venos (TEV) comparativ cu situațiile în care nu se administrează niciun astfel de contraceptiv. **Medicamentele care conțin levonorgestrel, norgestimat sau noretisteron sunt asociate cu cel mai scăzut risc de TEV. Alte medicamente, cum este NuvaRing, pot prezenta un nivel de risc de până la două ori mai mare decât acesta. Decizia de a utiliza orice alt medicament decât unul dintre cele cu cel mai scăzut risc de TEV trebuie luată numai după o discuție purtată cu femeia respectivă, pentru a se asigura că aceasta înțelege riscul de TEV asociat cu NuvaRing, modul în care factorii săi de risc curenți influențează acest risc și că riscul său de TEV este cel mai crescut în primul an de utilizare pentru prima dată. De asemenea, există dovezi că riscul este crescut atunci când administrarea CHC este reinițiată după o pauză de utilizare de 4 săptămâni sau mai mult.**
- Dintre femeile care nu utilizează un CHC și nu sunt gravide, la aproximativ 2 din 10000 va apărea TEV în decurs de un an. Cu toate acestea, la orice femeie riscul poate fi mult mai crescut, în funcție de factorii săi de risc coexistenți (vezi mai jos).

- Se estimează că din 10000 femei care utilizează un CHC cu doză scăzută, care conține levonorgestrel, la aproximativ 6¹ va apărea TEV în decurs de un an. S-au constatat rezultate neconcordante cu privire la riscul de apariție a TEV în cazul utilizării NuvaRing comparativ cu CHC care conțin levonorgestrel (cu estimări ale riscului relativ care pornesc de la un nivel la care nu există nicio creștere, RR=0,96 ajungând la o creștere de aproape 2 ori, RR=1,90). Aceasta corespunde unui număr aproximativ cuprins între 6 și 12 TEV în decurs de un an, din 10000 femei care utilizează NuvaRing.
- În ambele cazuri, numărul de apariții a TEV în decursul unui an este mai mic decât numărul preconizat la femei în timpul sarcinii sau în perioada post-partum.
- În 1-2% din cazuri, TEV poate fi letal.

Număr de evenimente de TEV la 10000 femei în decurs de un an



- Extrem de rar s-a raportat apariția trombozei la nivelul altor vase de sânge, de exemplu venele și arterele hepatice, mezenterice, renale sau retiniene, la utilizatoarele de CHC.

Factori de risc de TEV

Riscul de complicații aferente tromboembolismului venos la utilizatoarele de CHC poate crește substanțial la o femeie cu factori de risc suplimentari, în special dacă există factori de risc multipli (vezi tabelul).

NuvaRing este contraindicat dacă o femeie prezintă factori de risc multipli care determină prezența unui risc crescut de tromboembolism venos pentru aceasta (vezi pct. 4.3). Dacă o femeie prezintă mai mult de un factor de risc, este posibil ca suma factorilor individuali să fie mai mică decât creșterea riscului - în acest caz, trebuie luat în considerare riscul total de TEV pentru aceasta. Dacă se consideră că riscurile depășesc beneficiile, nu trebuie prescris un CHC (vezi pct. 4.3).

¹ Punctul de mijloc al intervalului de 5-7 din 10000 FA, pe baza riscului relativ pentru CHC care conțin levonorgestrel comparativ cu riscul în cazul neutilizării, de 2,3-3,6

Tabel: Factori de risc de TEV

Factor de risc	Observație
Obezitate (indice de masă corporală peste 30 kg/m ²)	Riscul crește substanțial odată cu creșterea IMC. Este deosebit de important de luat în considerare dacă sunt prezenți și alți factori de risc.
Imobilizare prelungită, intervenție chirurgicală majoră, orice fel de intervenție chirurgicală la nivelul picioarelor sau al pelvisului, intervenție neurochirurgicală sau traumatism major Notă: imobilizarea temporară din cauza unei deplasări pe calea aerului > 4 ore poate reprezenta, de asemenea, un factor de risc de TEV, în special la femeile cu alți factori de risc	În aceste situații se recomandă întreruperea utilizării plasturelui/pilulei/inelului (în cazul intervenției chirurgicale de elecție cu cel puțin patru săptămâni înainte) și nereluarea acesteia până la două săptămâni după remobilizarea completă. Trebuie utilizată o altă metodă contraceptivă pentru a evita apariția unei sarcini nedorite. Trebuie luat în considerare tratamentul antitrombotic dacă nu a fost întreruptă în prealabil utilizarea NuvaRing.
Prezența antecedentelor heredocolaterale (de exemplu, tromboembolism venos prezent vreodată la un frate/o soră sau la vreunul dintre părinți, în special la o vârstă relativ tânără, înainte de vârsta de 50 ani).	Dacă se suspectează o predispoziție ereditară, femeia trebuie trimisă la un specialist pentru recomandări înainte de a se decide în legătură cu utilizarea oricărui CHC.
Alte afecțiuni medicale asociate cu TEV	Cancer, lupus eritematos sistemic, sindrom hemolitic uremic, boală intestinală inflamatorie cronică (boală Crohn sau colită ulcerativă) și anemie falciformă
Înaintarea în vârstă	În special vârsta peste 35 ani

- Nu există un consens legat de rolul posibil al venelor varicoase și al tromboflebitei superficiale în ceea ce privește debutul sau progresia trombozei venoase.
- Trebuie luat în considerare riscul crescut de tromboembolism în timpul sarcinii și în special în perioada puerperală de 6 săptămâni (pentru informații privind „Sarcina și alăptarea” vezi pct. 4.6).

Simptomele TEV (tromboză venoasă profundă și embolie pulmonară)

În eventualitatea apariției simptomelor, femeile trebuie sfătuite să solicite asistență medicală imediată și să informeze profesionistul din domeniul sănătății că iau un CHC.

Simptomele trombozei venoase profunde (TVP) pot include:

- umflare unilaterală a membrului inferior și/sau a piciorului sau de-a lungul unei vene a membrului inferior;
- durere sau sensibilitate la nivelul membrului inferior, care este posibil să fie resimțită numai în ortostatism sau în timpul mersului;
- senzație crescută de căldură la nivelul membrului inferior afectat; înroșirea sau decolorarea tegumentului de la nivelul membrului inferior.

Simptomele de embolie pulmonară (EP) pot include:

- debut brusc al senzației de lipsă de aer sau al unei respirații rapide;
- tuse bruscă, care poate fi însoțită de hemoptizie;
- durere toracică ascuțită;
- vertij sau amețelă severe;
- ritm cardiac rapid sau neregulat.

Unele dintre aceste simptome (de exemplu „senzația de lipsă de aer”, „tusea”) sunt nespecifice și pot fi interpretate greșit ca aparținând unor evenimente mai frecvente sau mai puțin severe (de exemplu, infecții de tract respirator).

Alte semne de ocluzie vasculară pot include: durere bruscă, umflare și decolorare ușoară spre albastru a unei extremități.

Dacă ocluzia apare la nivelul ochiului, simptomele pot varia de la încetșarea nedureroasă a vederii, care poate progresa spre pierderea vederii. Uneori, pierderea vederii poate apărea aproape imediat.

Riscul de tromboembolism arterial (TEA)

Studiile epidemiologice au evidențiat, de asemenea, asocierea utilizării CHC cu un risc crescut de tromboembolism arterial (infarct miocardic) sau accident cerebrovascular (de exemplu, atac ischemic tranzitor, accident vascular cerebral). Evenimentele tromboembolice arteriale pot fi letale.

Factori de risc de TEA

Riscul de complicații tromboembolice arteriale sau de accident cerebrovascular la utilizatoarele de CHC crește la femeile cu factori de risc (vezi tabelul). NuvaRing este contraindicat dacă o femeie prezintă un factor de risc grav sau factori de risc multipli pentru TEA, care determină prezența unui risc crescut de tromboză arterială pentru aceasta (vezi pct. 4.3). Dacă o femeie prezintă mai mult de un factor de risc, este posibil ca suma factorilor individuali să fie mai mică decât creșterea riscului - în acest caz, trebuie luat în considerare riscul total pentru aceasta. Dacă se consideră că riscurile depășesc beneficiile, nu trebuie prescris un CHC (vezi pct. 4.3).

Tabel: Factori de risc de TEA

Factor de risc	Observație
Înaintarea în vârstă	În special vârsta peste 35 ani
Fumatul	Femeile trebuie sfătuite să nu fumeze dacă doresc să utilizeze un CHC. Femeile cu vârsta peste 35 ani care continuă să fumeze trebuie sfătuite cu insistență să utilizeze o metodă contraceptivă diferită.
Hipertensiunea arterială	
Obezitate (indice de masă corporală peste 30 kg/m ²)	Riscul crește substanțial odată cu creșterea IMC. Deosebit de important la femeile cu factori de risc suplimentari
Prezența antecedentelor heredocolaterale (de exemplu, tromboembolism arterial prezent vreodată la un frate/o soră sau la vreunul dintre părinți, în special la o vârstă relativ tânără, înainte de vârsta de 50 ani).	Dacă se suspectează o predispoziție ereditară, femeia trebuie trimisă la un specialist pentru recomandări înainte de a se decide în legătură cu utilizarea oricărui CHC.
Migrenă	O creștere a frecvenței sau severității migrenei în timpul utilizării CHC (care poate reprezenta un prodrom al unui eveniment cerebrovascular) poate reprezenta un motiv pentru întreruperea imediată a utilizării acestuia.
Alte afecțiuni medicale asociate cu evenimente adverse de natură vasculară	Diabetul zaharat, hiperhomocisteinemia, cardiopatia valvulară și fibrilația atrială, dislipoproteinemia și lupusul eritematos sistemic.

Simptome de TEA

În eventualitatea apariției de simptome, femeile trebuie sfătuite să solicite asistență medicală imediată și să informeze profesionistul din domeniul sănătății că iau un CHC.

Simptomele de accident cerebrovascular pot include:

- amorțire sau slăbiciune bruscă la nivelul feței, brațului sau piciorului, în special pe o parte a corpului;
- apariția bruscă de probleme la mers, amețală, pierderea echilibrului sau coordonării;

- apariția bruscă a confuziei, problemelor de vorbire sau de înțelegere;
- apariția bruscă a problemelor de vedere la unul sau ambii ochi;
- cefalee bruscă, severă sau prelungită, fără cauză cunoscută;
- pierderea conștienței sau leșin, cu sau fără convulsii.

Simptomele temporare sugerează că evenimentul este un atac ischemic tranzitor (AIT).

Simptomele infarctului miocardic (IM) pot include:

- durere, disconfort, presiune, greutate, senzație de constricție sau de plenitudine la nivelul toracelui, brațului sau sub stern;
 - senzație de disconfort care radiază spre spate, maxilar, gât, braț, stomac;
 - senzație de suprasățietate, indigestie sau sufocare;
 - transpirație, greață, vărsături sau amețeală;
 - slăbiciune extremă, anxietate sau lipsă de aer;
 - ritm cardiac rapid sau neregulat.
- În caz de TEV sau TEA suspectate sau confirmate, utilizarea de CHC trebuie întreruptă. Trebuie instituită o metodă contraceptivă adecvată datorită potențialului teratogen al tratamentului anticoagulant (cumarinice).

2. *Tumori*

- Studiile epidemiologice indică faptul că utilizarea de lungă durată a contraceptivelor orale reprezintă un factor de risc pentru apariția neoplasmului de col uterin la femeia infectată cu virusul papiloma uman (HPV). Cu toate acestea, nu se cunoaște cu siguranță măsura în care această observație este influențată de factori perturbatori (de exemplu diferențe în ceea ce privește numărul de parteneri sexuali sau utilizarea de contraceptive de tip barieră). Nu sunt disponibile date epidemiologice privind riscul de neoplasm de col uterin la utilizatoarele de NuvaRing (vezi „examinarea medicală/consultația”).
- O meta-analiză a 54 de studii epidemiologice a arătat că există o creștere ușoară a riscului relativ (RR = 1,24) de a avea neoplasm mamar diagnosticat la femeile care utilizează în mod curent COC. Riscul suplimentar scade treptat în cursul celor 10 ani după întreruperea utilizării COC. Deoarece neoplasmul mamar este rar la femei cu vârsta sub 40 ani, numărul suplimentar de cazuri de neoplasm mamar diagnosticate la femeile care utilizează în mod curent și recent COC este mic în comparație cu riscul general de neoplasm mamar. Neoplasmul mamar diagnosticat la utilizatoare/foste utilizatoare are tendința de a fi mai puțin avansat clinic decât neoplasmul mamar diagnosticat la neutilizatoare. Modelul observat pentru creșterea riscului se poate datora diagnosticării precoce a neoplasmului mamar la femeile care utilizează COC, efectelor biologice ale COC sau unei combinații a ambelor.
- În cazuri rare, la femeile care utilizează COC, au fost raportate tumori hepatice benigne și mult mai rar tumori hepatice maligne. În cazuri izolate, aceste tumori au determinat hemoragii intraabdominale care au pus viața în pericol. Ca urmare, atunci când apar dureri severe la nivelul abdomenului superior, hepatomegalie sau semne de hemoragie intraabdominală la femeile care utilizează NuvaRing, în stabilirea diagnosticului diferențial trebuie avută în vedere posibilitatea unei tumori hepatice.

3. *Creșteri ale valorilor ALT*

- În timpul studiilor clinice efectuate la pacienți tratați pentru infecții cu virusul hepatitic C (VHC) cu medicamente care conțin ombitasvir/paritaprevir/ritonavir și dasabuvir cu sau fără ribavirină, creșteri ale valorilor transaminazei (ALT) de peste 5 ori limita superioară a valorilor normale (LSVN) au apărut semnificativ mai frecvent la femei care utilizează medicamente care conțin etinilestradiol, cum sunt contraceptivele hormonale combinate (CHC). În plus, și la pacienții tratați cu glecaprevir/pibrentasvir au fost observate creșteri ale valorilor ALT la femei care utilizează medicamente care conțin etinilestradiol, cum sunt CHC (vezi pct. 4.3 și 4.5).

4. Alte afecțiuni

- Femeile cu hipertrigliceridemie sau cu antecedente heredocolaterale de hipertrigliceridemie pot prezenta un risc crescut de pancreatită în timpul utilizării de contraceptive hormonale.
- Cu toate că au fost raportate creșteri mici ale tensiunii arteriale la multe femei care utilizează contraceptive hormonale, creșterile relevante din punct de vedere clinic sunt rare. Nu a fost stabilită o legătură cauzală definitivă între utilizarea de contraceptive hormonale și hipertensiunea arterială manifestă clinic. Cu toate acestea, dacă în timpul utilizării NuvaRing pacienta dezvoltă hipertensiune arterială persistentă, semnificativă din punct de vedere clinic, ca măsură de precauție se recomandă ca medicul să decidă întreruperea utilizării inelului și să trateze hipertensiunea arterială. Atunci când este necesar, utilizarea NuvaRing poate fi reluată dacă prin tratament antihipertensiv s-au obținut valori normale ale tensiunii arteriale.
- Următoarele afecțiuni au fost raportate că apar sau se agravează atât în timpul sarcinii, cât și în timpul utilizării de contraceptive hormonale, dar dovada unei asocieri cu utilizarea lor nu este clară: icter și/sau prurit asociat cu colestază; calculi biliari; porfirie; lupus eritematos sistemic; sindrom hemolitic uremic; coree Sydenham; herpes gestațional; surditate asociată otosclerozei.
- Estrogenii exogeni pot induce sau exacerba simptomele de angioedem ereditar și dobândit.
- Tulburările acute sau cronice ale funcției hepatice pot impune întreruperea utilizării NuvaRing până când markerii funcției hepatice revin la valori normale. Reapariția icterului colestatic și/sau a pruritului asociat colestazei, care a apărut prima dată în timpul sarcinii sau a unei utilizări anterioare de hormoni sexuali, necesită întreruperea utilizării inelului.
- Cu toate că estrogenii și progestativele pot influența rezistența periferică la insulină și toleranța la glucoză, nu există dovezi privind necesitatea modificării regimului terapeutic la pacientele cu diabet zaharat care utilizează contraceptive hormonale. Cu toate acestea, femeile cu diabet zaharat trebuie monitorizate atent în timp ce utilizează NuvaRing, în special în primele luni de utilizare.
- A fost raportată apariția de cazuri noi sau agravare a bolii Crohn și colitei ulcerative la utilizarea contraceptivelor hormonale, dar datele privind o asocieri cu utilizarea acestora sunt neconcludente.
- Cloasma poate să apară ocazional, în special la femeile cu antecedente de cloasmă gravidică. Femeile cu predispoziție la cloasmă trebuie să evite expunerea la soare sau radiații ultraviolete în timpul utilizării NuvaRing.
- Dacă o femeie prezintă oricare din următoarele afecțiuni, este posibil să nu poată să introducă NuvaRing corect sau poate chiar să piardă inelul: prolaps de col uterin, cistocel și/sau rectocel, constipație severă sau cronică.
Foarte rar s-a raportat faptul că NuvaRing a fost introdus incorect în uretră, putând ajunge în vezica urinară. Ca urmare, poziționarea incorectă a inelului trebuie luată în considerare în cazul diagnosticului diferențial în cazul simptomelor de cistită.
- În timpul utilizării NuvaRing, femeile pot prezenta ocazional vaginită. Nu există indicii că eficacitatea NuvaRing este afectată de tratamentul vaginitei, sau că utilizarea NuvaRing influențează tratamentul vaginitei (vezi pct. 4.5).
- A fost raportată, foarte rar, aderența inelului de țesutul vaginal, necesitând îndepărtarea acestuia de către un profesionist în domeniul sănătății. În unele cazuri când țesutul a crescut peste inel, îndepărtarea acestuia s-a realizat prin tăierea inelului fără a inciza țesutul vaginal de deasupra.
- Stările depresive și depresia sunt reacții adverse bine cunoscute ale utilizării contraceptivelor hormonale (vezi pct. 4.8). Depresia poate fi gravă și este un factor de risc bine cunoscut pentru comportament suicidar și suicid. Femeile trebuie sfătuite să se adreseze medicului în caz de schimbări de dispoziție și de simptome depresive, inclusiv la scurt timp după inițierea tratamentului.

EXAMINARE MEDICALĂ/CONSULTAȚIE

Înainte de inițierea sau reinstituirea utilizării NuvaRing, trebuie efectuată o anamneză completă (incluzând antecedentele heredocolaterale) și trebuie exclusă prezența unei sarcini. Trebuie măsurată tensiunea arterială și efectuat un examen fizic, ghidat de contraindicații (vezi pct. 4.3) și atenționări (vezi pct. 4.4). Este important să se atragă atenția femeii asupra informațiilor despre tromboza venoasă

sau arterială, inclusiv riscul NuvaRing comparativ cu al altor CHC, simptomele de TEV și TEA, factorii de risc cunoscuți și ce trebuie să facă în eventualitatea suspectării unei tromboze.

De asemenea, femeia trebuie instruită să citească cu atenție prospectul și să respecte recomandările furnizate. Frecvența și natura examinărilor trebuie să se bazeze pe recomandările din ghidurile terapeutice în vigoare și să fie adaptate pentru fiecare femeie în parte.

Femeile trebuie informate că medicamentele contraceptive hormonale nu oferă protecție împotriva infecției cu HIV (SIDA) și a altor boli cu transmitere sexuală.

EFICACITATE REDUSĂ

Eficacitatea NuvaRing poate fi redusă în eventualitatea unei utilizări necorespunzătoare (pct. 4.2) sau atunci când sunt utilizate medicamente administrate concomitent care scad concentrația plasmatică de etinilestradiol și/sau etonogestrel (pct. 4.5).

CONTROL REDUS AL CICLULUI MENSTRUAL

Sângerările neregulate (pătări sau sângerări intermenstruale) pot să apară în timpul utilizării NuvaRing. Dacă sângerările neregulate apar după cicluri anterioare regulate, iar NuvaRing a fost utilizat în conformitate cu regimul terapeutic recomandat, trebuie luate în considerare cauze non-hormonale, și sunt indicate măsuri adecvate de diagnostic pentru excluderea malignității sau sarcinii. Acestea pot include chiuretajul.

La unele femei poate să nu apară o sângerare de întrerupere în timpul intervalului fără inel. Dacă NuvaRing a fost utilizat în conformitate cu instrucțiunile descrise la pct. 4.2, este puțin probabil ca femeia să fie gravidă. Cu toate acestea, dacă NuvaRing nu a fost utilizat în conformitate cu aceste instrucțiuni înainte de prima lipsă a acestei sângerări de întrerupere sau dacă lipsesc două sângerări de întrerupere, sarcina trebuie exclusă înainte de continuarea utilizării NuvaRing.

EXPUNEREA BĂRBATULUI LA ETINILESTRADIOL ȘI ETONOGESTREL

Amploarea și posibilul rol farmacologic al expunerii partenerului sexual masculin la etinilestradiol și etonogestrel prin absorbție la nivelul penisului nu au fost examinate.

INELE RUPTE

În cazuri foarte rare, s-a raportat pierderea integrității NuvaRing în timpul utilizării (vezi pct. 4.5). S-au raportat leziuni vaginale asociate ruperii inelului. Femeia este sfătuită să scoată inelul rupt și să introducă un inel nou imediat ce este posibil și să utilizeze suplimentar o metodă de contracepție de tip barieră, cum este prezervativul masculin, pentru următoarele 7 zile. Trebuie luată în considerare posibilitatea unei sarcini și femeia trebuie să se adreseze medicului.

EXPULZARE

Au fost raportate cazuri de eliminare a NuvaRing, de exemplu dacă inelul nu a fost introdus corect, la îndepărtarea unui tampon, în timpul contactului sexual, sau în caz de constipație cronică sau severă. Expulzarea neobservată o perioadă lungă de timp poate cauza eșecul contraceptiv și/sau sângerări intermenstruale. De aceea, pentru a asigura eficacitatea, femeia trebuie sfătuită să verifice în mod regulat prezența NuvaRing (de exemplu, înainte și după contactul sexual).

Dacă NuvaRing este eliminat accidental și este lăsat în afara vaginului pentru **mai puțin de 3 ore** eficacitatea contraceptivă nu este redusă. Femeia trebuie să clătească inelul cu apă rece sau călduță (nu fierbinte) și să-l reintroducă imediat ce este posibil, dar cel târziu în timp de 3 ore.

Dacă NuvaRing a fost în afara vaginului sau se presupune că a fost în afara vaginului pentru **mai mult de 3 ore**, eficacitatea contraceptivă poate fi redusă. În acest caz, trebuie urmate recomandările corespunzătoare de la pct. 4.2 „Ce este de făcut dacă inelul a fost temporar în afara vaginului”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

INTERACȚIUNI CU ALTE MEDICAMENTE

Notă: pentru a identifica interacțiunile potențiale, trebuie consultate informațiile privind prescrierea medicamentelor administrate concomitent.

Efectele altor medicamente asupra NuvaRing

Interacțiunile pot apărea cu medicamente sau preparate pe bază de plante care induc enzimele microzomale, ceea ce poate avea ca rezultat creșterea clearance-ului hormonilor sexuali și poate determina sângerări intermenstruale și/sau eșec contraceptiv.

Atitudine terapeutică

Inducția enzimatică poate fi observată deja după câteva zile de tratament. Inducția enzimatică maximă este vizibilă, în general, în decurs de câteva săptămâni. După întreruperea tratamentului medicamentos, inducția enzimatică poate fi menținută timp de aproximativ 4 săptămâni.

Tratamentul pe termen scurt

Femeile aflate în tratament cu medicamente inductoare enzimatică sau preparate pe bază de plante trebuie să utilizeze temporar, suplimentar la NuvaRing, o metodă contraceptivă de tip barieră sau altă metodă de contracepție. Notă: NuvaRing nu trebuie utilizat cu o diafragmă, cu o cupolă cervicală sau cu un prezervativ feminin. Metoda contraceptivă de tip barieră trebuie utilizată pe toată durata administrării tratamentului medicamentos concomitent și timp de 28 zile după întreruperea acestuia. Dacă administrarea concomitentă a medicamentului durează mai mult decât cele 3 săptămâni ale ciclului de utilizare a inelului, inelul următor trebuie introdus imediat, fără a avea intervalul obișnuit fără inel.

Tratamentul pe termen lung

La femeile aflate în tratament pe termen lung cu substanțe active inductoare ale enzimelor hepatice, se recomandă utilizarea unei alte metode contraceptive non-hormonale eficiente.

Următoarele interacțiuni au fost raportate în literatura de specialitate.

Substanțele care cresc clearance-ul contraceptivelor hormonale combinate

Interacțiunile pot apărea cu medicamente sau preparate pe bază de plante inductoare ale enzimelor microzomale, în mod specific ale enzimelor citocromului P450 (CYP), care pot determina creșterea clearance-ului, reducând concentrațiile plasmatice ale hormonilor sexuali și pot scădea eficacitatea contraceptivelor hormonale combinate, inclusiv NuvaRing. Aceste medicamente includ fenitoină, fenobarbital, primidonă, bosentan, carbamazepină, rifampicină și, de asemenea, posibil oxcarbazepină, topiramă, felbamat, griseofulvină, unii inhibitori ai proteazei HIV (de exemplu ritonavir) și inhibitori non-nucleozidici ai reverstranscriptazei (de exemplu efavirenz), și preparate care conțin remedii naturiste sunătoare.

Substanțele cu efecte variabile asupra clearance-ului contraceptivelor hormonale combinate

În cazul administrării concomitente cu contraceptive hormonale, numeroase combinații ale inhibitorilor proteazei HIV (de exemplu nelfinavir) și inhibitorii non-nucleozidici ai reverstranscriptazei (de exemplu nevirapină) și/sau combinații cu medicamente antivirale împotriva VHC (de exemplu boceprevir, telaprevir) pot crește sau scădea concentrațiile plasmatice ale progestativelor, inclusiv etonogestrel sau ale estrogenului. Efectul net al acestor modificări poate fi, în unele cazuri, relevant din punct de vedere clinic.

Substanțele care scad clearance-ul contraceptivelor hormonale combinate

Relevanța clinică a potențialelor interacțiuni cu inhibitori enzimatici rămâne necunoscută.

Administrarea concomitentă de inhibitori CYP3A4 puternici (de exemplu ketoconazol, itraconazol, claritromicină) sau moderați (de exemplu fluconazol, diltiazem, eritromicină) poate crește concentrațiile serice de estrogeni sau progestative, inclusiv etonogestrel.

Au fost raportate cazuri de rupturi ale inelului în timpul utilizării concomitente a preparatelor intravaginale, incluzând medicamente antimicotice, antibiotice și produse lubrifiante (vezi pct. 4.4 „Inele rupte”). Pe baza datelor de farmacocinetică, este puțin probabil ca antimicoticele și spermicidele administrate vaginal să afecteze eficacitatea contraceptivă și siguranța NuvaRing.

Contraceptivele hormonale pot interfera cu metabolizarea altor medicamente. Ca urmare, concentrațiile plasmatică și tisulare pot fie să crească (de exemplu ciclosporină), fie să scadă (de exemplu lamotrigină).

Interacțiuni farmacodinamice

Utilizarea concomitentă cu medicamente care conțin ombitasvir/paritaprevir/ritonavir și dasabuvir, cu sau fără ribavirină, sau glecaprevir/pibrentasvir poate accentua riscul de creșteri ale valorilor ALT (vezi pct. 4.3 și 4.4). Prin urmare, utilizatoarele NuvaRing trebuie să treacă la o metodă contraceptivă alternativă (de exemplu, metodă contraceptivă numai pe bază de progestogen sau metode non-hormonale) înainte de începerea tratamentului cu această schemă terapeutică combinată. Utilizarea NuvaRing poate fi reluată la 2 săptămâni după terminarea tratamentului cu această schemă terapeutică combinată.

INVESTIGAȚII DIAGNOSTICE

Utilizarea de contraceptive steroidiene poate influența rezultatele anumitor teste de laborator, incluzând parametrii biochimici ai ficatului, tiroidei, funcției renale și suprarenale, concentrațiile plasmatică ale proteinelor transportoare (de exemplu globulina de legare a corticosteroidilor, globulina de legare a hormonilor sexuali), fracțiunile de lipide/lipoproteine, parametrii metabolismului glucidic și parametrii coagulării și fibrinolizei. În general, modificările rămân în limitele valorilor normale de laborator.

INTERACȚIUNEA CU TAMPOANE INTERNE

Datele farmacocinetice arată că utilizarea tamponelor interne nu are efect asupra absorbției sistemice a hormonilor eliberați de NuvaRing. În cazuri rare, NuvaRing poate fi eliminat în timpul înlăturării unui tampon (vezi recomandarea pentru „Ce este de făcut dacă inelul a fost temporar în afara vaginului”).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Fertilitatea

NuvaRing este indicat pentru prevenirea sarcinii. În cazul în care o femeie vrea să oprească utilizarea NuvaRing deoarece vrea să rămână gravidă, i se recomandă să aștepte până când ea are o perioadă naturală înainte de a încerca să conceapă un copil, deoarece acest lucru o va ajuta să calculeze data nașterii copilului.

Sarcina

Nu este indicată utilizarea NuvaRing în timpul sarcinii. Dacă în timpul utilizării NuvaRing apare sarcina, inelul trebuie îndepărtat. Studii epidemiologice ample nu au demonstrat creșterea riscului de malformații la copii născuți de femeile care au utilizat COC înainte de sarcină și nici efecte teratogene atunci când COC au fost utilizate inadecvat la începutul sarcinii.

Un studiu clinic efectuat la un număr mic de femei a arătat că în pofida administrării intravaginale, concentrațiile intrauterine ale hormonilor steroidieni din NuvaRing sunt similare cu valorile observate la utilizatoarele de COC (vezi pct. 5.2). Nu există raportări din practica clinică privind efectele asupra sarcinilor expuse la NuvaRing.

Riscul crescut de TEV trebuie luat în considerare la reînceperea utilizării NuvaRing în perioada post-partum (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Alăptarea

Alăptarea poate fi influențată de estrogeni, deoarece aceștia pot reduce cantitatea și pot modifica compoziția laptelui matern. Ca urmare, utilizarea NuvaRing nu trebuie recomandată, în general, până când mama nu și-a înțărcat complet copilul. Mici cantități de hormoni steroidieni și/sau metaboliți ai acestora pot fi eliminate în lapte, dar nu există dovezi că acest fapt influențează nefavorabil sănătatea sugarului.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Pe baza profilului farmacodinamic, este de așteptat ca NuvaRing să nu aibă nicio influență sau să aibă o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent în studiile clinice efectuate cu NuvaRing au fost cefalee, infecții vaginale și secreții vaginale, fiecare raportate de 5-6% dintre femei.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

S-a observat un risc crescut de evenimente trombotice și tromboembolice arteriale și venoase, inclusiv infarct miocardic, accident vascular cerebral, atacuri ischemice tranzitorii, tromboză venoasă și embolie pulmonară la femeile care utilizează CHC, prezentate mai detaliat la pct. 4.4.

De asemenea, alte reacții adverse au fost raportate la femeile care utilizează CHC: acestea sunt prezentate mai detaliat la pct. 4.4.

Reacțiile adverse care au fost raportate în studiile clinice, studiile observaționale sau în timpul utilizării după punerea pe piață a NuvaRing sunt enumerate în tabelul de mai jos. Este menționat termenul MedDRA cel mai potrivit pentru a descrie o anumită reacție adversă.

Toate reacțiile adverse sunt enumerate în funcție de clasificarea pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență; frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Aparate, sisteme și organe	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Cu frecvență necunoscută¹
Infecții și infestări	Infecție vaginală	Cervicită, cistită, infecție a tractului urinar		
Tulburări ale sistemului imunitar				Reacții de hipersensibilitate, incluzând anafilaxie și exacerbarea simptomelor de angioedem ereditar și dobândit
Tulburări metabolice și de nutriție		Creșterea apetitului alimentar		
Tulburări psihice	Depresie, scăderea libidoului	Labilitate afectivă, alterări ale dispoziției, modificare a stării de dispoziție		
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee, migrenă	Amețeli, hipoestezie		
Tulburări oculare		Tulburări vizuale		

Aparate, sisteme și organe	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Cu frecvență necunoscută¹
Tulburări vasculare		Bufeuri	Tromboembolism venos Tromboembolism arterial	
Tulburări gastro-intestinale	Durere abdominală, greață	Distensie abdominală, diaree, vărsături, constipație		
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Acnee	Alopecie, eczemă, prurit, erupție cutanată tranzitorie, urticarie		Cloasmă
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		Lombalgie, spasme musculare, durere la nivelul extremităților		
Tulburări renale și ale căilor urinare		Disurie, micțiune imperioasă, polakiurie		
Tulburări ale aparatului genital și sânului	Mastodinie, prurit genital la femei, dismenoree, durere pelvină, secreții vaginale	Amenoree, disconfort la nivelul sânilor, mărire a sânilor, tumori mamare, polip cervical, sângerare la contact sexual, dispareunie, ectropion cervical, mastoză fibrochistică, menoragie, metroragie, disconfort pelvin, sindrom premenstrual, spasme uterine, senzație de arsură vaginală, miros vaginal, durere vaginală, disconfort vulvovaginal, uscăciune vulvovaginală	Galactoree	Afecțiuni ale penisului
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		Fatigabilitate, iritabilitate, stare generală de rău, edeme, senzație de corp străin		Creșterea excesivă a țesutului la nivelul inelului vaginal
Investigații diagnostice	Creștere ponderală	Creștere a tensiunii arteriale		
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate	Disconfort legat de utilizarea inelului vaginal, expulzarea inelului vaginal	Complicație legată de utilizarea inelului vaginal		Leziuni vaginale asociate ruperii inelului

¹ Enumerare a reacțiilor adverse bazată pe raportări spontane.

Tumori hormono-dependente (de exemplu tumori hepatice, neoplasm mamar) au fost raportate în asociere cu utilizarea CHC. Pentru informații suplimentare, vezi pct. 4.4.

În cazuri foarte rare, s-a raportat pierderea integrității NuvaRing în timpul utilizării (vezi pct. 4.4 și 4.5).

Interacțiuni

Sângerările intermenstruale și/sau eșecul contraceptiv pot rezulta din interacțiunile altor medicamente (inductoare enzimatic) cu contraceptivele hormonale (vezi pct. 4.5).

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478- RO
e-mail: adr@anm.ro
Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

În caz de supradozaj cu contraceptive hormonale nu au fost raportate efecte toxice severe. Simptomele care pot să apară în acest caz sunt: greață, vărsături și, la fetele tinere, uşoare sângerări vaginale. Nu există antidot și tratamentul trebuie să fie simptomatic.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: alte preparate ginecologice, contraceptive intravaginale, inel intravaginal cu progestogen și estrogen, codul ATC: G02BB01

Mecanism de acțiune

NuvaRing conține etonogestrel și etinilestradiol. Etonogestrelul este un progestogen, derivat de 19-nortestosteron care se leagă cu o afinitate crescută de receptorii progestogenici în organele țintă. Etinilestradiolul este un estrogen larg utilizat în medicamentele contraceptive. Efectul contraceptiv al NuvaRing se bazează pe mai multe mecanisme, cel mai important dintre ele fiind inhibarea ovulației.

Eficacitate și siguranță clinică

Au fost efectuate în întreaga lume (SUA, UE și Brazilia) studii clinice la femei cu vârsta cuprinsă între 18 și 40 ani. Eficacitatea contraceptivă pare să fie cel puțin comparabilă cu cea cunoscută pentru contraceptivele orale combinate. Tabelul următor prezintă indicii Pearl (numărul de sarcini la 100 femei-ani de utilizare) observați în studiile clinice efectuate cu NuvaRing.

Metoda de analiză	Indicele Pearl	ÎI 95%	Numărul de cicluri
ITT (utilizator + eșecuri ale metodei)	0,96	0,64-1,39	37977
PP (eșecuri ale metodei)	0,64	0,35-1,07	28723

La utilizarea de COC cu doză mare (0,050 mg etinilestradiol) riscul de neoplasm endometrial și ovarian este redus. Rămâne de stabilit dacă acest lucru este valabil, de asemenea, în cazul contraceptivelor cu doză mai mică cum este NuvaRing.

CARACTERISTICILE SÂNGERĂRII

Un studiu comparativ amplu efectuat cu CO conținând 150/30 µg levonorgestrel/etinilestradiol (n=512 față de n=518), care a evaluat caracteristicile sângerării vaginale timp de 13 cicluri a arătat o incidență redusă de pătări sau sângerări intermenstruale pentru NuvaRing (2,0-6,4%). Mai mult, sângerarea vaginală a fost exclusiv limitată la intervalul fără inel pentru cei mai mulți subiecți (58,8-72,8 %).

EFACTE ASUPRA DENSITĂȚII MINERALE OSOASE

Efectele NuvaRing (n=76) asupra densității minerale osoase (DMO) au fost studiate în comparație cu un dispozitiv intrauterin (DIU) non-hormonal (n=31) la femei pe o perioadă de 2 ani. Nu au fost observate efecte adverse asupra masei osoase.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea NuvaRing nu au fost studiate la adolescente cu vârsta sub 18 ani.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Etonogestrel

Absorbție

Etonogestrelul eliberat de NuvaRing este absorbit rapid la nivelul mucoasei vaginale. Concentrația plasmatică maximă de etonogestrel, de aproximativ 1700 pg/ml, este atinsă la aproximativ o săptămână după introducerea. Concentrațiile plasmatice prezintă mici variații și scad lent la aproximativ 1600 pg/ml după o săptămână, 1500 pg/ml după 2 săptămâni și 1400 pg/ml după 3 săptămâni de utilizare. Biodisponibilitatea absolută este aproximativ 100%, fiind mai mare decât după administrarea orală. Au fost măsurate concentrațiile etonogestrelului la nivelul colului uterin și intrauterin la un număr mic de femei care utilizează NuvaRing sau un contraceptiv oral conținând desogestrel 0,150 mg și etinilestradiol 0,020 mg. Valorile observate au fost comparabile.

Distribuție

Etonogestrelul se leagă de albuminele serice și de globulinele transportoare ale hormonilor sexuali (SHBG). Volumul aparent de distribuție al etonogestrelului este 2,3 l/kg.

Metabolizare

Etonogestrelul este metabolizat pe căile cunoscute ale metabolizării steroizilor. Clearance-ul plasmatic aparent este aproximativ 3,5 l/oră. Nu s-au observat interacțiuni directe cu etinilestradiolul administrat concomitent.

Eliminare

Concentrațiile plasmatice ale etonogestrelului scad în 2 faze. Faza terminală este caracterizată printr-un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare de aproximativ 29 ore. Etonogestrelul și metaboliții săi sunt eliminați într-un raport urinar/biliar de aproximativ 1,7:1. Timpul de înjumătățire prin eliminare al metaboliților este de aproximativ 6 zile.

Etinilestradiol

Absorbție

Etinilestradiolul eliberat de NuvaRing este absorbit rapid la nivelul mucoasei vaginale. Concentrația plasmatică maximă de etinilestradiol este atinsă la 3 zile după introducerea inelului și scade la 19 pg/ml după o săptămână, 18 pg/ml după 2 săptămâni și 18 pg/ml după 3 săptămâni de utilizare. Expunerea sistemică lunară la etinilestradiolul (ASC_{0-∞}) conținut în NuvaRing este de 10,9 ng•oră/ml. Biodisponibilitatea absolută este aproximativ 56%, fiind comparabilă cu administrarea orală a etinilestradiolului. Au fost măsurate concentrațiile etinilestradiolului la nivelul colului uterin și intrauterin la un număr mic de femei care utilizează NuvaRing sau un contraceptiv oral conținând desogestrel 0,150 mg și etinilestradiol 0,020 mg. Valorile observate au fost comparabile.

Distribuție

Etinilestradiolul se leagă în proporție crescută, dar nespecific, de albuminele plasmatice. A fost determinat un volum aparent de distribuție de aproximativ 15 l/kg.

Metabolizare

Etinilestradiolul este metabolizat în principal prin hidroxilare aromatică, dar se formează o varietate mare de metaboliți hidroxilați și metilați. Aceștia sunt prezenți ca metaboliți liberi și sub formă de sulfați și glucurononconjuțați. Clearance-ul aparent este aproximativ 35 l/oră.

Eliminare

Concentrațiile plasmatice ale etinilestradiolului scad în 2 faze. Faza terminală este caracterizată de o variație individuală mare a timpului de înjumătățire, rezultând o valoare mediană a timpului de

înjumătățire prin eliminare de aproximativ 34 ore. Etinilestradiolul nemodificat nu este eliminat; metabolii etinilestradiolului sunt eliminați într-un raport urinar/biliar de 1,3:1. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al metabolitului este de aproximativ 1,5 zile.

Grupe speciale de populație

Copii și adolescenți

Farmacocinetica NuvaRing administrat la adolescente sănătoase, aflate în perioada postmenarhă, cu vârsta sub 18 ani, nu a fost studiată.

Efectul insuficienței renale

Nu au fost efectuate studii pentru evaluarea efectului afecțiunii renale asupra farmacocineticii NuvaRing.

Efectul insuficienței hepatice

Nu au fost efectuate studii pentru evaluarea efectului afecțiunii hepatice asupra farmacocineticii NuvaRing. Cu toate acestea, hormonii steroidieni pot fi metabolizați deficitar la femeile cu insuficiență hepatică.

Grupuri etnice

Nu au fost efectuate studii adecvate pentru evaluarea farmacocineticii la grupuri etnice.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice pentru etinilestradiol și etonogestrel nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, potențialul carcinogen, toxicitatea asupra funcției de reproducere, altele decât cele deja cunoscute pentru om.

Evaluarea riscului de mediu (ERM)

Studiile privind evaluarea riscului de mediu au evidențiat faptul că 17 α -etinilestradiol și etonogestrel pot prezenta un risc pentru organismele acvatice de suprafață (vezi pct. 6.6).

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Poli (etilenă-acetat de vinil), 28% acetat de vinil (EVA 28);
Poli (etilenă-acetat de vinil), 9% acetat de vinil (EVA 9);
Stearat de magneziu

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

40 luni

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Înainte de eliberare către pacient:

3 ani, a se păstra la frigider (2°C–8°C).

În momentul eliberării către pacient:

Farmacistul notează pe ambalaj data eliberării. Inelul trebuie inserat nu mai târziu de 4 luni de la data eliberării, dar în toate cazurile înainte de data de expirare, oricare ar fi prima.

După eliberare către pacient:

4 luni, a se păstra la temperaturi sub 30°C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină și umiditate.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

NuvaRing

Plic conținând un sistem cu cedare vaginală NuvaRing. Plicul este confecționat din folie de aluminiu cu un film interior din polietilenă cu densitate joasă și un film exterior din polietilenă tereftalat (PET). Acesta este resigilabil și rezistent la apă. Plicul este ambalat într-o cutie tipărită, împreună cu prospectul.

Aplicatorul NuvaRing

Distribuit separat sau inclus în ambalaj. Este posibil ca aplicatorul NuvaRing să nu fie disponibil în toate țările. Aplicatorul este un dispozitiv din plastic, nesteril, realizat dintr-un polimer de polipropilenă, care conține un aditiv de reducere a frecării (în procent mai mic de 5%). Acesta este destinat utilizării unice (adică de unică folosință). Fiecare aplicator este ambalat individual. Aplicatorul prezintă un marcaj CE care este ștanțat pe dispozitiv.

Medicamentul este disponibil în:

- Ambalaj cu 1 inel
- Ambalaj cu 1 inel și 1 aplicator
- Ambalaj cu 3 inele
- Ambalaj cu 3 inele și 3 aplicatoare

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

NuvaRing

Vezi pct. 4.2. Farmacistul trebuie să noteze pe ambalaj data eliberării. Este recomandat ca la forma de prezentare cu 3 inele să indice data eliberării și pe cutie și pe plic. NuvaRing trebuie inserat nu mai târziu de 4 luni de la data eliberării, dar în toate cazurile înainte de data de expirare, oricare ar fi prima. După îndepărtare, NuvaRing trebuie repus în plicul resigilabil și aruncat împreună cu reziduurile menajere de asemenea manieră încât să se evite contactul accidental cu alte persoane. Acest medicament poate reprezenta un risc pentru mediu (vezi pct. 5.3). NuvaRing nu trebuie aruncat în toaletă. Orice inel neutilizat (expirat) trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Aplicatorul NuvaRing

Aplicatorul NuvaRing nu trebuie reutilizat; acesta este conceput pentru o singură utilizare. În cazul în care aplicatorul este scăpat accidental, acesta trebuie spălat cu apă rece până la călduță (NU fierbinte). Aplicatorul trebuie aruncat împreună cu reziduurile menajere imediat după utilizare. Acesta nu trebuie aruncat în toaletă.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

ORGANON BIOSCIENCES S.R.L.

Strada Av. Popișteanu, Nr. 54A, Expo Business Park, Clădirea 2
Birou 306 și Birou 307, Etaj 3, Sectorul 1, București, România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

4823/2012/01-02-03-04

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data reînnoirii autorizației: Iulie 2012

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Februarie 2023