

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

NuvaRing 0,120 mg/0,015 mg na 24 ur vaginalni dostavni sistem

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

NuvaRing vsebuje 11,7 mg etonogestrela in 2,7 mg etinilestradiola. Etonogestrel in etinilestradiol se sproščata iz obročka v povprečnih količinah 0,120 mg oz. 0,015 mg na 24 ur v obdobju 3 tednov.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

vaginalni dostavni sistem

NuvaRing je mehek, prozoren in brezbarven ali skoraj brezbarven obroček z zunanjim premerom 54 mm in premerom na prerezu 4 mm.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Kontracepcija

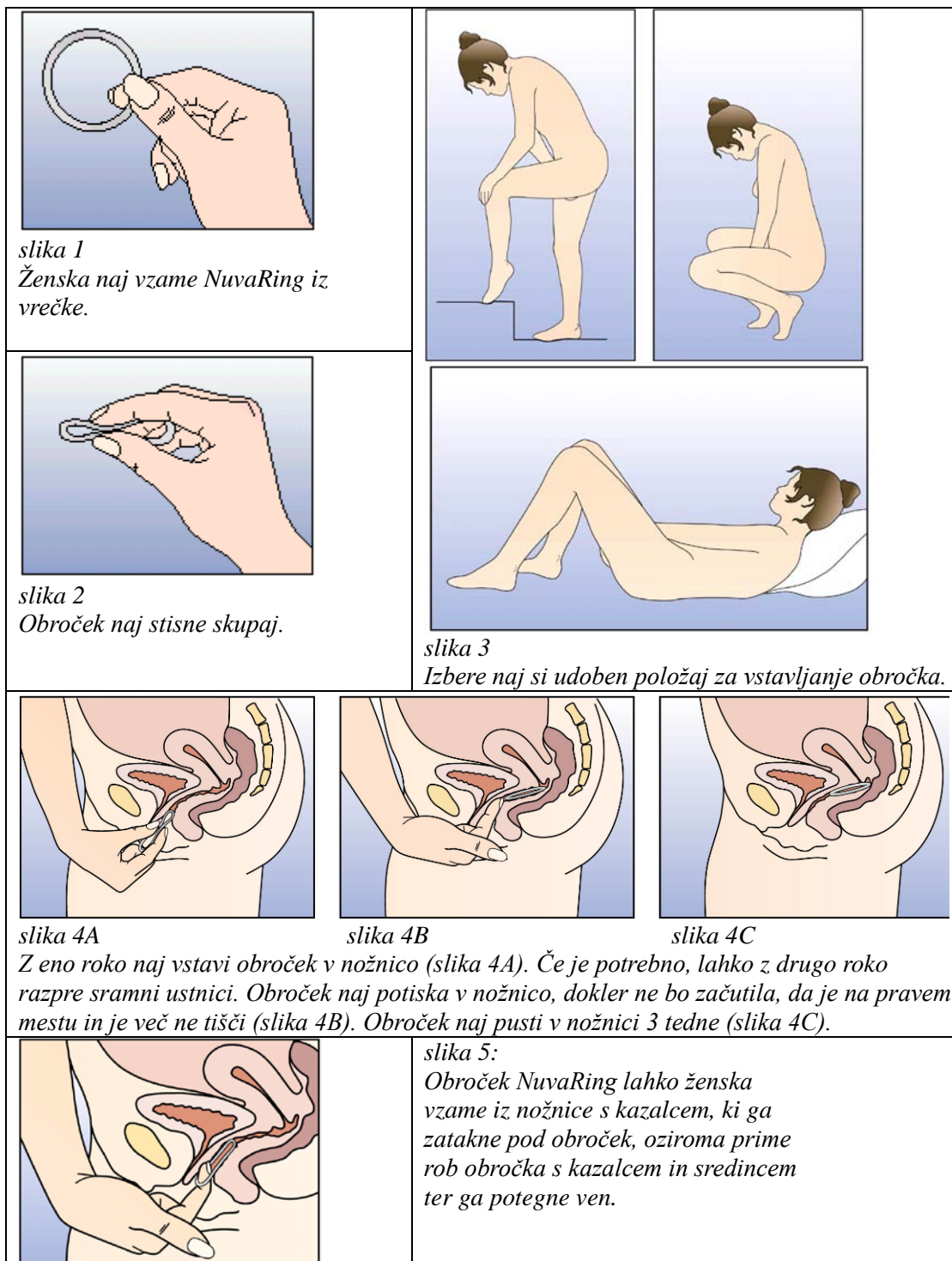
Zdravilo NuvaRing je namenjeno ženskam v rodni dobi. Varnost in učinkovitost zdravila sta bili ugotovljeni pri ženskah, starih od 18 do 40 let.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

KAKO UPORABLJATI NUVARING

Ženska si bo obroček NuvaRing lahko sama vstavljala v nožnico, zdravnik pa naj ji svetuje, kako naj si ga vstavlja in kako naj ga jemlje ven. Za vstavljanje obročka v nožnico naj izbere položaj, ki je najbolj udoben zanj, na primer stanje z dvignjeno eno nogo, čepenje ali ležanje na hrbtu. NuvaRing naj stisne in si ga vstavi tako globoko v nožnico, da jo ne bo tiščal. Točen položaj obročka NuvaRing v nožnici ni bistvenega pomena za kontracepcijski učinek obročka (*glejte slike 1-4*).

Po vstavitvi obročka NuvaRing v nožnico (glejte poglavje 'Kako začeti z uporabo zdravila NuvaRing') naj ga ženska pusti notri neprekinjeno 3 tedne. Priporočljivo je, da redno preverja, ali je obroček še v nožnici. Če NuvaRing slučajno izpade iz nožnice, naj upošteva navodila iz poglavja 4.2 'Kaj storiti, če obroček začasno izpade iz nožnice' (za dodatne informacije glejte poglavje 4.4 'Izpad obročka'). NuvaRing naj vzame ven po 3 tednih uporabe, in sicer na isti dan v tednu, kot ga je vstavila. Po enotedenskem premoru brez uporabe obročka naj si vstavi nov obroček (*npr. če je NuvaRing vstavila v sredo ob približno 10. uri zvečer, naj ga tudi vzame ven v sredo čez 3 tedne ob približno 10. uri zvečer, naslednjo sredo pa naj si ponovno vstavi nov obroček*). NuvaRing lahko ženska vzame ven s kazalcem, ki ga zatakne pod obroček, ali pa ga prime s kazalcem in sredincem in ga potegne ven (*slika 5*). Uporabljeni obroček naj spravi v vrečko (shranjujte nedosegljivo otrokom in hišnim ljubljencem) in ga zavrže, kot je opisano v poglavju 6.6. Odtegnitvena krvavitev običajno nastopi 2 do 3 dni po odstranitvi obročka NuvaRing in morda še ne bo popolnoma končana, ko si bo že vstavila naslednji obroček.



KAKO ZAČETI Z UPORABO ZDRAVILA NUVARING

Če ženska v preteklem ciklusu ni uporabljala hormonskega kontraceptiva

Obroček NuvaRing naj si vstavi na prvi dan svojega naravnega menstrualnega ciklusa (t.j. na prvi dan menstruacije). NuvaRing lahko začne uporabljati tudi med 2. in 5. dnevom ciklusa, vendar priporočamo v času prvega ciklusa tudi uporabo dodatne pregradne metode, in sicer v prvih 7 dneh uporabe obročka NuvaRing.

Prehod s kombiniranega hormonskega kontraceptiva

Ženska naj si vstavi NuvaRing najkasneje na dan po običajnem premoru brez jemanja tablet, uporabe obliža ali jemanja neaktivnih, placebo tablet prejšnjega kombiniranega hormonskega kontraceptiva.

Če je ženska uporabljala prejšnjo kontracepcijsko metodo redno in pravilno ter obstaja razumna gotovost, da ni noseča, lahko opravi prehod z uporabe prejšnjega kombiniranega hormonskega kontraceptiva na zdravilo NuvaRing na katerikoli dan ciklusa.

Premora brez jemanja hormonov v okviru prejšnje kontracepcijske metode ne sme nikoli podaljšati preko priporočene dolžine.

Prehod z izključno progestagenske metode (mini tabletko, vsadka ali injekcij) ali materničnega vložka (IUD) s progestagenom

Ženska lahko preide z uporabe mini tabletko na zdravilo NuvaRing na katerikoli dan (pri vsadku ali pri materničnem vložku naj to stori na dan njegove odstranitve, pri injekcijah pa takrat, ko bi morala prejeti naslednjo injekcijo), vendar mora v vseh teh primerih v času prvih 7 dni uporabe zdravila NuvaRing uporabljati tudi dodatno pregradno metodo.

Po splavu v prvem trimesečju nosečnosti

Z uporabo zdravila NuvaRing lahko ženska začne takoj. Pri tem ji ni treba uporabljati dodatnih kontracepcijskih ukrepov. Če takojšen prehod ni zaželen, mora upoštevati nasvet za primer 'Brez uporabe hormonskih kontraceptivov v predhodnem ciklusu'. Svetujte ji, naj medtem uporablja drugo kontracepcijsko metodo.

Po porodu ali splavu v drugem trimesečju nosečnosti

Za doječe matere glejte poglavje 4.6.

Ženskam iz te skupine svetujte, naj začnejo jemati zdravilo v četrtem tednu po porodu ali splavu v drugem trimesečju nosečnosti. Če ga bodo začele jemati kasneje, jim svetujte, naj v prvih 7 dneh uporabe zdravila NuvaRing uporabljajo dodatno pregradno metodo. Če pa je ženska že imela spolni odnos, je treba izključiti nosečnost oziroma mora počakati na prvo menstruacijo, preden bo lahko začela uporabljati zdravilo NuvaRing.

ODSTOPANJA OD PRIPOROČENEGA REŽIMA ODMERJANJA

Če ženska odstopi od priporočenega režima odmerjanja, se lahko zmanjša kontracepcijska učinkovitost zdravila in nadzor ciklusa. Da bi se izognili izgubi kontracepcijske učinkovitosti v primeru odstopanj, lahko ženski svetujete naslednje:

- **Kaj storiti v primeru podaljšanega premora brez uporabe obročka**

Ženska naj si vstavi novi obroček, takoj ko se spomni. Poleg tega mora v naslednjih 7 dneh uporabljati pregradno metodo, na primer kondom. Če je imela v času premora spolni odnos, je treba upoštevati možnost nosečnosti. Daljši ko je premor brez uporabe obročka, večje je tveganje za nosečnost.

- **Kaj storiti, če je bil obroček začasno zunaj nožnice**

NuvaRing naj si ženska pusti v nožnici neprekinjeno 3 tedne. Če ji obroček slučajno izpade iz nožnice, ga lahko spere s hladno do mlačno (ne pa vročo) vodo in si ga takoj ponovno vstavi.

Če je bil NuvaRing zunaj nožnice **manj kot 3 ure**, njegova kontracepcijska učinkovitost ne bo zmanjšana. Ženska naj si ga čimprej ponovno vstavi, najkasneje pa v roku 3 ur.

Če je bil NuvaRing zunaj nožnice oziroma ženska sumi, da je bil zunaj nožnice **več kot 3 ure v 1. ali 2. tednu** uporabe, je lahko njegova kontracepcijska učinkovitost zmanjšana. Obroček naj si ponovno vstavi, takoj ko se spomni. Dokler ni bil obroček v nožnici neprekinjeno 7 dni, naj ob tem uporablja tudi pregradno metodo, na primer kondom. Daljši ko je čas, ko je bil NuvaRing zunaj nožnice, in bližje ko je ta čas premoru, večje je tveganje za nosečnost.

Če je bil NuvaRing zunaj nožnice oziroma ženska sumi, da je bil zunaj nožnice **več kot 3 ure v 3. tednu** tritedenskega obdobja uporabe obročka, je lahko njegova kontracepcijska učinkovitost zmanjšana. Ženska naj zavrže ta obroček in upošteva eno od naslednjih dveh možnosti:

1. Nemudoma naj si vstavi nov obroček
Opomba: Ko si bo vstavila nov obroček, se bo začelo naslednje tritedensko obdobje uporabe. V tem primeru morda ne bo imela odtegnitvene krvavitve iz prejšnjega ciklusa, lahko pa se bo pojavila vmesna ali pikčasta krvavitve.
2. Ženska naj si po menstruaciji vstavi nov obroček najkasneje 7 dni (7x24 ur) po izpadu ali po odstranitvi prejšnjega obročka.
Opomba: To možnost sme uporabiti le, če je bil obroček neprekinjeno v nožnici v prejšnjih 7 dneh.

- **Kaj storiti v primeru podaljšane uporabe obročka**

Kljub temu, da to ni priporočljiv režim odmerjanja, je kontracepcijska učinkovitost zdravila NuvaRing še vedno zadostna, če je ženska uporabljala obroček **največ 4 tedne**. Lahko ima enotedenski premor brez uporabe obročka in si potem vstavi novega. Če je bil obroček NuvaRing v nožnici **več kot 4 tedne**, je lahko njegova kontracepcijska učinkovitost zmanjšana in morate pred uporabo novega obročka NuvaRing izključiti nosečnost.

Če ženska ni upoštevala priporočenega režima odmerjanja in ni imela odtegnitvene krvavitve v času naslednjega premora brez uporabe obročka, morate pred uporabo novega obročka NuvaRing izključiti nosečnost.

KAKO PRESTAVIMO OZIROMA KAKO ZAPOZNIMO MENSTRUACIJO

Če je v izjemnih primerih potrebno **zpozniti** menstruacijo, si lahko ženska vstavi nov obroček takoj, brez premora, in ga uporablja do 3 tedne. V tem času bo lahko imela vmesne krvavitve ali samo pikčaste krvavitve. Po običajnem enotedenskem premoru naj nadaljuje z redno uporabo obročka NuvaRing.

Za **prestavitve** menstruacije na kateri drug dan v tednu, kot jo ima običajno ob sedanji shemi odmerjanja, lahko ženski svetujete, naj skrajša trajanje naslednjega premora za želeno število dni. Krajši ko je premor, večje je tveganje, da ne bo imela odtegnitvene krvavitve, ampak bo imela med uporabo naslednjega obročka vmesne oziroma samo pikčaste krvavitve.

4.3 Kontraindikacije

Zdravila NuvaRing ženske ne smejo uporabljati v primeru, da imajo katero od spodaj navedenih bolezni ali motenj. Če se katera od teh bolezni ali motenj pojavi prvič prav med uporabo obročka NuvaRing, ga mora ženska nemudoma odstraniti:

- obstoječa venska tromboza ali venska tromboza v anamnezi, z ali brez pljučne embolije,
- obstoječa arterijska tromboza ali arterijska tromboza v anamnezi (npr. cerebrovaskularni infarkt, miokardni infarkt) ali prodromi tromboze (npr. angina pectoris ali prehodna ishemična ataka),
- znana nagnjenost k nastanku venske ali arterijske tromboze, z ali brez dedne komponente, na primer odpornost na aktivirani protein C (APC), pomanjkanje antitrombina-III, pomanjkanje proteina C, pomanjkanje proteina S, hiperhomocisteinemija in antifosfolipidna protitelesa (protitelesa proti kardiolipinu, lupusni antikoagulant),
- migrena s fokalnimi nevrološkimi simptomi v anamnezi,
- sladkorna bolezen s prizadetostjo ožilja,
- obstoj izrazitega dejavnika tveganja ali več dejavnikov tveganja za vensko ali arterijsko trombozo lahko tudi sodi med kontraindikacije (glejte poglavje 4.4),
- pankreatitis ali pankreatitis v anamnezi, če je združen z izrazito hipertrigliceridemijo,
- obstoječa huda jetrna bolezen ali jetrna bolezen v anamnezi, pri kateri se izvidi delovanja jeter niso povrnili na normalne vrednosti,

- obstoječi jetrni tumorji ali jetrni tumorji v anamnezi (benigni ali maligni),
- znane maligne bolezni ali sum na maligno bolezen genitalnih organov ali dojk, če je bil navzoč vpliv steroidnih spolnih hormonov,
- nediagnosticirane vaginalne krvavitve,
- preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov v zdravilu NuvaRing.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

OPOZORILA

Če je navzoča katera od spodaj naštetih bolezni/dejavnikov tveganja, je treba pretehtati koristi uporabe zdravila NuvaRing glede na možna tveganja pri vsaki posamezni ženski in se o tem pogovoriti z njo, preden se odloči, da ga bo začela uporabljati. V primeru poslabšanja stanja, izbruha ali prvega pojava katere od navedenih bolezni ali dejavnikov tveganja naj se ženska posvetuje s svojim zdravnikom, ki bo presodil, ali lahko še naprej uporablja obroček ali naj raje preneha z njegovo uporabo. Vsi spodnji podatki temeljijo na epidemioloških podatkih, zbranih pri uporabi kombiniranih peroralnih kontraceptivov. Epidemiološki podatki za vaginalno pot uporabe hormonov niso na voljo, vendar veljajo opozorila tudi za uporabo zdravila NuvaRing.

1. Bolezni ožilja

- Uporaba hormonskih kontraceptivov je bila povezana s pojavom venske tromboze (globoke venske tromboze in pljučne embolije) ter arterijske tromboze in spremljajočih zapletov, včasih s smrtnim izidom.
- Pri uporabi kateregakoli kombiniranega peroralnega kontraceptiva (KPK) je tveganje za nastanek venskih tromboembolizmov (VTE) večje kot pri ženskah, ki le-teh ne uporabljajo. To povečano tveganje je manjše od tveganja za nastanek VTE v času nosečnosti, ki je ocenjeno na 60 primerov na vsakih 100.000 nosečih žensk-let. VTE je smrtna v 1% do 2% primerov. Ni znano, kako zdravilo NuvaRing vpliva na to tveganje v primerjavi z drugimi kombiniranimi hormonskimi kontraceptivi.
- Pri uporabnicah KPK so izredno redko poročali o nastanku tromboze tudi v drugih krvnih žilah, npr. v jetrnih, mezenteričnih, ledvičnih, možganskih ali mrežničnih venah ali arterijah, vendar se mnenja strokovnjakov razhajajo glede tega, ali je pojav tromboze na teh mestih res povezan z uporabo KPK.
- Simptomi venske ali arterijske tromboze so lahko naslednji: nenavadna, enostranska bolečina in/ali otekanje v eni nogi, nenadne hude bolečine v prsnem košu, ki lahko izžarevajo v levo roko ali pa ne, nenadne težave z dihanjem, nenaden pojav kašlja, vsi nenavadni, hudi ali dlje časa trajajoči glavoboli, nenadna delna ali popolna izguba vida, dvojni vid, nejasen govor ali afazija, vrtoglavica, kolaps z ali brez fokalnih epileptičnih napadov, šibkost ali zelo izrazita odrevenelost, ki naglo prizadene eno stran ali en del telesa, motorične motnje, 'akutni' abdomen.
- Tveganje za nastanek venskih tromboembolizmov (VTE) je večje pri:
 - višji starosti,
 - pozitivni družinski anamnezi (t.j. venskih tromboembolizmih kadarkoli pri katerem od sorojencev ali pri starših v sorazmerno mladih letih); če sumite na dedno nagnjenost, žensko pošljite k specialistu na posvet, preden se odloči za uporabo kateregakoli hormonskega kontraceptiva,
 - daljši imobilizaciji, večjem kirurškem posegu, kateremkoli kirurškem posegu na nogah ali pri večjih poškodbah; v teh primerih je priporočljivo, da ženska preneha z uporabo zdravila (v primeru elektivne operacije vsaj štiri tedne pred posegom) in lahko z njo nadaljuje šele dva tedna po ponovni popolni mobilizaciji,
 - debelosti (indeks telesne mase nad 30 kg/m²)
 - in morda tudi pri površinskem tromboflebitisu in krčnih žilah. Mnenja strokovnjakov glede morebitne vloge teh bolezni ali motenj v etiologiji venske tromboze se razhajajo.
- Tveganje za nastanek arterijskih tromboemboličnih zapletov je večje pri:
 - višji starosti,

- kajenju (tu tveganje dodatno narašča pri pogostejšem kajenju in z naraščajočo starostjo ženske, še posebej če je starejša od 35 let),
 - dislipoproteinemiji,
 - debelosti (indeks telesne mase nad 30 kg/m²),
 - hipertenziji,
 - migreni,
 - boleznih srčnih zaklopk,
 - atrijski fibrilaciji,
 - pozitivni družinski anamnezi (arterijski trombozi kadarkoli pri katerem od sorojencev ali pri starših v sorazmerno mladih letih); če sumite na dedno nagnjenost, žensko pošljite k specialistu na posvet, preden se odloči za uporabo kateregakoli hormonskega kontraceptiva).
- Med biokemične dejavnike, ki lahko kažejo na dedno ali pridobljeno nagnjenost k nastanku venske ali arterijske tromboze, sodijo odpornost na aktivirani protein C (APC), hiperhomocisteinemija, pomanjkanje antitrombina-III, pomanjkanje proteina C, pomanjkanje proteina S in antifosfolipidna protitelesa (protitelesa proti kardiolipinu, lupusni antikoagulant).
 - Med druge bolezni, ki so bile tudi povezane z neželenimi sopojavi na ožilju, sodijo sladkorna bolezen, sistemski eritematozni lupus, hemolitično uremični sindrom in kronične vnetne bolezni črevesja (npr. Crohnova bolezen ali ulcerozni kolitis).
 - Upoštevati je treba povečano tveganje za nastanek tromboembolizmov v poporodni dobi (za podatke o 'Nosečnosti in dojenju' glejte poglavje 4.6).
 - Povečana pogostnost ali jakost migrene (ki je lahko tudi prodrom cerebrovaskularnega sopojava) je lahko razlog za takojšnje prenehanje uporabe zdravila NuvaRing.
 - Ženske, ki uporabljajo KPK, izrecno opozorite, naj se v primeru pojava simptomov, ki bi lahko kazali na trombozo, posvetujejo s svojim zdravnikom. V primeru suma na trombozo ali potrjene tromboze morajo prenehati z uporabo KPK. Zaradi teratogenosti antikoagulantne terapije (s kumarini) mora med zdravljenjem z njimi ženska vedno uporabljati primerno kontracepcijo.

2. *Tumorji*

- Epidemiološke študije kažejo, da je dolgotrajna uporaba peroralnih kontraceptivov dejavnik tveganja za nastanek raka materničnega vratu pri ženskah, okuženih s humanim papiloma virusom (HPV). Vendar strokovnjaki še vedno ne vedo zagotovo, koliko so na dobljene izsledke vplivali moteči dejavniki (npr. razlike v številu spolnih partnerjev ali uporabi pregradnih kontraceptivov). Epidemiološki podatki o tveganju za nastanek raka materničnega vratu pri uporabnicah zdravila NuvaRing niso na voljo (glejte 'zdravniški pregled in posvet').
- Po metaanalizi 54 epidemioloških študij so poročali o nekoliko povečanem relativnem tveganju (RR = 1,24), da bo pri ženski, ki trenutno jemlje KPK, postavljena diagnoza raka dojke. Dodatno tveganje postopoma izgine v času 10 let po prenehanju uporabe KPK. Ker je pri ženskah, mlajših od 40 let, rak dojke redka bolezen, je dodatno število diagnoz raka dojke pri ženskah, ki trenutno uporabljajo KPK oz. so jih uporabljale pred kratkim, majhno glede na skupno tveganje za rak dojke. Primeri raka dojke, diagnosticirani pri ženskah, ki so kadarkoli uporabljale KPK, so običajno v manj napredovalem kliničnem stadiju kot pri tistih, ki jih nikoli niso uporabljale. Opaženo povečano tveganje bi lahko bilo tudi posledica zgodnejše diagnoze raka dojke pri uporabnicah KPK, bioloških učinkov KPK ali pa kombinacije obeh dejavnikov.
- V redkih primerih so pri uporabnicah KPK poročali o nastanku benignih jetrnih tumorjev, še redkeje pa o malignih jetrnih tumorjih. V osamljenih primerih so ti tumorji vodili do pojava smrtno nevarnih intraabdominalnih krvavitev. Če se pri ženski, ki uporablja zdravilo NuvaRing, pojavijo hude bolečine v zgornjem delu trebuha, povečanje jeter ali znaki krvavitev v trebuhu, je treba v diferencialni diagnozi vedno upoštevati tudi morebitne jetrne tumorje.

3. *Druge bolezni*

- Ženske s hipertrigliceridemijo ali hipertrigliceridemijo v družinski anamnezi imajo lahko povečano tveganje za nastanek pankreatitisa med jemanjem hormonskih kontraceptivov.

- Čeprav so pri mnogih ženskah, ki jemljejo hormonske kontraceptive, ugotovili majhno zvišanje krvnega tlaka, pa klinično pomembno zvišanje opazijo le redko. Povezava med uporabo hormonskih kontraceptivov in klinično hipertenzijo še ni bila dokazana. Če pa se med uporabo zdravila NuvaRing pojavi trajna, klinično pomembna hipertenzija, potem je smiselno, da zdravnik ustavi uporabo obročka in začne zdraviti hipertenzijo. Ko so z antihipertenzivno terapijo dosežene normotenzivne vrednosti, lahko ženska nadaljuje z uporabo zdravila NuvaRing, če zdravnik meni, da je to ustrezno.
- Poročali so, da se naslednje bolezni ali motnje pojavijo ali poslabšajo med nosečnostjo in med uporabo hormonskih kontraceptivov, vendar dokazi o njihovi povezavi z uporabo tovrstnih zdravil niso dokončni: zlatenica in/ali pruritus s holestazo, nastanek žolčnih kamnov, porfirija, sistemski eritematozni lupus, hemolitično uremični sindrom, Sydenhamova horeja, herpes gestationis, izguba sluha zaradi otoskleroze, (hereditarni) angioedem.
- Pri akutnih ali kroničnih motnjah delovanja jeter je lahko potrebna ukinitve uporabe zdravila NuvaRing, dokler se kazalci delovanja jeter ne povrnejo na normalo. V primeru ponovitve holestatske zlatenice in/ali pruritusa s holestazo, ki se je prvič pojavil med nosečnostjo ali med predhodno uporabo steroidnih spolnih hormonov, mora ženska prenehati z uporabo obročka.
- Čeprav lahko estrogeni in progestageni vplivajo na odpornost perifernih tkiv na insulin in na glukozno toleranco, ni dokazov, da bi bilo treba pri bolnicah s sladkorno boleznijo, ki uporabljajo hormonsko kontracepcijo, spremeniti režim zdravljenja. Vsekakor pa je treba ženske s sladkorno boleznijo skrbno spremljati med uporabo zdravila NuvaRing, še posebej v prvih nekaj mesecih njegove uporabe.
- V povezavi z uporabo hormonskih kontraceptivov so poročali tudi o poslabšanju Crohnove bolezni in ulceroznega kolitisa.
- Občasno se lahko pojavi kloazma, še posebej pri ženskah s kloazmo gravidarum v anamnezi. Ženske, ki so nagnjene k pojavu kloazme, se morajo med uporabo zdravila NuvaRing izogibati izpostavljenosti soncu ali ultravijoličnemu sevanju.
- Če ima ženska katero od naslednjih bolezni ali motenj, si morda ne bo mogla pravilno vstaviti obročka NuvaRing ali ga bo lahko celo izgubila: prolaps materničnega vratu, cistokela in/ali retrokela, močno ali kronično zaprtje.
Zelo redko so poročali, da si je ženska nenamerno vstavila obroček v sečnico in možnosti, da je obroček prišel v mehur. Zato je potrebno upoštevati možnost nepravilne vstavitve obročka v diferenciacijski diagnozi v primeru simptomov cistitisa.
- Med uporabo obročka NuvaRing imajo lahko ženske občasno vaginitis, ni pa znakov, da bi zdravljenje vaginitisa vplivalo na učinkovitost zdravila NuvaRing niti da bi uporaba zdravila NuvaRing vplivala na zdravljenje vaginitisa (glejte poglavje 4.5 'Interakcije').
- V zelo redkih primerih so poročali, da se je obroček sprijel s tkivom nožnice in ga je moral zato odstraniti zdravnik.

ZDRAVNIŠKI PREGLED IN POSVET

Pred začetkom uporabe zdravila NuvaRing ali pred njegovo ponovno uvedbo je treba pridobiti celotno zdravstveno anamnezo (vključno z družinsko zdravstveno anamnezo) in izključiti nosečnost. Ženski morate zmeriti krvni tlak in opraviti fizikalni pregled z upoštevanjem kontraindikacij (poglavje 4.3) in opozoril za uporabo zdravila (poglavje 4.4). Svetovati ji morate, da natančno prebere navodilo za uporabo in upošteva prejete nasvete. Pogostnost in vrsta kasnejših periodičnih kontrol je odvisna od uveljavljene klinične prakse in naj bo prilagojena vsaki posamezni ženski.

Ženske opozorite, da jih zdravilo NuvaRing ne varuje pred okužbo z virusom HIV (AIDS) ali pred drugimi spolno prenosljivimi boleznimi.

ZMANJŠANA UČINKOVITOST KONTRACENCIJE

Učinkovitost zdravila NuvaRing je lahko zmanjšana v primeru, da ženska ne upošteva navodil za uporabo (poglavje 4.2) ali da sočasno jemlje druga zdravila (poglavje 4.5).

SLABŠI NADZOR MENSTRUALNEGA CIKLUSA

Med uporabo zdravila NuvaRing lahko nastopijo neredne krvavitve (pikčaste krvavitve ali vmesne krvavitve). Če se to zgodi po predhodno rednih ciklih in med uporabo zdravila NuvaRing v skladu s priporočenim režimom odmerjanja, upoštevajte morebitne nehormonske vzroke. Indicirani so tudi ustrezni diagnostični ukrepi za izključitev maligne bolezni ali nosečnosti, na primer kiretaža.

Pri nekaterih ženskah v času premora brez uporabe obročka ne nastopi odtegnitvena krvavitev. Če je ženska uporabljala obroček NuvaRing v skladu z navodili iz poglavja 4.2, je malo verjetno, da je noseča. Če pa pred prvo izostalo odtegnitveno krvavitvijo ni uporabljala obročka NuvaRing v skladu s temi navodili ali če sta ji izostali dve odtegnitveni krvavitvi, je treba pred nadaljnjo uporabo obročka NuvaRing izključiti nosečnost.

IZPOSTAVLJENOST MOŠKEGA PARTNERJA ETINILESTRADIOLU IN ETONOGESTRELU

Stopnje in morebitnega farmakološkega vpliva izpostavljenosti spolnega partnerja ženske, ki uporablja obroček NuvaRing, hormonu etinilestradiolu in etonogestrelu prek absorpcije skozi penis še niso proučevali.

ZLOMLJEN OBROČEK

V zelo redkih primerih so poročali, da je obroček NuvaRing med uporabo počil (glejte poglavje 4.5 'Interakcije'). V tem primeru ženski svetujte, naj vzame zlomljeni obroček ven in si čimprej vstavi v nožnico novega ter naj v naslednjih 7 dneh dodatno uporablja pregradno kontracepcijsko metodo, na primer kondom. Upošteva naj možnost, da je morda zanosila, in se o tem posvetuje s svojim zdravnikom.

IZPAD OBROČKA

Poročali so o izpadu obročka NuvaRing, na primer če ni bil pravilno vstavljen, pri odstranjevanju tampona, med spolnim odnosom ali v primeru močnega ali kroničnega zaprtja. Če je bil obroček zunaj nožnice dlje časa, lahko to povzroči neuspeh kontracepcije in/ali vmesne krvavitve. Da bi zagotovili učinkovitost zdravila NuvaRing, morate ženskam torej naročiti, naj redno preverjajo, ali imajo obroček še v nožnici.

Če obroček NuvaRing slučajno izpade iz nožnice in ostane zunaj nje **manj kot 3 ure**, njegova kontracepcijska učinkovitost ne bo zmanjšana. Ženska naj obroček spere s hladno do mlačno (ne pa vročo) vodo in naj si ga čimprej ponovno vstavi, najkasneje v 3 urah.

Če je bil NuvaRing zunaj nožnice ali ženska sumi, da je bil zunaj nožnice **več kot 3 ure**, je lahko njegova kontracepcijska učinkovitost zmanjšana. V tem primeru mora upoštevati ustrezne nasvete iz poglavja 4.2 'Kaj storiti, če je bil obroček začasno zunaj nožnice'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

INTERAKCIJE

Interakcije med hormonskimi kontraceptivi in drugimi zdravili lahko vodijo do pojava vmesnih krvavitev in/ali do neuspešnosti kontracepcije. V literaturi so poročali o naslednjih interakcijah.

Jetrna presnova: Nastopijo lahko interakcije z zdravili, ki inducirajo mikrosomske encime in tako povzročijo povečan očistek spolnih hormonov (npr. fenitoina, fenobarbitala, primidona, karbamazepina, rifampicina in morda tudi okskarbazepina, topiramata, felbamata, ritonavirja, grizeofulvina in pripravkov, ki vsebujejo šentjanževko).

Ženske, ki se zdravijo s katerim od teh zdravil, morajo poleg obročka NuvaRing začasno uporabljati tudi pregradno metodo kontracepcije ali izbrati drugo kontracepcijsko metodo. Pri zdravilih, ki

inducirajo mikrosomske encime, je treba pregradno metodo uporabljati med njihovo sočasno uporabo in še 28 dni po njihovi ukinitvi.

Če sočasna uporaba zdravil traja dlje od 3 tedenske uporabe obročka, naj si ženska takoj vstavi naslednji obroček, brez običajnega premora.

O neuspešnosti kontracepcije so poročali tudi pri sočasni uporabi antibiotikov, na primer penicilina in tetraciklinov. Mehanizem tega učinka še ni pojasnjen. V študiji farmakokinetičnih interakcij peroralna uporaba amoksicilina (875 mg dvakrat na dan) ali doksiciklina (200 mg prvi dan, potem pa 100 mg na dan) v času 10 dni med uporabo zdravila NuvaRing ni bistveno vplivala na farmakokinetiko etonogestrela in etinilestradiola. Ženske, ki se zdravijo z antibiotiki (z izjemo amoksicilina in doksiciklina), morajo uporabljati pregradno metodo še 7 dni po ukinitvi zdravila. Če pa sočasna uporaba drugega zdravila traja dlje od 3 tedenske uporabe obročka, si mora ženska takoj vstaviti naslednji obroček, brez običajnega premora.

Ob upoštevanju farmakokinetičnih podatkov je majhna verjetnost, da bodo vaginalno uporabljeni antimikotiki ali spermicidi vplivali na kontracepcijsko učinkovitost in varnost zdravila NuvaRing. Med sočasno uporabo globul antimikotika je lahko nevarnost za zlom obročka nekoliko večja (glejte poglavje 4.4 'Zlomljen obroček')

Hormonski kontraceptivi lahko motijo presnovo drugih zdravil, zato se njihove plazemske in tkivne koncentracije bodisi povečajo (npr. pri ciklosporinu) ali pa zmanjšajo (npr. pri lamotriginu).

Za podatke o morebitnih medsebojnih delovanjih z drugimi sočasno uporabljenimi zdravili preberite navodila za njihovo predpisovanje.

LABORATORIJSKE PREISKAVE

Uporaba kontracepcijskih steroidov lahko vpliva na izvide določenih laboratorijskih preiskav, vključno z biokemičnimi parametri delovanja jeter, ščitnice, nadledvične žleze in ledvic ter plazemskimi koncentracijami prenašalnih beljakovin (npr. vezavnega globulina za kortikosteroide in vezavnega globulina za spolne hormone), lipidno oz. lipoproteinsko frakcijo, parametri presnove ogljikovih hidratov in parametri koagulacije in fibrinolize. Te spremembe običajno ostanejo v okviru razpona normalnih laboratorijskih vrednosti.

VPLIV UPORABE TAMPONOV

Farmakokinetični podatki kažejo, da uporaba tamponov ne vpliva na sistemsko absorpcijo hormonov, ki se sproščajo iz obročka NuvaRing. V redkih primerih lahko pri jemanju tampona iz nožnice izpade tudi obroček NuvaRing (glejte nasvete iz poglavja 'Kaj storiti, če je bil obroček začasno zunaj nožnice').

4.6 Nosečnost in dojenje

Zdravilo NuvaRing ni indicirano za uporabo med nosečnostjo. Če ženska zanosi v času, ko ima obroček v nožnici, naj ga vzame ven. Obsežne epidemiološke študije niso pokazale niti povečanega tveganja za prirojene napake pri otrocih žensk, ki so uporabljale KPK pred nosečnostjo, niti teratogenih učinkov pri tistih ženskah, ki so nevede uporabljale KPK na začetku nosečnosti.

Klinična študija, opravljena na majhnem številu žensk, je pokazala, da so kljub intravaginalni uporabi zdravila NuvaRing intrauterine koncentracije kontracepcijskih steroidov podobne tistim, ki so jih opazili pri ženskah, ki jemljejo KPK (glejte poglavje 5.2). Ni še poročil o kliničnih izkušnjah v zvezi z izidom nosečnosti za primere, ko je mati v tem času uporabljala zdravilo NuvaRing.

Estrogeni bi lahko vplivali na dojenje, saj lahko zmanjšajo količino materinega mleka in spremenijo njegovo sestavo. Zato uporabe zdravila NuvaRing običajno ne priporočamo, dokler doječa mati popolnoma ne preneha dojit. V mleko se lahko izločajo majhne količine kontracepcijskih steroidov

in/ali njihovih presnovkov, vendar ni nobenih dokazov, da bi to negativno vplivalo na zdravje dojenčka.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Na podlagi farmakodinamičnega profila zdravila NuvaRing pričakujemo, da ne bo imelo nikakršnega vpliva oziroma bo imel le zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Najpogosteje poročani neželeni učinki v kliničnih preskušanjih z zdravilom NuvaRing so bili glavobol in okužbe nožnice ter izcedek iz nožnice. Vsakega od njih je poročalo 5-6 % žensk.

Neželeni učinki zdravil, o katerih so poročali v kliničnih preskušanjih z zdravilom NuvaRing, so navedeni v spodnji preglednici. Za opis določenega neželenega učinka je uporabljen najprimernejši termin v skladu s klasifikacijo MedDRA-o (različica 9.1).

Organski sistem	Pogosti od $\geq 1/100$ do $1/10$	Občasni $\geq 1/1000$ do $<1/100$	Post marketinške izkušnje ¹
Infekcijske in parazitske bolezni	okužba nožnice	cervicitis, cistitis, okužbe sečil	
Bolezni imunskega sistema			preobčutljivost
Presnovne in prehranske motnje		povečan apetit	
Psihiatrične motnje	depresija, zmanjšana spolna sla	labilno čustvovanje, spremembe razpoloženja, nihanje razpoloženja	
Bolezni živčevja	glavobol, migrena	omotica, hipoestezijska	
Očesne bolezni		motnje vida	
Žilne bolezni		navali vročine	
Bolezni prebavil	trebušne bolečine, navzea	napihnjenost trebuha, driska, bruhanje, zaprtje	
Bolezni kože in podkožja	akne	alopecija, ekcem, pruritus, izpuščaj	urtikarija
Bolezni mišično- skeletalnega sistema in vezivnega tkiva		bolečine v hrbtu, mišični krči, bolečine v udih	
Bolezni sečil		disurija, nujna po treba po uriniranju, polakisurija	
Motnje reprodukcije in dojk	bolečnost dojk, genitalni pruritus pri ženski, dismenoreja, bolečine v medenici, izcedek iz nožnice	amenoreja, napetost v dojkah, povečanje dojk, bula v dojkah, cervikalni polip, krvavitev med spolnim odnosom, dispareunija, ektropij cerviksa, fibrocistična bolezen dojk, menoragija, metroragija, bolečine v medenici, predmenstrualni sindrom, maternični krči, pekoč občutek v nožnici, izrazit vonj iz nožnice, nožnične bolečine, vulvovaginalne bolečine, suhost nožnice in vulve	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		utrujenost, razdražljivost, občutek bolehnosti, edem, občutek tujka v nožnici	
Preiskave	povečana telesna masa	povišan krvni tlak	
Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih	neprijeten občutek zaradi pritiska pripomočka, izpad pripomočka iz nožnice	zapleti v zvezi s kontracepcijskim pripomočkom, raztrganje pripomočka	

¹) Seznam neželenih učinkov je izdelan na podlagi njihovega spontanega poročanja. Pogostnosti neželenih učinkov ni mogoče natančno določiti.

V redkih primerih so v obdobju trženja zdravila partnerji žensk, ki so uporabljale NuvaRing, poročali o motnjah penisa.

Pri ženskah, ki uporabljajo kombinirane kontraceptive, so poročali o več neželenih učinkih, ki so podrobneje obravnavani v poglavju 4.4. Sem sodijo:

- venske tromboembolične motnje,
- arterijske tromboembolične motnje,
- hipertenzija,
- hormonsko odvisni tumorji (npr. jetrni tumorji, rak dojk),
- kloazma.

4.9 Preveliko odmerjanje

Ni bilo poročil o resnih škodljivih učinkih prevelikega odmerjanja hormonskih kontraceptivov. Simptomi, ki se lahko pojavijo v tem primeru, so navzea, bruhanje in pri mlajših deklicah tudi rahle krvavitve iz nožnice. Antidotov ni in nadaljnje zdravljenje mora biti simptomatsko.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Vaginalni obroček s progestagenom in estrogenom, oznaka ATC: G02BB01.

NuvaRing vsebuje etonogestrel in etinilestradiol. Etonogestrel je progestagen, ki nastane iz 19-nortestosterona in se z veliko afiniteto veže na progesteronske receptorje v tarčnih organih. Etinilestradiol je estrogen, ki ga veliko uporabljajo v kontracepcijskih zdravilih. Kontracepcijski učinek zdravila NuvaRing temelji na različnih mehanizmih, od katerih je najpomembnejši zavora ovulacije.

UČINKOVITOST

V svetu (ZDA, EU in Braziliji) so bile opravljene klinične študije pri ženskah v starosti od 18 do 40 let. Izgleda, da je učinkovitost vsaj primerljiva s tisto, znano za kombinirane peroralne kontraceptive. Tabela kaže Pearlov indeks (število nosečnosti na 100 žensk-let), ki je bil ugotovljen v kliničnih študijah z zdravilo NuvaRing.

Analizna metoda	Pearlov indeks	95 % IZ	Število ciklusov
ITT (napake uporabnic in neuspeh metode)	0,96	0,64 – 1,39	37.977
PP (neuspeh metode)	0,64	0,35 – 1,07	28.723

Pri uporabi KPK z večjimi odmerki hormonov (npr. 0,050 mg etinilestradiola) je tveganje za rak endometrija in rak jajčnikov zmanjšano. Treba pa bo ugotoviti, ali to velja tudi za KPK z manjšimi odmerki hormonov, kot je zdravilo NuvaRing.

VZOREC KRVAVITEV

Velika primerjalna študija uporabe s 150/30 µg levonorgestrel/etinilestradiol peroralnim kontraceptivom (n= 512 v primerjavi z n= 518) za oceno značilnosti krvavitev iz nožnice v času 13 ciklusov je pokazala majhno incidenco vmesnih krvavitev in pikčastih krvavitev za obroček NuvaRing (2,0-6,4 %). Poleg tega so bile pri večini preiskovank krvavitve iz nožnice omejene izključno na čas premora brez uporabe obročka (58,8-72,8 %).

VPLIV NA MINERALNO KOSTNO GOSTOTO

Vpliva uporabe zdravila NuvaRing (n=76) na mineralno kostno gostoto so proučevali v primerjavi z uporabo nehormonskega materničnega vložka (IUD) (n=31) pri ženskah v času dveh let. Opazili niso nikakršnih neželenih učinkov na kostno maso.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Etonogestrel

ABSORPCIJA

Etonogestrel, ki se sprošča iz obročka NuvaRing, se hitro absorbira skozi nožnično sluznico. Največja serumska koncentracija etonogestrela, približno 1700 pg/ml, je dosežena kak teden po vstavitvi obročka. Serumska koncentracija etonogestrela rahlo niha in počasi upada ter znaša po 3 tednih približno 1400 pg/ml. Absolutna biološka uporabnost je približno 100 %, kar je več kot po njegovi peroralni uporabi. Pri majhnem številu žensk, ki so uporabljale NuvaRing ali jemale peroralni kontraceptiv z 0,150 mg desogestrela in 0,020 mg etinilestradiola, so merili koncentracije etonogestrela v materničnem vratu in v maternici. Dobljene vrednosti so bile primerljive.

PORAZDELITEV

Etonogestrel se veže na serumski albumin in na vezavni globulin za spolne hormone (SHBG). Navidezni porazdelitveni volumen etonogestrela je 2,3 l/kg.

PRESNOVA

Etonogestrel se presnavlja po znanih poteh za presnovo steroidov. Njegov navidezni očistek iz seruma znaša približno 3,5 l/h. Niso ugotovili nikakršnega neposrednega medsebojnega delovanja s sočasno danim etinilestradiolom.

IZLOČANJE

Serumske koncentracije etonogestrela upadajo v dveh fazah. Za njegovo končno fazo izločanja je značilna razpolovna doba približno 29 ur. Razmerje etonogestrela in njegovih presnovkov v seču in žolču je približno 1,7:1. Razpolovna doba izločanja presnovkov je približno 6 dni.

Etinilestradiol

ABSORPCIJA

Etinilestradiol, ki se sprošča iz obročka NuvaRing, se hitro absorbira skozi nožnično sluznico. Največjo serumsko koncentracijo približno 35 pg/ml doseže 3 dni po vstavitvi obročka, po 3 tednih pa upade na 18 pg/ml. Mesečna sistemska izpostavljenost etinilestradiolu ($AUC_{0-\infty}$) pri uporabi zdravila NuvaRing je 10,9 ng.h/ml. Absolutna biološka uporabnost znaša približno 56 %, kar je podobno kot pri peroralni uporabi etinilestradiola. Pri manjšem številu žensk, ki so uporabljale zdravilo NuvaRing ali jemale peroralni kontraceptiv z 0,150 mg desogestrela in 0,020 mg etinilestradiola, so izmerili koncentracije etinilestradiola v materničnem vratu in v maternici. Dobljene vrednosti so bile primerljive.

PORAZDELITEV

Etinilestradiol se veže na serumski albumin v velikem odstotku, vendar nespecifično. Določili so tudi njegov navidezni porazdelitveni volumen, ki je približno 15 l/kg.

PRESNOVA

Etinilestradiol se presnavlja predvsem z aromatsko hidroksilacijo, pri čemer nastanejo številni različni hidroksilirani in metilirani presnovki. Ti so navzoči v obliki prostih presnovkov in v obliki sulfatnih in glukuronidnih konjugatov. Navidezni očistek etinilestradiola znaša približno 35 l/h.

IZLOČANJE

Serumska koncentracija etinilestradiola upada v dveh fazah. Za končno fazo izločanja je značilna velika variabilnost razpolovne dobe med posamezniki, zaradi katere je mediana vrednost razpolovne dobe približno 34 ur. Etinilestradiol se ne izloča v nespremenjeni obliki, ampak v obliki presnovkov. Razmerje njihovih koncentracij v seču in žolču je 1,3:1, razpolovna doba izločanja presnovkov pa znaša približno en dan in pol.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki o uporabi etinilestradiola in etonogestrela na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala in vpliva na sposobnost razmnoževanja ne kažejo posebnega tveganja za človeka, razen tveganj, ki so že znana pri človeku.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Etilenvinilacetatni kopolimer, 28 % vinilacetata,
etilenvinilacetatni kopolimer, 9 % vinilacetata,
magnezijev stearat.

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

40 mesecev

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Pred izdajo zdravila:

36 mesecev; shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C).

Ob izdaji:

Farmacevt, ki izda zdravilo, naj vpiše datum izdaje na ovojnino. Zdravilo je treba uporabiti najkasneje 4 mesece od datuma izdaje zdravila, v vseh primerih pa pred iztekom roka uporabnosti - kar nastopi prej.

Po izdaji zdravila:

4 mesece, shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Shranjujte v originalni obojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo in vlago.

6.5 Vrsta obojnine in vsebina

Vrečke, ki vsebujejo po en obroček NuvaRing. Vrečke so izdelane iz aluminijaste folije, z notranjo plastjo iz polietilena majhne gostote in zunanjo plastjo iz polietilenskega tereftalata (PET). Vrečke je mogoče ponovno zapreti in so vodotesne. Pakirane so v potiskane kartonske škatle, skupaj z navodilom za uporabo. Ena škatla vsebuje po 1 ali 3 obročke.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Glejte poglavje 4.2. Farmacevt, ki izda zdravilo, mora vpisati datum izdaje na ovojnino. Pri pakiranju s 3 obročki je priporočljivo, da se ta datum napiše tako na kartonsko škatlo kot na vrečko. Zdravilo NuvaRing je treba uporabiti najkasneje 4 mesece po datumu izdaje, v vseh primerih pa pred iztekom roka uporabnosti - kar nastopi prej. Po uporabi je treba obroček NuvaRing ponovno spraviti v vrečko in ga odvreči med navadne gospodinjske odpadke na način, ki bo preprečil nenamerni stik z drugimi osebami ali živalmi. Obročka NuvaRing ne smete odvreči v stranišče.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

N.V. Organon, Kloosterstraat 6, 5349 AB Oss, Nizozemska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

5363-I-1535/12 (škatla z vrečko z 1 obročkom)

5363-I-1536/12 (škatla z vrečko s 3 obročki)

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

4.4.2012

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

4.4.2012