

**ОДОБРЕНО!**

ИМАЛ  
ДАТА .....07.05.2008.....

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

НуваРинг, 0,120 mg/0,015 mg за 24 часа, вагинална лекарстводоставяща система  
Етоногестрел/Етинилестрадиол  
NuvaRing, 0,120 mg/0,015 mg per 24 hours, vaginal delivery system  
Etonogestrel/Ethinylestradiol

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

NuvaRing съдържа 11,7 mg етоногестрел (*etonogestrel*) и 2,7 mg етинилестрадиол (*ethinylestradiol*). Пръстенът отделя етоногестрел и етинилестрадиол средно по 0,120 mg и 0,015 mg съответно за 24 часа, в продължение на период от 3 седмици.  
За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Вагинална лекарстводоставяща система.

NuvaRing е гъвкав, прозрачен и почти безцветен пръстен, с външен диаметър 54 mm и диаметър на напречното сечение 4 mm.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Контрацепция.

NuvaRing е предназначен за жени във фертилна възраст. Безопасността и ефикасността са доказани при жени на възраст от 18 до 40 години.

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

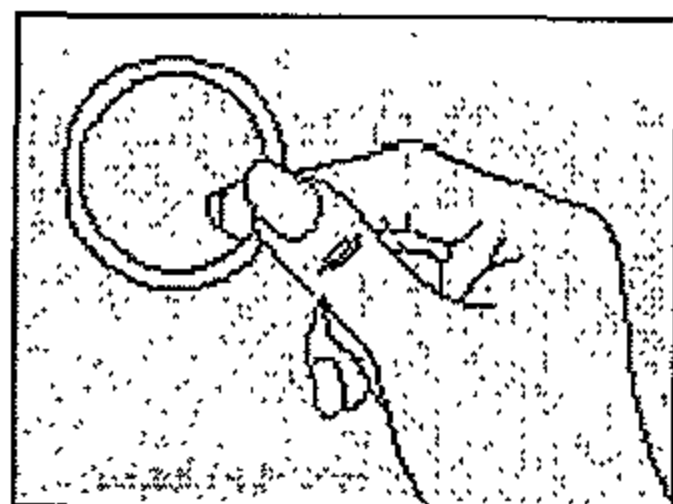
#### КАК ДА СЕ ИЗПОЛЗВА NUVA RING

Самата пациентка може да си постави NuvaRing във влагалището. Лекарят трябва да я посъветва как да поставя и изважда NuvaRing. При въвеждане жената трябва да си избере удобна за нея позиция, например в изправено положение, при което единият крак е вдигнат, в клекнало положение или легнало положение. NuvaRing трябва да се стисне и да се постави дълбоко във влагалището, докато заеме положение, което е удобно за пациентката. Точното позициониране на NuvaRing във влагалището не оказва ефект върху контрацептивното действие на пръстена (вж. фигури 1-4).

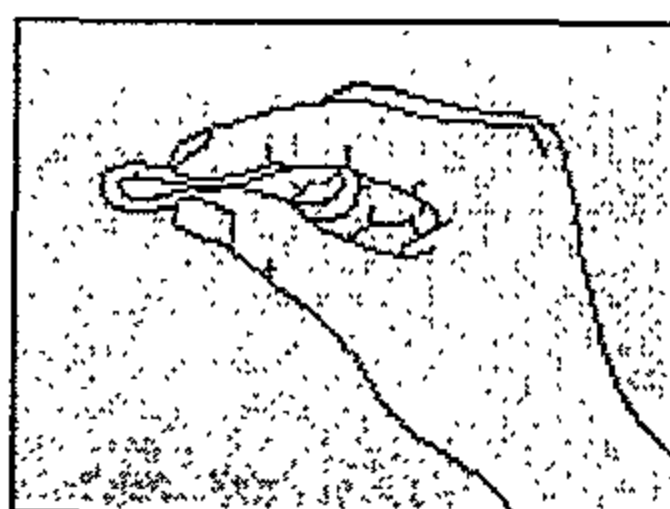
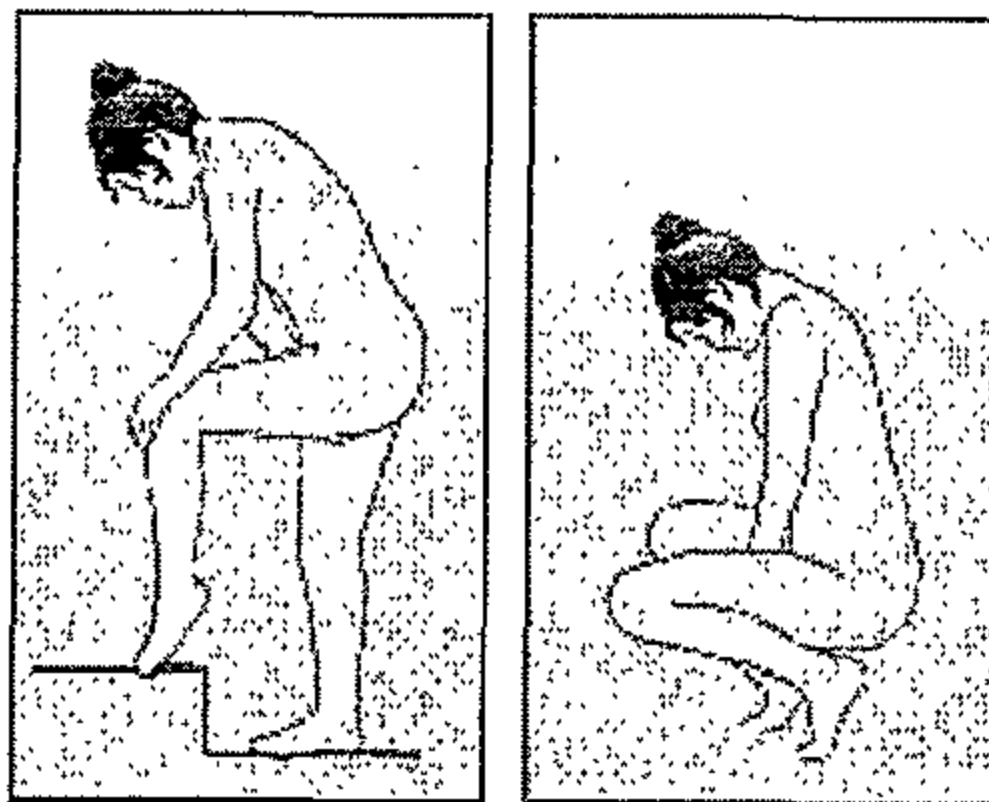
След като вече е поставен, NuvaRing остава във влагалището в продължение на 3 седмици (вж. 'Как да започне употребата на NuvaRing'). Добре е пациентката да свикне редовно да проверява наличието на NuvaRing във влагалището. Ако NuvaRing случайно е изпаднал, пациентката трябва да следва инструкциите, дадени в точка 4.2 'Какво да се направи, ако пръстенът временно е изпаднал извън влагалището' (за повече информация, вж. също точка 4.4 'Изпадане'). След 3 седмично приложение пръстенът NuvaRing трябва да се извади в същия ден от седмицата, в който е поставен. След последващ интервал от една седмица без наличие на пръстен, във влагалището се поставя нов пръстен (напр., когато NuvaRing е поставен в сряда около 22:00 часа, пръстенът трябва да се извади 3 седмици по-късно, отново в сряда около 22:00 часа. Следващата сряда трябва да се постави нов пръстен). NuvaRing може да се извади като се пъхне върхът на



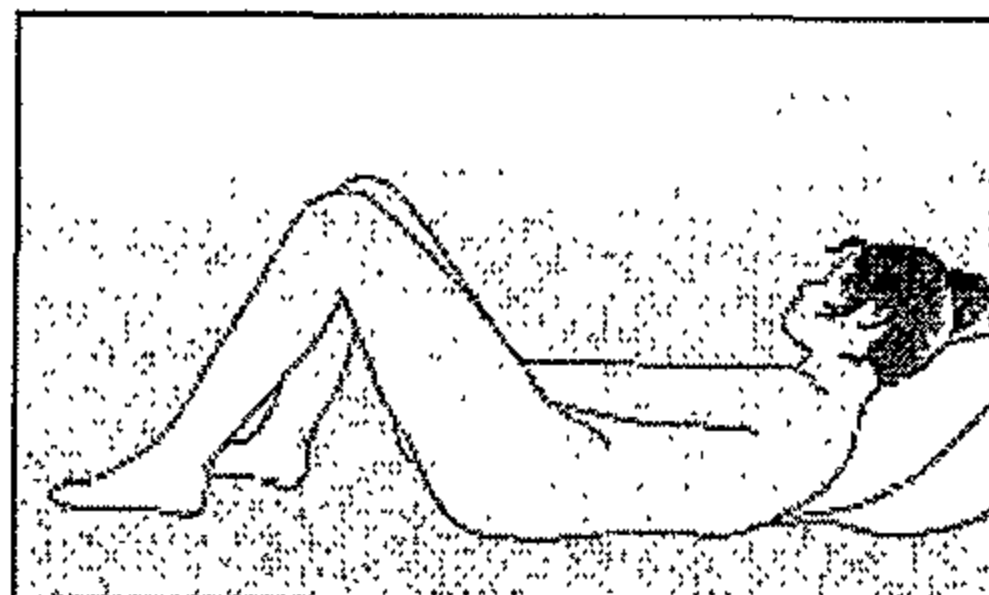
показалеца в пръстена и се издърпа или като се захване между показалеца и средния пръст и се издърпа (фигура 5). Използваният пръстен трябва да се постави в оригиналното саше, в което е бил опакован (пазете далеч от достъпа на деца и домашни любимци) и да се изхвърли, както е описано в точка 6.6. Менструалното кръвотечение обикновено започва 2-3 дни след изваждането на NuvaRing и е възможно да не е приключило напълно преди поставянето на следващия пръстен.



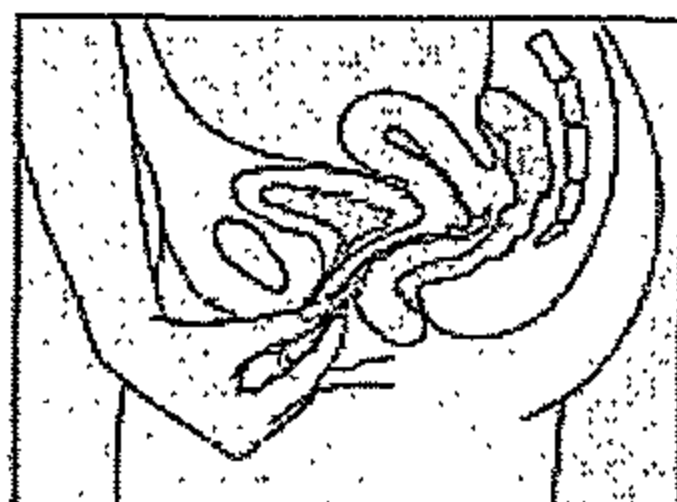
Фигура 1 NuvaRing се изважда от сашето



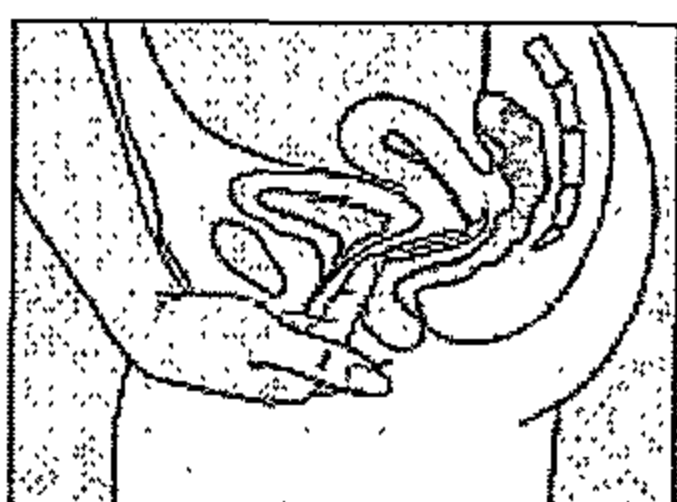
Фигура 2  
Пръстенът се стиска



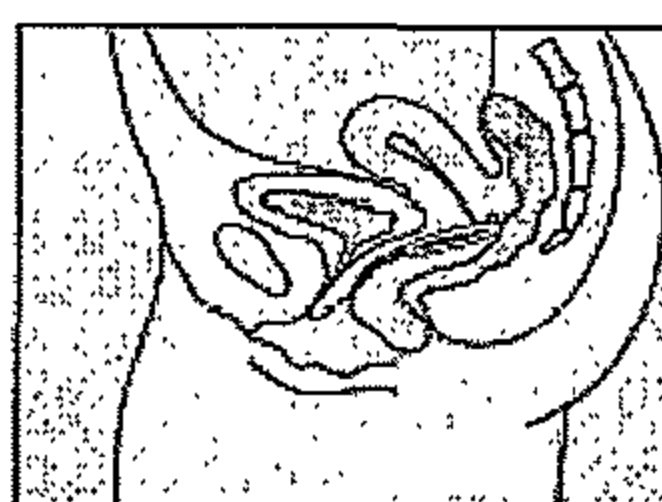
Фигура 3  
Избира се удобна позиция за поставяне на пръстена



Фигура 4А

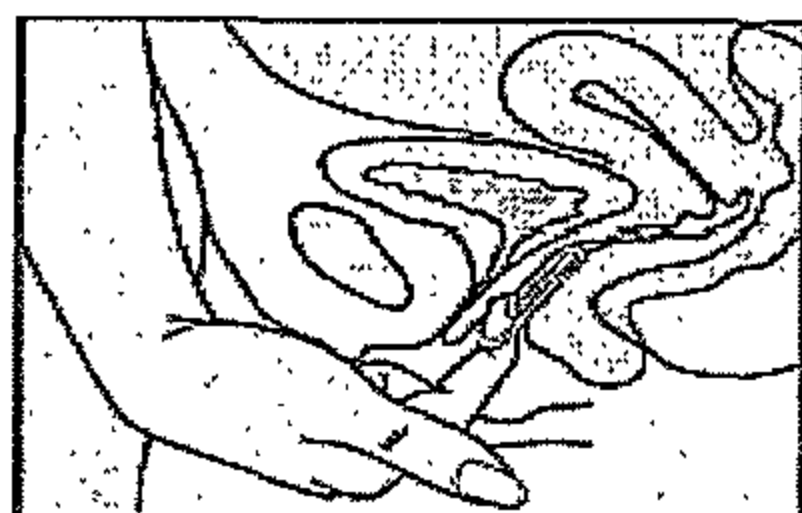


Фигура 4В



Фигура 4С

Пръстенът се поставя дълбоко във влагалището с една ръка (фигура 4А), ако е необходимо срамните устни може да се разтворят с другата. Пръстенът се пъха във влагалището, докато заеме положение, което е удобно за пациентката (фигура 4В). Пръстенът остава там за 3 седмици (фигура 4С).



Фигура 5  
NuvaRing може да се извади, като се пъхне върхът на показалеца в пръстена или се захване между показалеца и средния пръст и се издърпа.



## КАК ДА ЗАПОЧНЕ УПОТРЕБАТА НА NUVARING

### *В предходния цикъл не е прилаган хормонален контрацептив*

NuvaRing трябва да се постави на първия ден от естествения цикъл на жената (т.е. първия ден от нейното менструално кървене). Поставянето между 2<sup>РН</sup>-5<sup>ТН</sup> ден е допустимо, но по време на първия цикъл се препоръчва прилагане на допълнителен предпазен метод за първите 7 дни от употребата на NuvaRing.

### *Преминаване от друг комбиниран хормонален контрацептив*

Пациентката трябва да постави NuvaRing на следващия ден след обичайния интервал без прием на таблетка, без прилагане на лепенка или прием на плацебо таблетки от нейния предишен комбиниран хормонален контрацептив.

Ако пациентката е използвала предишния метод последователно и правилно и ако е достатъчно сигурна, че не е бременна, тя може да премине от предишния си комбиниран хормонален контрацептив също и през произволен ден от цикъла.

Интервалът без хормони на предишния метод не бива никога да се продължава повече от неговото препоръчително времетраене.

### *Смяна от метод само с прогестаген (минитаблетка, имплантат или инжекция) или от прогестаген излъчваща вътрематочна система [ВМС].*

Пациентката може да премине в произволен ден от минитаблетка (от имплантат или ВМС в деня на неговото изваждане, а от инжекция, когато трябва да се направи следващата инжекция), но при всички тези случаи трябва да използва допълнителен предпазен метод през първите 7 дни от употребата на NuvaRing.

### *След аборт в първи триместър на бременността*

Пациентката може да започне приложението на NuvaRing веднага. При това не е необходимо да взема допълнителни контрацептивни мерки. Ако незабавното приложение се смята за нежелателно, пациентката трябва да следва съвета, даден в раздел „В предходния цикъл не е прилаган хормонален контрацептив“. През това време тя трябва да бъде посъветвана да използва алтернативен контрацептивен метод.

### *След раждане или аборт във втори триместър на бременността*

За жените, които кърмят, вижте точка 4.6.

Пациентките трябва да бъдат съветвани да започнат през четвъртата седмица след раждане или след аборт във втори триместър на бременността. Когато приложението на NuvaRing започне по-късно, пациентката трябва да бъде посъветвана да използва допълнителен предпазен метод през първите 7 дни от употребата на NuvaRing. Ако обаче вече е налице полов акт, първо трябва да се изключи наличие на бременност или жената трябва да изчака своя първи менструален цикъл, преди да започне употребата на NuvaRing.

## ОТКЛОНЕНИЯ ОТ ПРЕПОРЪЧИТЕЛНИЯ РЕЖИМ

Контрацептивната ефикасност и контролът върху цикъла могат бъдат изложени на риск, ако пациентката се отклонява от препоръчителната схема на приложение. За да се избегне загубата на контрацептивна ефикасност в случай на отклонение, може да се даде следния съвет:



- **Какво да се направи в случай на удължен интервал без пръстен**

Пациентката трябва да постави нов пръстен веднага, щом си установи пропуснатия срок. Допълнителен предпазен метод като презерватив трябва да се използва през следващите 7 дни. Ако е възникнал полов акт по време на интервала без пръстен, трябва да се вземе предвид възможността за наличие на бременност. Колкото по-дълъг е интервалът без пръстен, толкова по-висок е рискът от бременност.

- **Какво да се направи, ако пръстенът е временно извън влагалището**

NuvaRing трябва да остане във влагалището в продължение на 3 седмици. Ако пръстенът случайно изпадне, той може да бъде изплакнат със студена до хладка (не гореща) вода и трябва да се постави отново незабавно.

Ако NuvaRing е извън влагалището за по-малко от 3 часа, контрацептивната ефикасност не е намалена. Пациентката трябва да постави отново пръстена възможно най-скоро, но най-късно до 3 часа.

Ако NuvaRing е извън влагалището или се предполага, че е извън влагалището за повече от 3 часа по време на 1<sup>вата</sup> или 2<sup>рата</sup> седмица от употребата, контрацептивната ефикасност може да бъде намалена. Пациентката трябва да постави отново пръстена веднага, щом установи изпадането му. След поставянето на NuvaRing във влагалището трябва през следващите 7 дни да се прилага допълнителен метод на контрацепция.

Колкото по-дълго NuvaRing е престоял извън влагалището и колкото това е по-близо във времето до интервала без пръстен, толкова по-висок е рискът от бременност.

Ако NuvaRing е извън влагалището или се предполага, че е извън влагалището за повече от 3 часа през 3<sup>тата</sup> седмица от триседмичния период на употреба, контрацептивната ефикасност може да бъде намалена. Пациентката трябва да изхвърли този пръстен и да избере една от следните две възможности:

1. Да постави нов пръстен незабавно

Забележка: Поставянето на нов пръстен ще сложи начало на нов триседмичен период на употреба. Може да не се появи менструално кръвотечение. Възможно е обаче да се появи зацапване или кървене.

2. Да изчака настъпването на менструация и да постави нов пръстен не по-късно от 7 дни (7x24 часа) от момента, в който предишният пръстен е изваден или е изпаднал.

Забележка: Тази възможност трябва да се избере, само ако пръстенът е използван без прекъсване през последните 7 дни (преди изпадането).

- **Какво да се направи в случай на удължена употреба на пръстена**

Въпреки че това не е препоръчителният режим, когато NuvaRing е използван до максимум 4 седмици, контрацептивната ефикасност все още е достатъчна. Пациентката може да направи своя едноседмичен интервал без пръстен и след това да постави нов пръстен. Ако NuvaRing е оставен за повече от 4 седмици, контрацептивната ефикасност може да бъде намалена и преди поставянето на нов NuvaRing трябва да се изключи евентуална бременност.

Ако пациентката не е спазвала препоръчителната схема на приложение и в следствие не настъпи менструация през интервала без пръстен, преди поставянето на нов NuvaRing трябва първо да се изключи евентуална бременност.

#### КАК ДА СЕ ПРОМЕНИ ЦИКЪЛ ИЛИ КАК ДА СЕ ЗАБАВИ ЦИКЪЛ

Ако в изключителни случаи се налага настъпването на следващия цикъл да се отложи, пациентката може да постави нов пръстен, без да е налице интервал без пръстен.



Следващият пръстен може да бъде използван също до 3 седмици. Тогава е възможно да се появи зацапване или да настъпи кръвотечение. Редовната употреба на NuvaRing се възобновява след обичайния едноседмичен интервал без пръстен.

**За да промени** началото на своя цикъл в друг ден от седмицата спрямо обичайния в сегашната схема, жената може да се посъветва да съкрати предстоящия ѝ интервал без пръстен с толкова дни, с колкото пожелае. Колкото по-кратък е интервалът без пръстен, толкова по-голяма е възможността да не настъпи менструация, а вместо това да настъпи прокървяване и зацапване по време на употребата на следващия пръстен.

### 4.3 Противопоказания

NuvaRing не трябва да се прилага при наличието на което и да е от състоянията, изброени по-долу. Ако някое от състоянията възникне за пръв път по време на употребата на NuvaRing, пръстенът трябва да бъде изваден незабавно.

- Настояща или минала анамнеза за венозна тромбоза, с или без усложнение от белодробен емболизъм.
- Настояща или минала анамнеза за артериална тромбоза (напр. мозъчно съдов инсулт, инфаркт на миокарда) или начални симптоми на тромбоза (напр. ангина пекторис или преходни исхемични атаки).
- Установено предразположение към венозна или артериална тромбоза, с или без наследствена обремененост от състояния като резистентност към Активиран С-протеин (АПС), дефицит на антитромбин-III, дефицит на протеин С, дефицит на протеин S, хиперхомоцистеинаемия и антифосфолипидни антитела (антикардиолипин антитела, лупус антикоагулант).
- Минала анамнеза за мигрена с огнищна неврологична симптоматика.
- Захарен диабет със съдови усложнения.
- Наличието на тежки или множествени рискови фактори за венозна или артериална тромбоза също могат да бъдат противопоказание (вж. под „Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба“).
- Настояща или минала анамнеза за прекаран панкреатит, ако е свързан с тежка хипертриглицеридемия.
- Настояща или минала анамнеза за тежко чернодробно заболяване, ако стойностите на чернодробната функция не са се възстановили до нормалните.
- Настояща или минала анамнеза за чернодробни тумори (доброкачествени или злокачествени).
- Установени или суспектни злокачествени състояния на гениталиите или гърдите, ако са хормонално-зависими.
- Влагалищно кървене с неустановена причина.
- Свръхчувствителност към активните вещества или някое от помощните вещества на NuvaRing

### 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

#### ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ

Ако е налице някое от състоянията/рискови фактори, споменати по-долу, ползата от употребата на NuvaRing трябва да бъде съпоставена с вероятните рискове индивидуално за всяка жена и обсъдени с нея, преди тя да реши да го използва. При случай на



влошаване, утежняване или първа поява на някое от тези състояния или рискови фактори, пациентката трябва да се консултира с нейния лекар. Той трябва да прецени, дали употребата на пръстена трябва да бъде прекратена. Всички представени по-долу данни се основават на епидемиологични данни, получени от комбинирани орални контрацептиви (КОК). Няма епидемиологични данни за влагалищния път на приложение на хормони, но се смята, че предупрежденията са приложими и при употреба на NuvaRing.

#### 1. Циркулаторни нарушения

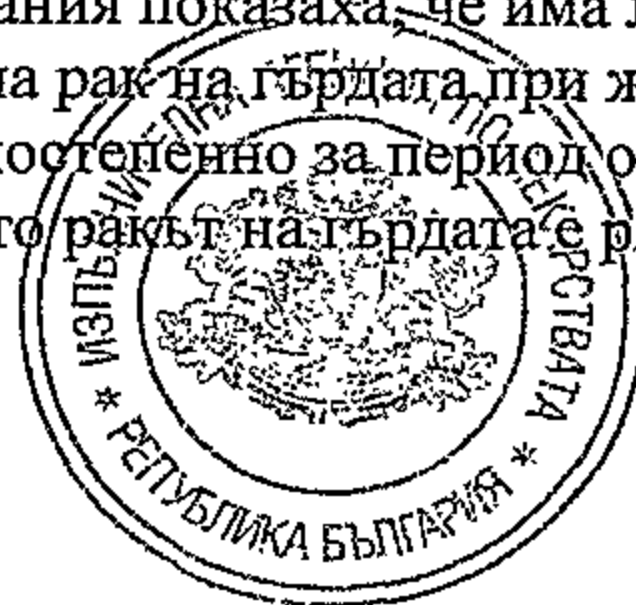
- Употребата на хормонални контрацептиви се асоциира с възникване на венозна тромбоза (дълбока венозна тромбоза и белодробен емболизъм) и артериална тромбоза и съответните усложнения, които понякога могат да бъдат с фатални последици.
- Употребата на който и да е комбиниран орален контрацептив (КОК) носи повишен риск от венозен тромбоемболизъм (ВТЕ) в сравнение с липсата на употреба. Този повишен риск е по-малък от риска от ВТЕ, свързан с бременност, който е изчислен на 60 случая на 100 000 жена-години бременност. ВТЕ е фатален в 1 %-2 % от случаите. Не е установено как NuvaRing повлиява риска в сравнение с други комбинирани орални контрацептиви.
- Изключително рядко се съобщава за появата на тромбоза на други кръвоносни съдове, например чернодробни, мезентериални, бъбречни, церебрални вени и артерии или в съдовете на ретината при пациентките, употребяващи КОК. Няма единно становище, дали възникването на тези състояния е обусловено от употребата на КОК.
- Симптомите на венозна или артериална тромбоза може да включват: необичайна едностранна болка в крака и/или отичане; внезапна остра болка в гръдния кош, с или без ирадиация на болката към лявата ръка; внезапно задъхване; внезапна поява на кашлица; всяко необичайно, остро, продължително главоболие; внезапна частична или пълна загуба на зрението; диплопия; нечленоразделен говор или афазия; замайване; припадък с или без огнищен гърч; внезапно настъпване на слабост или силно изразено изтръпване, засягащо едната половина или една част от тялото; двигателни смущения; 'остър' корем.
- Рискът от венозен тромбоемболизъм (ВТЕ) се увеличава с:
  - напредване на възрастта;
  - положителна фамилна анамнеза (напр. случаи на венозен тромбоемболизъм в същото поколение или при родител в относително ранна възраст). Ако има съмнение за фамилно предразположение, пациентката трябва да се обърне за съвет към специалист, преди да вземе решение за употребата на някакъв хормонален контрацептив;
  - продължително обездвижване, сериозна операция, всяка операция на краката или сериозна травма. В тези ситуации е препоръчително да се прекрати употребата (в случай на планирана операция поне 4 седмици по-рано) и да не се прилага отново до две седмици след пълното възстановяване.
  - затлъстяване (индекс на телесна маса над 30 kg/m<sup>2</sup>);
  - и вероятно също при повърхностен тромбофлебит и варикозни вени. Няма единно становище за възможната роля на тези състояния в етиологията на венозната тромбоза.



- Рискът от артериални тромбоемболични усложнения се увеличава с:
  - напредване на възрастта;
  - пушене (при страстни пушачи и с увеличаване на възрастта рискът все повече се увеличава, особено при жени над 35 годишна възраст);
  - дислипипотеинемия;
  - затлъстяване (индекс на телесна маса над  $30 \text{ kg/m}^2$ );
  - хипертония;
  - мигрена;
  - заболявания на клапите на сърцето;
  - предсърдни фибрилации;
  - положителна фамилна анамнеза (случаи на артериална тромбоза в същото поколение или при родител в относително ранна възраст). Ако има съмнение за фамилно предразположение, пациентката трябва да се обърне за съвет към специалист, преди да вземе решение за употреба на който и да е хормонален контрацептив;
- Биохимичните фактори, които може да свидетелстват за фамилно или придобито предразположение към венозна или артериална тромбоза, са: резистентност към Активиран Протеин С (АПС), хиперхомоцистеинемия, дефицит на антитромбин-III, дефицит на протеин С, дефицит на протеин S, антифосфолипидни антитела (антикардиолипидни антитела, лупус антикоагулант).
- Други медицински състояния, които се асоциират с нежелани циркулаторни реакции, включително захарен диабет, системен lupus erythematosus, хемолитично уремичен синдром, хронично възпаление на червата (напр. болест на Крон или улцерозен колит)
- Трябва да се има предвид повишения риск от тромбоемболизъм в пуерпериума (за информация за 'Бременност и кърмене' вж. точка 4.6).
- Мигрена с повишена честота или остротата (което може да бъде индикация за настъпващ инсулт) може да бъде основание за незабавно прекратяване на употребата на NuvaRing.
- Пациентки, които употребяват КОК, трябва да бъдат специално инструктирани да се консултират със своя лекар в случай на възникване на вероятни симптоми на тромбоза. В случай на диагностициране или съмнение за тромбоза, употребата на КОК трябва да се прекрати.  
Трябва да се започне адекватен метод на контрацепция поради тератогенността на антикоагулантната терапия (кумарини).

## 2. Тумори

- Някои епидемиологични проучвания показват, че продължителната употреба на орални контрацептиви е рисков фактор за развитието на цервикален рак при жени, заразени с човешки папилома вирус (ЧПВ). Все още е спорно до каква степен тази зависимост се влияе от други намесени фактори (напр. различни на брой сексуални партньори или употребата на бариерни методи на контрацепция). Няма налични епидемиологични данни за риска от цервикален рак при пациентките, употребяващи NuvaRing (вж. „Медицински преглед/консултация“).
- Данните от мета-анализа на 54 епидемиологични проучвания показаха, че има леко повишен относителен риск ( $OR=1,24$ ) за диагностициране на рак на гърдата при жени, които в момента приемат КОК. Повишеният риск изчезва постепенно за период от 10 години след прекратяването на употребата на КОК. Тъй като рискът на гърдата е рядкост



при жени под 40 години, повишеният брой на диагностициране на рак на гърдата при пациентки, които в момента или доскоро са употребявали КОК, е малък спрямо цялостния риск от рак на гърдата. Ракът на гърдата, диагностициран при пациентките, употребяващи КОК, е с тенденция към по-слабо напреднали клинични форми, отколкото ракът, диагностициран при тези пациентки, които не употребяват КОК. Наблюдаваният модел на повишен риск може да се дължи на по-ранна диагноза на рак на гърдата при пациентките, употребяващи КОК, биологичните последици на КОК или комбинация от двете.

- В редки случаи при пациентките, употребяващи КОК, се съобщава за доброкачествени чернодробни тумори и по-рядко за злокачествени чернодробни тумори. В отделни случаи тези тумори са довели до животозастрашаващи интраабдоминални хеморагии. Следователно, при поява на остра коремна болка, увеличение на черния дроб или признаци на интраабдоминални хеморагии при жени, използващи NuvaRing, в диференциалната диагноза трябва да се има предвид и наличие на чернодробен тумор.

### 3. Други състояния

- При пациентки с фамилна анамнеза за, или с установена, хипертриглицеридемия може да е налице повишен риск от панкреатит при употребата на хормонални контрацептиви.

- Въпреки че при голямата част от пациентките, използващи хормонални контрацептиви, се съобщава за слабо повишение на кръвното налягане, случаите с клинично значимо повишение са редки. Не е доказана връзка между употребата на хормонален контрацептив и клинично значимо повишение на кръвното налягане. Ако възникне трайно клинично значимо повишение на кръвното налягане по време на употребата на NuvaRing, тогава правилният подход от страна на лекаря ще бъде да прекрати употребата на пръстена и да лекува високото налягане. Когато е уместно, употребата на NuvaRing може да се възобнови при достигане на нормални стойности на налягането с прилагане на антихипертонична терапия.

- Има съобщения за поява или влошаване на следните състояния по време на бременност и употреба на хормонални контрацептиви, но доказателството за връзка с тяхната употреба не е доказана:

Жълтеница и/или сърбеж, свързани с холестаза; образуване на камъни в жлъчката; порфирия; системен lupus erythematosus; хемолитичен уремичен синдром; хорей на Сайденхам; херпес гестационис; отосклероза, свързана със загуба на слуха; (наследствен) ангиодем.

- Остри или хронични смущения на чернодробната функция могат да наложат прекратяване на употребата на NuvaRing, докато стойностите на чернодробната функция не се възстановят до нормални граници. Повторната поява на холестазна жълтеница и/или сърбеж, свързан с холестаза, които са се проявили преди по време на бременност или предишна употреба на полови стероиди, изискват прекратяване използването на пръстена.

- Въпреки че естрогените и прогестагените могат да повлияят периферната инсулинова резистентност и глюкозния толеранс, няма доказателство за нужда от промяна в терапевтичния режим на диабетици, използващи хормонална контрацепция. Жените диабетици обаче трябва да бъдат внимателно наблюдавани, докато използват NuvaRing, особено през първите месеци на употреба.

- Има съобщения за обостряне на оплакванията при болест на Крон и улцерозен колит във връзка с употребата на хормонални контрацептиви.

- Понякога може да се появи хлоазма, особено при жени с обремененост от хлоазма

гравидарум. Жени със склонност към хлоазма трябва да избягват излагане на слънце или





ултравиолетово лъчение, докато използват NuvaRing.

- Ако при пациентката е установено някое от следните състояния, тя може да не постави правилно NuvaRing или е възможно пръстенът да изпадне: пролапс на маточния цервикс, cystocele и/или rectocele, остър или хроничен запек.

Много рядко има съобщения, че NuvaRing по невнимание е поставен в уретрата и е възможно да стигне до пикочния мехур. Следователно, неправилното поставяне трябва да се вземе под внимание в диференциалната диагноза в случай на симптоми на цистит.

- По време на употребата на NuvaRing при жените понякога може да се появи вагинит. Няма показания, че ефикасността на NuvaRing е повлияна от лечението на вагинит, нито че употребата на NuvaRing повлиява лечението на вагинит (вж. точка 4.5 „Взаимодействия“).

#### МЕДИЦИНСКИ ПРЕГЛЕД/КОНСУЛТАЦИЯ

Преди назначаване или при повторно предписване на NuvaRing трябва да се снесе пълна анамнеза за минали заболявания (включително фамилна обремененост) и да се изключи бременност. Трябва да се направи физикален преглед и да се премери кръвното налягане, съгласно указанията за противопоказания (точка 4.3) и предупреждения (точка 4.4).

Пациентката трябва да бъде посъветвана да прочете внимателно листовката за пациента и да следва дадените съвети. Честотата и характера на бъдещите периодични прегледи трябва да се основава върху установената клинична практика и да се съобрази с индивидуалните особености на пациентката.

Тя трябва да бъде предупредена, че NuvaRing не предпазва от HIV инфекции (СПИН) и други заболявания, пренасяни по полов път.

#### НАМАЛЕНА ЕФИКАСНОСТ

Ефикасността на NuvaRing може да бъде намалена в случай на неспазване на начина на приложение (точка 4.2) или при едновременната употреба с друг лекарствен продукт (точка 4.5).

#### ПОНИЖЕН КОНТРОЛ НА ЦИКЪЛА

Може да се появи неправилно кървене (зацапване или пробивно кървотечение) по време на употребата на NuvaRing. Ако неправилните кървотечения се появят след предишни редовни цикли, когато NuvaRing е използван според схемата на приложение, тогава трябва да се потърсят нехормонални причини, като се препоръчва да се проведат определени диагностични изследвания, за да се изключи наличие на злокачествени образувания или бременност. Те могат да включват кюретаж.

При някои жени може да не се появи менструално кървене по време на интервала без пръстен. Ако NuvaRing е използван според инструкциите, описани в точка 4.2, няма вероятност пациентката да е бременна. Ако обаче NuvaRing не е използван според тези инструкции преди първото пропуснато менструално кървене или ако две менструации са пропуснати, първо трябва да се изключи бременност, преди употребата на NuvaRing да се продължи.

#### ИЗЛАГАНЕ НА МЪЖА НА ДЕЙСТВИЕТО НА ЕСТРАДИОЛ И ЕТНОГЕСТРЕЛ

Степента и вероятната фармакологична роля от излагането на сексуалните партньори от



мъжки пол на действието на етинилестрадиол и етоногестрел чрез абсорбция през пениса не са проучвани.

### СКЪСАНИ ПРЪСТЕНИ

При много редки случаи има съобщения, че NuvaRing се е скъсал по време на употреба (вж. точка 4.5 „Взаимодействия“). Препоръчва се пациентката да отстрани скъсания пръстен и да постави нов възможно най-скоро и да използва допълнителен предпазен метод като презерватив за следващите 7 дни. Трябва да се има предвид вероятност за възникване на бременност и пациентката трябва да се консултира със своя лекар.

### ИЗПАДАНЕ

Има съобщения за изпадане на NuvaRing, например ако пръстенът не е поставен правилно, при изваждане на тампон, по време на полов акт или в случай на остър или хроничен запек. По-дълъг период след изпадане може да доведе до провал в контрацепцията и/или пробивно кръвотечение. Следователно, за да се осигури ефикасност, жената трябва да бъде посъветвана редовно да проверява наличието на NuvaRing.

Ако NuvaRing случайно изпадне и остане извън влагалището за по-малко от 3 часа, контрацептивната ефикасност не е намалена. Жената трябва да изплакне пръстена със студена до хладка (не гореща) вода и да го постави отново възможно най-бързо, но не по-късно от 3 часа.

Ако NuvaRing е извън влагалището или е вероятно да е извън влагалището за повече от 3 часа, контрацептивната ефикасност може да бъде намалена. В такъв случай трябва да се последва приложението съвет в точка 4.2 „Какво да се направи, ако пръстенът е временно извън влагалището“.

## 4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

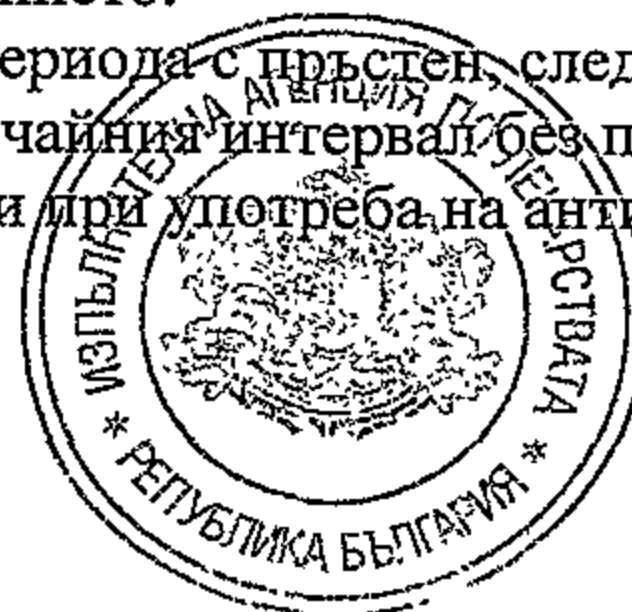
### ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

Взаимодействия между хормонални контрацептиви и други лекарствени продукти може да доведе до пробивно кръвотечение и/или контрацептивен провал. Следните взаимодействия са съобщени в литературата.

**Чернодробен метаболизъм:** Взаимодействия могат да възникнат с лекарствени продукти, които индуцират микрозомни ензими, което може да доведе до повишен клирънс на половите хормони (напр. фенитоин, фенобарбитал, примидон, карбамазепин, рифампицин и вероятно също окскарбазепин, топирамат, фелбамат, ритонавир, грисеофулвин и продукти, съдържащи жълт кантарион).

Жените на терапия с някой от тези лекарствени продукти трябва временно да използват допълнителен предпазен метод освен NuvaRing или да изберат друг метод на контрацепция. При лекарства, които индуцират чернодробните микрозомални ензими, предпазният метод трябва да се използва по време на прилагането на съпътстващо лечение и за период от 28 дни след прекратяване на лечението.

Ако съпътстващото лечение надхвърли 3<sup>те</sup> седмици на периода с пръстен, следващият пръстен трябва да се постави веднага, без да е имало обичайния интервал без пръстен. За провал в контрацептивната ефективност се съобщава и при употреба на антибиотици



като пеницилини и тетрациклини. Механизмът на този ефект не е изясняван. В проучване за фармакокинетични взаимодействия, пероралното приемане на амоксицилин (875 mg, два пъти дневно) или доксицилин (200 mg първия ден, последвано от 100 mg дневно) за 10 дни по време на употребата на NuvaRing не засягат значително фармакокинетиката на етоногестрел и ЕЕ (етинилестрадиол). Пациентки, лекувани с антибиотици (с изключение на амоксицилин и доксицилин) трябва да използват предпазен метод до 7 дни след прекратяване на антибиотичното лечение. Ако прилагането на съпътстващо лекарство надхвърли 3<sup>-те</sup> седмици на периода с пръстен, следващият пръстен трябва да се постави веднага, без да е имало обичайния интервал без пръстен.

На основание на наличните фармакокинетични данни няма вероятност влагалищното приложение на антимицитици и спермициди да повлияе контрацептивната ефикасност и безопасност на NuvaRing. По време на съпътстваща употреба на антимицитични овули вероятността от скъсване на пръстена може да бъде малко по-висока (вж. точка 4.4 „Скъсани пръстени“).

Хормоналните контрацептиви могат да взаимодействат с метаболизма на други лекарства. Съответно тяхната плазмена и тъканна концентрация може да се повиши (напр. циклоспорин) или понижи (напр. ламотригин).

Трябва да се направи справка с инструкциите за употреба на съпътстващите лекарства, за да се установят възможни взаимодействия.

#### ЛАБОРАТОРНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ

Употребата на контрацептивни стероиди може да повлияе резултатите на определени лабораторни изследвания, включително биохимичните параметри на черния дроб, щитовидната жлеза, бъбречната и надбъбречна функция, плазмените нива на транспортните протеини (напр. глобулин, свързващ кортикостероидните хормони и глобулин, свързващ половите хормони), липидни/липопротеинови фракции, параметри на въглехидратния метаболизъм и параметри на коагулацията и фибринолизата. Промените обикновено остават в нормалните лабораторни граници.

#### ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ТАМПОНИ

Фармакокинетичните данни показват, че употребата на тампони няма въздействие върху системното усвояване на хормоните, отделяни от NuvaRing. В редки случаи NuvaRing може да изпадне, докато се изважда тампон (вж. съвета за „Какво да се направи, ако пръстенът е временно извън влагалището“).

#### 4.6 Бременност и кърмене

NuvaRing не е показан по време на бременност. Ако настъпи бременност, при поставен NuvaRing, пръстенът трябва да се извади. Обширни епидемиологични проучвания не са открили нито повишен риск от вродени дефекти при деца, родени от жени, използвали КОК преди бременност, нито тератогенни ефекти, когато КОК са използвани по невнимание през ранната бременност.

Клинично проучване при малък брой жени показва, че въпреки интравагиналното приложение, вътрематочните концентрации на контрацептивни стероиди при употребата на NuvaRing са подобни на нивата, наблюдавани при пациентките, използващи КОК (вж. точка 5.2). Няма данни за клиничен опит от изхода на бременности, изложени на действието на NuvaRing.



Кърменето може да бъде повлияно от естрогените, тъй като те могат да намалят количеството и да променят състава на кърмата. Затова обикновено NuvaRing не се препоръчва, докато кърмачката не е отбила детето си. Малки количества от контрацептивните стероиди и/или техните метаболити могат да бъдат екскретирани в кърмата, но няма доказателство, че това повлиява неблагоприятно здравето на детето.

#### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

На основание на фармакодинамичния профил, NuvaRing не повлиява или повлиява в незначителна степен способността за шофиране и работа с машини.

#### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции в клиничните проучвания с NuvaRing са главоболие, влагалищни инфекции и влагалищно течение, като за всяка реакция се съобщава от 5-6% от жените.

Нежелани лекарствени реакции, които са докладвани по време на клинични изпитвания с NuvaRing, са изброени в таблицата отдолу. Изполвани са най-подходящите MedDRA термини (версия 9.1) за описание на определено нежелано събитие.



Системо-органна класификация	Чести $\geq 1/100$ до $1/10$	Нечести $\geq 1/1000$ до $\leq 1/100$	След пускане на пазара <sup>1</sup>
Инфекции и инфестации	Влагалищна инфекция	Възпаление на цервикса, цистит, инфекция на пикочните пътища	
Нарушения на имунната система			Свръхчувствителност
Нарушения на метаболизма и храненето		Повишен апетит	
Психични нарушения	Депресия, намалено либидо	Емоционална лабилност, промяна в настроението, колебания в настроението	
Нарушения на нервната система	Главоболие, мигрена	Замаяност, хипоестезия	
Нарушения на очите		Смущения в зрението	
Съдови нарушения		Топли вълни	
Стомашно-чревни нарушения	Коремна болка, гадене	Коремно подуване, диария, повръщане, запек	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Акне	Алоpecia, екзема, пруритус, обрив	Уртикария
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		Болка в гърба, мускулни спазми, болка в крайниците	
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		Затруднено уриниране, позив за уриниране, полакиурия	



Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Напрежение в гърдите, сърбеж в гениталиите при жената, дисменорея, болка в областта на таза влагалищно течение	Аменорея, дискомфорт в областта на гърдите, уголемяване на гърдите, уплътняване на тъканта на гърдите, цервикален полип, кръвене при полов акт, диспареуния, ектопия на цервикса, фиброкистозна болест на гърдата, влагалищно течение, менорагия, метрорагия, дискомфорт в областта на таза, предменструален синдром, спазми на матката, парещо усещане във влагалището, неприятна миризма на влагалището, болка във влагалището, вулвовагинален дискомфорт, вулвовагинална сухота	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		Умора, дразнене, неразположение, оток, усещане за чуждо тяло	
Изследвания	Увеличено телесно тегло	Повишено кръвно налягане	
Наранявания, отравяния и усложнения, в резултат на използването на продукта	Дискомфорт, причинен от използването на пръстена, изпадане на пръстена	Усложнения от пръстена, скъсване на пръстена	

1) Спонтанно докладвани нежелани лекарствени реакции. Не е възможно да се определи точната честота.

При постмаркетингово наблюдение в редки случаи партньорите на жени, използващи NuvaRing, съобщават за нарушения в пениса.



Съобщени са много нежелани лекарствени реакции при жени, използващи комбинирани орални контрацептиви, които са изложени в повече детайли в точка 4.4 'Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба'. Те включват:

Венозен тромбоемболизъм;  
Артериален тромбоемболизъм;  
Високо кръвно налягане;  
Хормоно-зависими тумори (напр. чернодробни тумори, рак на гърдата);  
Хлоазма.

#### 4.9 Предозиране

Няма съобщения за сериозни вредни последствия от предозиране с хормонални контрацептиви. Симптоми, които могат да се появят в този случай, са: гадене, повръщане и при млади момичета слабо влагалищно кървене. Няма специфично лечение и последващото лечение трябва да бъде според симптомите.

### 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

#### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Влагалищен пръстен, съдържащ прогестаген и естроген,  
АТС код: G02BB01

NuvaRing съдържа етоногестрел и етинилестрадиол. Етоногестрел представлява прогестаген, производно на 19-nortestosterone, който се свързва с висок афинитет с прогестероновите рецептори в различните прицелни органи. Етинилестрадиол представлява естроген, който намира широко приложение в контрацептивните продукти. Контрацептивният ефект на NuvaRing се основава на множество механизми, от които най-важен е подтискането на овулацията.

#### ЕФИКАСНОСТ

Проведени са клинични проучвания в целия свят (САЩ, ЕС и Бразилия) сред жени на възраст между 18 и 40 години. Контрацептивната ефикасност изглежда е най-малкото сравнима с тази на комбинираните орални контрацептиви. Таблицата по-долу показва Pearl индексите (брой бременности на 100 жена-години на употреба), установени при клинични изпитвания с NuvaRing.

Метод на анализ	Pearl Index	95% CI	Брой цикли
ITT (пропуски на пациентките и/или метода)	0,96	0,64 – 1,39	37 977
PP (пропуск на метода)	0,64	0,35-1,07	28 723

При употреба на високо-дозирани КОК (0,050 mg етинилестрадиол) рискът за ендометриален и овариален карцином е понижен. Остава да бъде установено, дали това се отнася и за по-ниско дозиран контрацептивен продукт като NuvaRing.



## ОСОБНОСТИ НА КРЪВОТЕЧЕНИЕТО

Голямо сравнително проучване с пероралните контрацептиви левоноргестрел/етинилестрадиол 150/30 µg (n=512 vs n=518), при което са проследени особеностите на влагалищното кръвотечение в продължение на 13 цикъла, установи ниска честота на поява на пробивно кръвотечение или зацапване при употреба на NuvaRing (2,0 – 6,4%). Освен това, при повечето пациентки проявите на кръвене са били изключително ограничени по време на интервала без пръстен (58,8 – 72,8%).

## ЕФЕКТ ВЪРХУ КОСТНАТА МИНЕРАЛНА ПЛЪТНОСТ

В продължение на повече от две години, при жени, бяха проучвани ефектите на NuvaRing (n=76) върху костната минерална плътност в сравнение с несъдържащи хормони вътрематочни средства (ВМС) (n=31). Не са наблюдавани нежелани ефекти върху костната плътност.

## 5.2 Фармакокинетични свойства

### Етоногестрел

#### АБСОРБЦИЯ

Отделяният от NuvaRing етоногестрел бързо се абсорбира във влагалищната лигавица. Максималните серумни нива на етоногестрел от приблизително 1700 pg/ml се достигат за около една седмица след поставянето. Серумните концентрации показват много малки колебания, като постепенно се понижават до 1400 pg/ml след 3 седмици. Абсолютната бионаличност е приблизително 100 % и е по-висока в сравнение с перорално приложение. Цервикалните и вътрематочните нива на етоногестрел са измерени при сравнително малък брой жени, които употребяват NuvaRing или перорален контрацептив, съдържащ 0,150 mg дезогестрел и 0,020 mg етинилестрадиол. Наблюдаваните нива са сравними.

#### РАЗПРЕДЕЛЕНИЕ

Етоногестрел се свързва със серумния глобулин и глобулина, свързващ половите хормони (ГСПХ). Обемът на разпределение на етоногестрел е 2,3 L/kg.

#### МЕТАБОЛИЗЪМ

Етоногестрел се метаболизира по установените пътища на стероидния метаболизъм. Установеният клирънс от серума е около 3,5 L/h. Не е установено директно взаимодействие с прилагания съвместно етинилестрадиол.

#### ЕЛИМИНИРАНЕ

Серумните нива на етоногестрел се понижават в две фази. Крайната елиминационна фаза се характеризира с период на полуживот от 29 часа. Етоногестрел и неговите метаболити





се екскретират в урината и жлъчката в съотношение 1,7:1. Периодът на полуюкскреция на метаболитите е около 6 дни.

## Етинилестрадиол

### АБСОРБЦИЯ

Освободеният от NuvaRing етинилестрадиол се абсорбира бързо във влагалищната лигавица. Максималните серумни концентрации от около 35 pg/mL се достигат 3 дни след поставяне на пръстена и се понижават до 18 pg/mL след 3 седмици. Месечното системно излагане на действието на етинилестрадиол ( $AUC_{0-\infty}$ ) при употреба на NuvaRing е 10,9 pg.h/mL. Абсолютната бионаличност е приблизително 56 %, която е сравнима с бионаличността при перорално приложение на етинилестрадиол. Цервикалните и вътрематочните нива на етинилестрадиол са измерени при сравнително малък брой жени, които употребяват NuvaRing или перорален контрацептив, съдържащ 0,150 mg дезогестрел и 0,020 mg етинилестрадиол. Наблюдаваните нива са сравними.

### РАЗПРЕДЕЛЕНИЕ

Етинилестрадиол се свързва здраво, но неспецифично към серумния албумин. Обемът на разпределение се определя на около 15 L/kg.

### МЕТАБОЛИЗЪМ

Етинилестрадиол първо се метаболизира чрез ароматно хидроксилиране, като се формират множество различни хидроксилирани и метилирани метаболити. Те се срещат както в свободна форма, така и като сулфатни и глюкуронови конюгати. Клирънсът е около 35 L/h.

### ЕЛИМИНИРАНЕ

Серумните нива на етинилестрадиол се понижават в две фази. Крайната елиминационна фаза се характеризира със значителна индивидуална вариабилност в периода на полуживот, което води до среден период на полуживот от около 34 часа. Непромененият етинилестрадиол не се екскретира; неговите метаболити се екскретират в урината и жлъчката в съотношение 1,3:1. Периодът на полуюкскреция на метаболитите е около 1,5 дни.

## 5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни с етинилестрадиол и етоногестрел не показват специален риск при хора на базата на конвенционалните фармакологични изпитвания за безопасност, токсичност при многократно приложение, генотоксичност, карциногенен потенциал и репродуктивна токсичност - извън тези, които вече са установени при хората.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1 Списък на помощните вещества



Етилен винилацетат кополимер, 28 % винилацетат;  
етилен винилацетат кополимер, 9 % винилацетат;  
магнезиев стеарат.

## 6.2 Несъвместимости

Не приложимо.

## 6.3 Срок на годност

40 месеца

## 6.4 Специални условия на съхранение

*Преди отпускане:* 36 месеца, да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C)

*По време на отпускане:*

Фармацевтът отбелязва дата на отпускане върху опаковката. Продуктът не трябва да се поставя след изтичане на 4 месеца от датата на отпускане или след срока на годност, което настъпи първо.

*След отпускане:* 4 месеца, да се съхранява под 30°C

Съхранявайте в оригиналната опаковка.

## 6.5 Данни за опаковката

Саше, съдържащо един NuvaRing. Сашето е направено от алуминиево фолио с вътрешен слой от полиетилен с ниска плътност и външен слой от полиетилентерефталат (PET). То може да се затваря отново и е водоустойчиво. Сашето е опаковано в надписана картонена кутия заедно с листовката за пациента. Всяка кутия съдържа 1 или 3 пръстена.

## 6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Вижте точка 4.2 'Дозировка и начин на приложение'. Фармацевтът трябва да отбележи датата на отпускане върху опаковката. Препоръчително е за опаковката с 3 пръстена дата на отпускане да бъде отбелязана върху картонената кутия и върху сашето. NuvaRing трябва да се постави преди изтичане на 4 месеца от датата на отпускане или срока на годност, което настъпи първо. След изваждане, NuvaRing трябва да се постави обратно в сашето и да се изхвърли с обичайните домакински отпадъци така, че да се избегне случаен контакт с други хора. NuvaRing не трябва да се изхвърля в канализацията.

## 7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

N.V. Organon P.O. Box 20 5340 BH Oss, Холандия

## 8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА, РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР

INT00074394



Номер на разрешението за употреба: П-0199/09.07.2007  
Регистрационен номер: 20070053/09.07.2007

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО  
ЗА УПОТРЕБА**

09.07.2007

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

03/2008

