

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

NuvaRing 0,120 mg/0,015 mg tijekom 24 sata, intravaginalni prsten

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

NuvaRing sadrži 11,7 mg etonogestrela i 2,7 mg etinilestradiola. Tijekom razdoblja od 3 tjedna intravaginalni prsten otpušta prosječno 0,120 mg etonogestrela i 0,015 mg etinilestradiola u 24 sata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Intravaginalni prsten.

NuvaRing je gibljiv, proziran te bezbojan do gotovo bezbojan prsten, vanjskog promjera 54 mm i debljine 4 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Kontracepcija.

NuvaRing je namijenjen ženama u generativnoj dobi. Sigurnost i djelotvornost lijeka utvrđeni su u žena u dobi od 18 do 40 godina.

Kod donošenja odluke o propisivanju prstena NuvaRing treba uzeti u obzir čimbenike rizika prisutne u pojedine žene, osobito one za vensku tromboemboliju (VTE), te visinu rizika od VTE kod primjene prstena NuvaRing u usporedbi s drugim kombiniranim hormonskim kontraceptivima (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Kako bi se postigao kontracepcijski učinak NuvaRing se mora koristiti prema uputama (vidjeti "Kako koristiti NuvaRing" i "Kako početi koristiti NuvaRing").

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost prstena NuvaRing u adolescentica do 18 godina nisu ustanovljene.

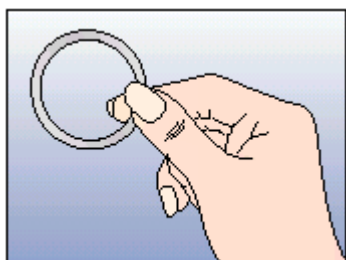
Način primjene

KAKO KORISTITI NUVARING

Žena može sama staviti NuvaRing u rodnicu. Liječnik joj treba savjetovati kako staviti i izvaditi NuvaRing. Za stavljanje, žena treba izabrati najudobniji položaj, npr. stojeći s jednom podignutom nogom, čučajući ili ležeći. NuvaRing treba stisnuti i staviti u rodnicu dok se ne osjeti da je udobno

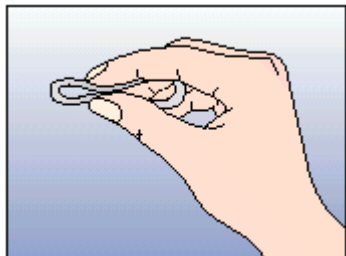
smješten. Točan položaj prstena NuvaRing u rodnici nije presudan za kontracepcijski učinak prstena (vidjeti *Slike 1-4*).

Stavljeni NuvaRing (vidjeti "Kako početi koristiti NuvaRing") ostaje u rodnici neprekidno 3 tjedna. Bilo bi dobro da žena redovito provjerava prisustvo prstena. Ako NuvaRing slučajno ispadne, žena treba slijediti upute dane u dijelu 4.2 "Što učiniti ako se prsten privremeno nalazio izvan rodnice" (za više informacija vidjeti i dio 4.4 "Ispadanje"). NuvaRing se mora izvaditi nakon 3 tjedna, istog dana u tjednu kada je i stavljen. Nakon tjedan dana tijekom kojih se prsten nije koristio, stavlja se novi prsten (npr. *ako je NuvaRing stavljen u srijedu oko 22 sata, prsten treba izvaditi nakon 3 tjedna, u srijedu oko 22 sata. Sljedeće srijede treba staviti novi prsten*). NuvaRing se može izvaditi tako da ga se zahvati kažiprstom ili uhvati između kažiprsta i srednjaka i izvuče (*Slika 5*). Rabljeni prsten treba staviti u vrećicu (držati izvan dohvata djece i kućnih ljubimaca) i zbrinuti kako je opisano u dijelu 6.6. Krvarenje nakon uklanjanja prstena NuvaRing obično počinje 2-3 dana nakon vađenja i ne mora potpuno prestati do stavljanja novog prstena.



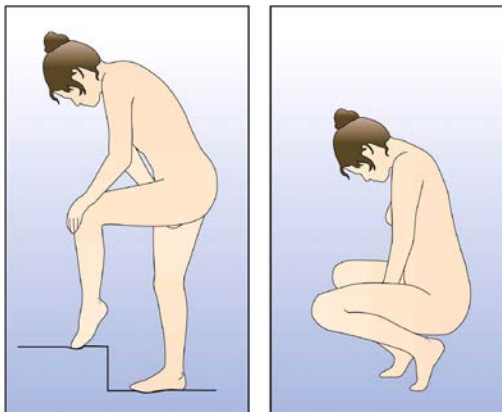
Slika 1

Izvadite NuvaRing iz vrećice



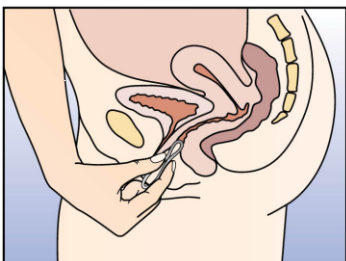
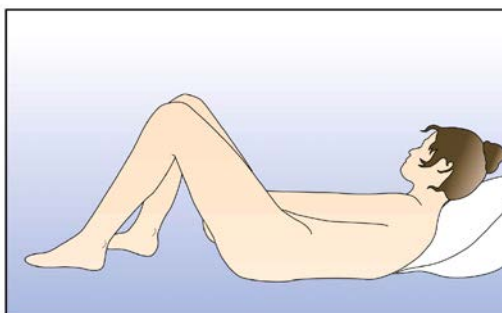
Slika 2

Stisnite prsten

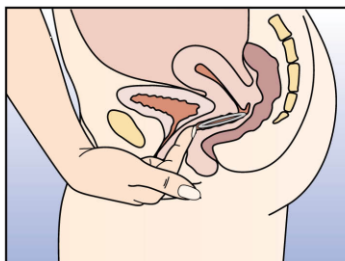


Slika 3

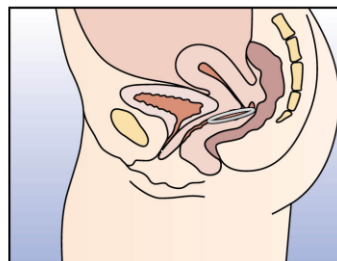
Zauzmite udoban položaj kako biste mogli staviti prsten



Slika 4A

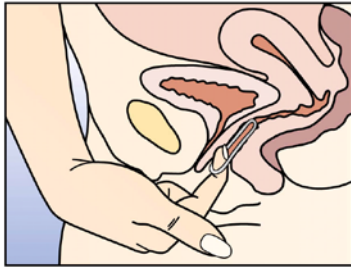


Slika 4B



Slika 4C

Jednom rukom stavite prsten u rodnicu (Slika 4A), a ako je potrebno, drugom rukom razmaknite usmine. Potisnite prsten u rodnicu sve dok ne osjetite da je udobno smješten (Slika 4B). Ostavite prsten na mjestu 3 tjedna (Slika 4C).



Slika 5:

NuvaRing se može izvaditi tako da ga se zahvati kažiprstom ili uhvati između kažiprsta i srednjaka i izvuče.

KAKO POČETI KORISTITI NUVARING

Ako u prethodnom ciklusu nije korišten hormonski kontraceptiv

NuvaRing treba staviti prvog dana redovitog ciklusa (tj. prvog dana menstrualnog krvarenja). Dozvoljeno je započeti terapiju između drugog do petog dana ciklusa, ali se u prvom ciklusu tijekom prvih 7 dana primjene prstena NuvaRing preporučuje dodatna zaštita metodom barijere.

Prelazak s kombiniranog hormonskog kontraceptiva

Žena treba staviti NuvaRing najkasnije dan nakon razdoblja neuzimanja tableta, flastera ili dan nakon uzimanja placebo tableta prethodno korištenog kombiniranog hormonskog kontraceptiva.

Ako je prethodna metoda zaštite korištena dosljedno i ispravno i ako se može isključiti trudnoća, žena može zamijeniti prethodno korišteni kombinirani hormonski kontraceptiv bilo kojeg dana ciklusa.

Razdoblje bez hormona prethodnog kontraceptiva nikada ne smije trajati dulje od preporučenog.

Prelazak s metode koja sadrži samo progestagene (minipilula, implantat ili injekcija) ili intrauterinog sustava koji oslobađa progestagen [IUS]

Žena može zamijeniti prethodno korištene minipilule bilo koji dan (implantate ili IUS na dan njihova odstranjivanja, a injekcije na dan kada bi trebala primiti sljedeću), ali se u svim ovim slučajevima tijekom prvih 7 dana korištenja prstena NuvaRing preporučuje dodatna zaštita metodom barijere.

Nakon pobačaja u prvom tromjesečju trudnoće

Žena može odmah započeti terapiju. U tom slučaju nije potrebno koristiti dodatnu kontracepciju. Ako nagli prijelaz nije poželjan, treba slijediti savjete iz poglavlja "Ako u prethodnom ciklusu nije korišten hormonski kontraceptiv". U međuvremenu ženi treba preporučiti korištenje neke druge kontracepcijske metode.

Nakon poroda ili pobačaja u drugom tromjesečju trudnoće

Za dojilje, vidjeti dio 4.6.

Ženama treba savjetovati da započnu terapiju tijekom četvrtog tjedna nakon poroda ili pobačaja u drugom tromjesečju trudnoće. Ako se s terapijom započne kasnije, tijekom prvih 7 dana terapije ženi treba preporučiti dodatnu zaštitu metodom barijere. Međutim, ako je žena imala spolni odnos, treba isključiti mogućnost trudnoće ili treba pričekati prvu menstruaciju prije nego započne koristiti NuvaRing.

ODSTUPANJA OD PREPORUČENOG NAČINA KORIŠTENJA

Kontracepcijska djelotvornost i kontrola ciklusa mogu biti smanjene ako se žena ne pridržava preporučenog režima korištenja. Kako bi se izbjegao gubitak kontracepcijske djelotvornosti u slučaju odstupanja od preporučenog načina korištenja, treba slijediti ove savjete:

- **Što učiniti u slučaju produljenja razdoblja nekorištenja prstena**

Žena treba staviti novi prsten čim se sjeti. Tijekom idućih 7 dana treba dodatno primijeniti neku od metoda barijere poput kondoma. Ako je žena imala spolni odnos tijekom razdoblja

nekorištenja prstena, treba uzeti u obzir mogućnost trudnoće. Što je dulje razdoblje nekorištenja prstena, veći je rizik moguće trudnoće.

- **Što učiniti ako se prsten privremeno nalazio izvan rodnice**

NuvaRing bi trebao biti u rodnici neprekidno tijekom 3 tjedna. Ako dođe do slučajnog ispadanja prstena, treba ga isprati hladnom ili mlakom (ne vrućom) vodom i odmah ponovno staviti.

Ako je NuvaRing izvan rodnice bio **manje od 3 sata** kontracepcijska djelotvornost nije smanjena. Žena treba ponovno staviti prsten čim prije, a najkasnije unutar 3 sata.

Ako je NuvaRing bio ili se sumnja da je bio izvan rodnice **dulje od 3 sata tijekom prvog ili drugog tjedna** uporabe, kontracepcijska djelotvornost može biti smanjena. Čim se sjeti, žena treba ponovno umetnuti prsten. Metodu barijere, poput kondoma, treba koristiti sve dok NuvaRing nije u rodnici neprekidno 7 dana. Što je duže NuvaRing bio izvan rodnice i što je to razdoblje bliže razdoblju nekorištenja prstena, to je veći rizik od moguće trudnoće.

Ako je NuvaRing bio ili se sumnja da je bio izvan rodnice **dulje od 3 sata tijekom trećeg tjedna** terapije, kontracepcijska djelotvornost može biti smanjena. Žena treba baciti taj prsten te odabrati jednu od sljedećih opcija:

1. Odmah umetnuti novi prsten
Napomena: Umetanjem novog prstena započinje novo trotjedno razdoblje uporabe prstena. Žena ne mora imati krvarenje zbog prethodne uporabe prstena. Međutim, moguća je pojava probojnog ili točkastog krvarenja.
2. Pričekati redovito krvarenje nakon uklanjanja prstena i umetnuti novi prsten najkasnije 7 dana (7x24 sata) od dana vađenja ili ispadanja prethodnog prstena.
Napomena: Ovu opciju treba odabrati samo ako je prsten bio u rodnici neprekidno tijekom 7 prethodnih dana.

- **Što učiniti u slučaju produljene uporabe prstena**

Iako ovo nije preporučeni režim korištenja, sve dok se NuvaRing rabi tijekom **najviše 4 tjedna**, kontracepcijska djelotvornost je još uvijek odgovarajuća. Žena može održati jednotjedno razdoblje nekorištenja prstena i nakon toga staviti novi prsten. Ako NuvaRing ostane u rodnici **dulje od 4 tjedna**, kontracepcijska djelotvornost može biti smanjena te prije stavljanja novog prstena treba isključiti mogućnost trudnoće.

Ako se žena nije pridržavala preporučenog režima korištenja, a nakon toga u razdoblju bez prstena izostane krvarenje, prije stavljanja novog prstena NuvaRing treba isključiti mogućnost trudnoće.

KAKO POMAKNUTI ILI ODGODITI MENSTRUALNI CIKLUS

Ako u iznimnim slučajevima treba **odgoditi** menstrualni ciklus, žena može staviti novi prsten odmah, bez razdoblja nekorištenja prstena. Novi prsten može se koristiti do najdulje 3 tjedna. Može doći do krvarenja ili točkastog krvarenja. Redovita uporaba prstena NuvaRing započinje ponovno nakon jednotjednog razdoblja nekorištenja prstena.

Kako bi **pomaknula** menstrualni ciklus na neki drugi dan u tjednu od dana kada je prema dosadašnjoj shemi započinjala s terapijom, ženi se može savjetovati skraćivanje idućeg razdoblja nekorištenja prstena za onoliko dana koliko želi. Što je kraće razdoblje nekorištenja prstena, veći je rizik da se ne pojavi krvarenje zbog uklanjanja prstena te pojavi probojno ili točkasto krvarenje tijekom uporabe idućeg prstena.

4.3 Kontraindikacije

Kombinirani hormonski kontraceptivi (KHK-i) ne smiju se primjenjivati u sljedećim stanjima. Ako se tijekom uporabe prstena NuvaRing pojavi neko od tih stanja po prvi puta, prsten se mora odmah izvaditi.

- Prisutnost rizika od venske tromboembolije (VTE)
 - Venska tromboembolija – prisutna VTE (na antikoagulansima) ili VTE u povijesti bolesti (npr. duboka venska tromboza [DVT] ili plućna embolija [PE]).
 - Poznata nasljedna ili stečena sklonost venskoj tromboemboliji, kao što je rezistencija na aktivirani protein C, (uključujući faktor V Leiden), nedostatak antitrombina III, nedostatak proteina C, nedostatak proteina S.
 - Veliki kirurški zahvat s dugotrajnom imobilizacijom (vidjeti dio 4.4).
 - Visoki rizik od venske tromboembolije zbog prisutnosti višestrukih čimbenika rizika (vidjeti dio 4.4).
- Prisutnost rizika od arterijske tromboembolije (ATE)
 - Arterijska tromboembolija – postojeća arterijska tromboembolija, arterijska tromboembolija u povijesti bolesti (npr. infarkt miokarda) ili prodromalno stanje (npr. angina pectoris).
 - Cerebrovaskularna bolest – postojeći moždani udar, moždani udar u povijesti bolesti ili prodromalno stanje (npr. tranzitorna ishemijska ataka, TIA).
 - Poznata nasljedna ili stečena sklonost arterijskoj tromboemboliji, kao što je hiperhomocisteinemija i antifosfolipidna protutijela (antikardiolipinska protutijela, lupus antikoagulant).
 - Migrena sa žarišnim neurološkim simptomima u povijesti bolesti.
 - Visoki rizik od arterijske tromboembolije zbog prisutnosti većeg broja čimbenika rizika (vidjeti dio 4.4) ili jednog ozbiljnog čimbenika rizika kao što je:
 - šećerna bolest s krvožilnim simptomima
 - teška hipertenzija
 - teška dislipoproteinemija.
- Pankreatitis ili ranije postojanje te bolesti ako je povezana s teškom hipertrigliceridemijom.
- Prisutnost ili ranije postojanje teškog oboljenja jetre sve dok se funkcionalne vrijednosti jetre ne vrate na normalu.
- Prisutnost ili ranije postojanje tumora jetre (dobročudnih ili zloćudnih).
- Poznata dijagnoza ili sumnja na malignu bolest spolnih organa ili dojki na koje utječu spolni steroidni hormoni.
- Nedijagnosticirano krvarenje iz rodnice.
- Preosjetljivost na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari prstena NuvaRing navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

UPOZORENJA

Ako je prisutno neko od niže navedenih stanja ili čimbenika rizika potrebno je razgovarati sa ženom o prikladnosti uporabe prstena NuvaRing.

U slučaju pogoršanja ili prve pojave nekog od navedenih stanja ili čimbenika rizika, ženi treba savjetovati da se obrati svom liječniku kako bi utvrdio treba li prekinuti primjenu prstena NuvaRing.

1. Poremećaji cirkulacije

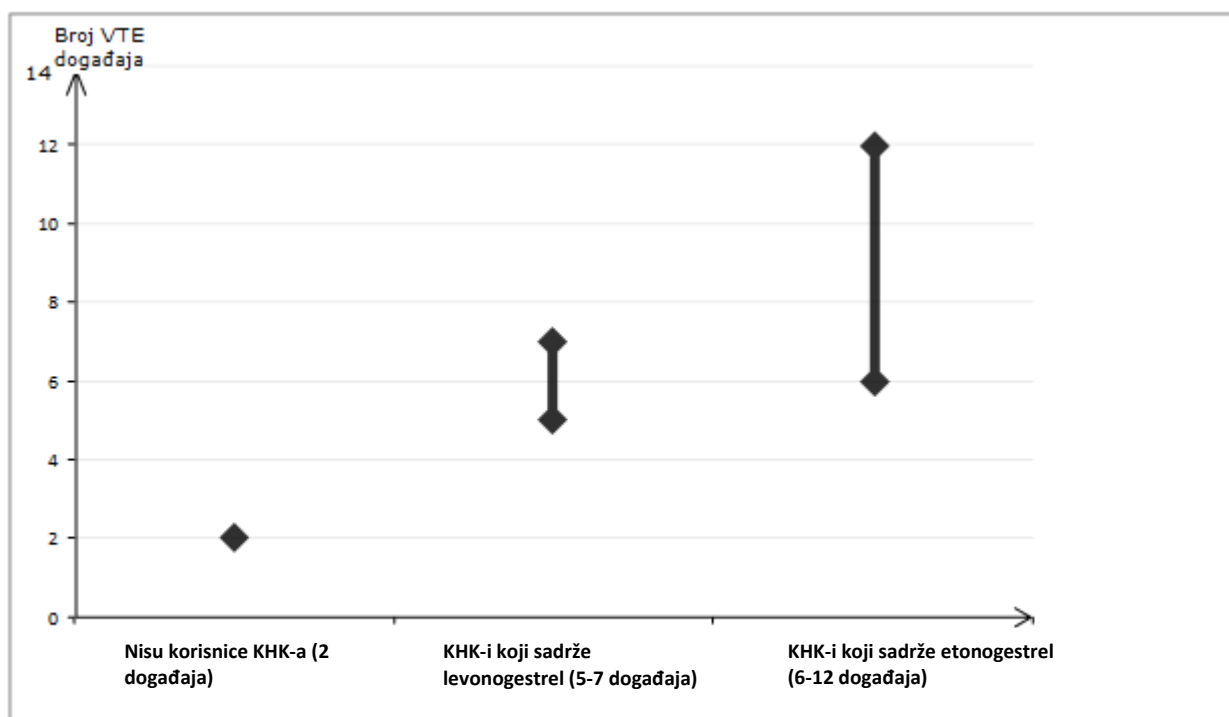
Rizik od venske tromboembolije (VTE)

- Primjena bilo kojeg kombiniranog hormonskog kontraceptiva (KHK-a) povećava rizik od venske tromboembolije (VTE) u odnosu na rizik kad se ne primjenjuje. **Lijekovi koji sadrže levonorgestrel, norgestimat ili noretisteron povezani su s najnižim rizikom od VTE. Drugi lijekovi, kao što je NuvaRing, mogu nositi do dvostruko veći rizik. Odluku o primjeni nekog drugog lijeka umjesto onog za kojeg je poznato da ima najniži rizik od**

VTE treba donijeti samo nakon razgovora sa ženom kako bi se potvrdilo da razumije koliki je rizik od VTE uz NuvaRing i kako njezini trenutno prisutni čimbenici rizika utječu na taj rizik te da je njezin rizik od VTE najviši tijekom prve godine primjene. Neki dokazi također pokazuju da je taj rizik povećan kad se KHK-i ponovno počnu primjenjivati nakon stanke u trajanju od 4 ili više tjedana.

- Približno 2 žene na njih 10 000 koje ne primjenjuju KHK-e i nisu trudne razviti će VTE u razdoblju od godinu dana. Međutim, u pojedine žene taj rizik može biti daleko veći, ovisno o njezinim postojećim čimbenicima rizika (vidjeti niže).
- Procjenjuje se da će od 10 000 žena koje uzimaju nisku dozu KHK-a koji sadrži levonorgestrel, njih približno 6¹ razviti VTE u godinu dana. Dobiveni su proturječni rezultati o riziku od VTE s lijekom NuvaRing u usporedbi s rizikom uz KHK-e koji sadrže levonorgestrel (uz procjenu relativnog rizika koji se kreće u rasponu od bez povećanja, RR = 0,96, do povećanja za gotovo 2 puta, RR = 1,90). To odgovara broju od približno 6 do 12 slučajeva VTE u godinu dana na 10 000 žena koje koriste Nuvaring.
- U oba slučaja, broj slučajeva VTE u godinu dana manji je od broja koji se očekuje u žena tijekom trudnoće ili postpartalnog razdoblja.
- VTE može imati smrtni ishod u 1-2% slučajeva.

Broj VTE događaja na 10 000 žena u godinu dana



- U korisnica KHK-a izuzetno rijetko je bio prijavljen nastanak tromboze u drugim krvnim žilama, npr. jetrenim, mezenterijskim, bubrežnim ili retinalnim venama i arterijama.

Čimbenici rizika za VTE

Rizik od venskih tromboembolijskih komplikacija u korisnica KHK-a može biti znatno povećan u žena s dodatnim čimbenicima rizika, osobito ako je prisutan veći broj čimbenika rizika (vidjeti tablicu).

NuvaRing je kontraindiciran u žena s većim brojem čimbenika rizika zbog kojih imaju visok rizik od venske tromboze (vidjeti dio 4.3). Ako žena ima više od jednog čimbenika rizika, povećanje rizika

¹ Središnja točka raspona od 5-7 na 10 000 žena-godina, na temelju relativnog rizika kod uzimanja KHK-a koji sadrže levonorgestrel naspram njihovog neuzimanja koji iznosi približno 2,3 do 3,6

može biti veće od zbroja pojedinačnih čimbenika – u tom slučaju treba razmotriti njezin ukupni rizik od VTE. Ako se smatra da je omjer koristi i rizika negativan, ne smije se propisati kombinirani hormonski kontraceptiv (vidjeti dio 4.3).

Tablica: Čimbenici rizika za VTE

Čimbenik rizika	Napomena
Pretilost (indeks tjelesne mase veći od 30 kg/m ²)	Rizik se znatno povećava s povećanjem indeksa tjelesne mase. Osobito je važno razmotriti jesu li prisutni i drugi čimbenici rizika.
Dugotrajna imobilizacija, veliki kirurški zahvat, bilo kakav kirurški zahvat na nogama ili zdjelici, neurokirurški zahvat ili velika trauma Napomena: privremena imobilizacija uključujući putovanje avionom >4 sata također može biti čimbenik rizika za VTE, osobito u žena s drugim čimbenicima rizika.	U tim se situacijama savjetuje prekinuti primjenu flastera/tablete/prstena (u slučaju elektivnog kirurškog zahvata, najmanje 4 tjedna prije) i nastaviti s primjenom tek nakon što prođu 2 tjedna od potpune remobilizacije. Potrebno je primjenjivati drugu metodu kontracepcije da bi se izbjegla neplanirana trudnoća. Ako primjena prstena NuvaRing nije bila prethodno prekinuta, potrebno je razmotriti antitrombotsko liječenje.
Pozitivna obiteljska anamneza (venska tromboembolija u braće, sestara ili roditelja, osobito u relativno ranoj dobi, npr., prije 50. godine).	Ako se sumnja na nasljednu sklonost, ženu treba uputiti po savjet specijalista prije nego što se donese odluka o primjeni bilo kojeg KHK-a.
Druga zdravstvena stanja povezana s VTE	Karcinom, sistemski lupus eritematodes, hemolitičko-uremijski sindrom, kronična upalna bolest crijeva (Crohnova bolest ili ulcerozni kolitis) i anemija srpastih stanica.
Povećana dob	Osobito nakon 35. godine života.

- Nema konsenzusa o mogućoj ulozi varikoznih vena i superficijalnog tromboflebitisa u nastanku ili napredovanju venske tromboze.
- Mora se uzeti u obzir povećani rizik od tromboembolije u trudnoći, a osobito u razdoblju 6 tjedana babinja (za informacije o "Trudnoći i dojenju" vidjeti dio 4.6).

Simptomi VTE (duboke venske tromboze i plućne embolije)

U slučaju simptoma, ženama treba savjetovati da odmah potraže medicinsku pomoć i obavijeste liječnika da uzimaju kombinirani hormonski kontraceptiv.

Simptomi duboke venske tromboze (DVT) mogu uključivati:

- unilateralno oticanje noge i/ili stopala ili oticanje duž vene na nozi;
- bol ili osjetljivost noge koja se može osjećati samo pri stajanju ili hodanju,
- povećana toplina zahvaćene noge; crvenilo ili promjena boje kože na nozi.

Simptomi plućne embolije (PE) mogu uključivati:

- iznenadni nastup neobjašnjivog nedostatka zraka ili ubrzanog disanja;
- iznenadni kašalj koji može biti povezan s hemoptizom;
- oštra bol u prsištu;
- jaka ošamućenost ili omaglica;
- ubrzani ili nepravilni otkucaji srca.

Neki od ovih simptoma (npr. "nedostatak zraka", "kašalj") nisu specifični i mogu se pogrešno zamijeniti za uobičajenije ili manje teške događaje (npr. infekciju dišnih puteva).

Drugi znakovi okluzije krvne žile mogu uključivati: iznenadnu bol, oticanje i plavičastu obojanost ekstremiteta.

Ako okluzija nastane u oku, simptomi se mogu kretati u rasponu od bezbolne zamućenosti vida koja može napredovati do gubitka vida. Ponekad gubitak vida nastupa gotovo trenutačno.

Rizik od arterijske tromboembolije (ATE)

Epidemiološka ispitivanja povezala su primjenu KHK-a s povećanim rizikom od arterijske tromboembolije (infarkt miokarda) ili cerebrovaskularnog incidenta (npr. tranzitorna ishemijska ataka, moždani udar). Arterijski tromboembolijski događaji mogu imati smrtni ishod.

Čimbenici rizika za ATE

Rizik od arterijskih tromboembolijskih komplikacija ili cerebrovaskularnog incidenta u korisnica KHK-a povećan je u žena s čimbenicima rizika (vidjeti tablicu). NuvaRing je kontraindiciran ako žena ima jedan ozbiljan ili više čimbenika rizika za ATE zbog kojih je izložena većem riziku od arterijske tromboze (vidjeti dio 4.3). Ako žena ima više od jednog čimbenika rizika, povećanje rizika može biti veće od zbroja pojedinačnih čimbenika – u tom slučaju treba razmotriti njezin ukupni rizik. Ako se omjer koristi i rizika smatra negativnim, ne smije se propisati kombinirani hormonski kontraceptiv (vidjeti dio 4.3).

Tablica: Čimbenici rizika za ATE

Čimbenik rizika	Napomena
Povećana dob	Osobito iznad 35. godine
Pušenje	Ženama treba savjetovati da ne puše ako žele koristiti kombiniranu hormonsku kontracepciju. Ženama u dobi iznad 35 godina koje nastave pušiti treba strogo savjetovati da odaberu drugačiju metodu kontracepcije.
Hipertenzija	
Pretilost (indeks tjelesne mase iznad 30 kg/m ²)	Rizik se znatno povećava s povećanjem indeksa tjelesne mase. Osobito važno kod žena s dodatnim čimbenicima rizika.
Pozitivna obiteljska anamneza (arterijska tromboembolija u braće, sestara ili roditelja osobito u relativno ranoj dobi, npr., prije 50. godine života).	Ako se sumnja na nasljednu sklonost, ženu treba uputiti po savjet specijalista prije nego što se donese odluka o uporabi bilo kojeg KHK-a.
Migrena	Povećana učestalost ili težina migrene tijekom primjene KHK-a (koja može biti prodromalni znak cerebrovaskularnog događaja) može biti razlogom trenutačnog prekida primjene.
Druga zdravstvena stanja povezana sa štetnim krvožilnim događajima	Šećerna bolest, hiperhomocisteinemija, valvularna bolest srca i fibrilacija atriya, dislipoproteinemija i sistemski lupus eritematosus.

Simptomi ATE

U slučaju simptoma, ženama treba savjetovati da potraže hitnu medicinsku pomoć i obavijeste liječnika da uzimaju kombinirani hormonski kontraceptiv.

Simptomi cerebrovaskularnog incidenta mogu uključivati:

- iznenadnu utrnulost ili slabost lica, ruke ili noge, osobito na jednoj strani tijela;
- iznenadne poteškoće s hodanjem, omaglica, gubitak ravnoteže ili koordinacije;

- iznenadnu smetenost, otežan govor ili razumijevanje;
- iznenadne poteškoće s vidom na jedno ili oba oka;
- iznenadna, jaka ili dugotrajna glavobolja bez poznatog uzroka;
- gubitak svijesti ili nesvjestica sa ili bez napadaja.

Prolazni simptomi ukazuju na to da se radi o tranzitornoj ishemijskoj ataki (TIA).

Simptomi infarkta miokarda (IM) mogu uključivati:

- bol, nelagodu, pritisak, težinu, osjećaj stezanja ili punoće u prsištu, ruci ili ispod prsne kosti;
- nelagoda koja se širi u leđa, čeljust, grlo, ruku, želudac;
- osjećaj punoće, probavne tegobe ili gušenje;
- znojenje, mučnina, povraćanje ili omaglica;
- izrazita slabost, anksioznost ili nedostatak zraka;
- ubrzani ili nepravilni otkucaji srca.

- U slučaju suspektne ili potvrđene VTE ili ATE, primjenu KHK-a treba obustaviti. Potrebno je uvesti adekvatnu kontracepciju zbog teratogenog učinka antikoagulacijske terapije (kumarini).

2. Tumori

- Epidemiološka ispitivanja pokazala su da u žena inficiranih humanim papiloma virusom (HPV) dugotrajna uporaba oralnih kontraceptiva predstavlja čimbenik rizika za razvoj cervikalnog karcinoma. Ipak još uvijek nije sigurno u kojoj mjeri na ovo otkriće utječu drugi povezani nalazi (npr. razlika u broju seksualnih partnera ili uporaba metode barijere). Nema epidemioloških podataka o riziku od cervikalnog karcinoma u korisnica prstena NuvaRing (vidjeti "Liječnički pregled/savjetovanje").
- Meta-analiza iz 54 epidemiološka ispitivanja pokazala je da je malo povećan relativni rizik (RR=1,24) za dijagnozu raka dojke u žena koje trenutno uzimaju kombinirane oralne kontraceptive (KOK). Povećani rizik postupno nestaje tijekom razdoblja od 10 godina nakon prestanka uzimanja KOK-a. Budući da je rak dojke rijedak u žena ispod 40. godine, malen je broj dodatnih slučajeva raka dojke u žena koje trenutno uzimaju ili su ranije uzimale KOK, u odnosu na sveukupni rizik od raka dojke. Rak dojke dijagnosticiran u osoba koje su uzimale KOK klinički je obično manje uznapredovao nego rak dijagnosticiran u osoba koje nikad nisu uzimale KOK. Uočeni obrazac povećanog rizika može se pripisati ranije postavljenoj dijagnozi raka dojke u žena koje su uzimale KOK, biološkim učincima KOK-a, ili kombinaciji oba čimbenika.
- U korisnica koje su uzimale KOK u rijetkim slučajevima su prijavljeni dobroćudni tumori jetre, a još rjeđe zloćudni. U izoliranim slučajevima ti tumori su doveli do životno ugrožavajućeg intraabdominalnog krvarenja. Zbog toga se u diferencijalnoj dijagnozi, kada postoje jaki bolovi u gornjem abdomenu, povećanje jetre ili znakovi intraabdominalnog krvarenja u žena koje koriste NuvaRing, tumori jetre moraju uzeti u obzir.

3. Druga oboljenja

- U žena s hipertrigliceridemijom ili obiteljskom anamnezom te bolesti moguć je povećan rizik od pankreatitisa tijekom uzimanja hormonskih kontraceptiva.
- Iako su u mnogih korisnica hormonskih kontraceptiva prijavljena mala povišenja krvnog tlaka, klinički relevantna povišenja su rijetka. Odnos između uporabe hormonskih kontraceptiva i kliničke hipertenzije nije definitivno utvrđen. Međutim, ako se tijekom uporabe prstena NuvaRing razvije održana klinički signifikantna hipertenzija, tada liječnik treba prekinuti terapiju prstenom i liječiti hipertenziju. Ako se terapijom antihipertenzivima mogu postići normalne vrijednosti krvnog tlaka, uporaba prstena NuvaRing može se nastaviti, ako se to smatra prikladnim.
- Prijavljeno je da se sljedeća stanja mogu pojaviti ili pogoršati i u trudnoći i tijekom uporabe hormonskih kontraceptiva, ali dokazi o povezanosti s njihovom uporabom nisu konačni: žutica i/ili pruritus vezan uz kolestazu; stvaranje žučnih kamenaca; porfirija; sistemski eritematozni lupus; sindrom hemolitičke uremije; Sydenhamova koreja; gestacijski herpes; gubitak sluha povezan s otosklerozom; (nasljedni) angioedem.

- Akutni ili kronični poremećaji funkcije jetre mogu uvjetovati potrebu za prekidom uporabe prstena NuvaRing sve dok se vrijednosti pokazatelja jetrene funkcije ne vrate na normalu. Recidiv kolestatske žutice i/ili pruritusa vezanog uz kolestazu, koja se prvi put pojavila tijekom trudnoće ili ranijeg uzimanja spolnih steroidnih hormona, uvjetuju prekid uporabe prstena.
- Premda estrogeni i progestageni mogu utjecati na perifernu inzulinsku rezistenciju i toleranciju glukoze, nema dokaza da bi trebalo mijenjati režim liječenja u dijabetičara koji uzimaju hormonske kontraceptive. Međutim, žene koje boluju od dijabetesa treba pažljivo nadzirati tijekom uporabe prstena NuvaRing, pogotovo tijekom prvih mjeseci uporabe.
- Prijavljeno je pogoršanje Crohnove bolesti i ulceroznog kolitisa povezano s uzimanjem hormonskih kontraceptiva.
- Ponekad se može pojaviti kloazma, posebice u žena s anamnezom kloazme u trudnoći. Žene sklone kloazmi trebaju izbjegavati izlaganje suncu ili ultraljubičastom zračenju dok koriste NuvaRing.
- Ako žena ima neko od sljedećih stanja možda neće moći pravilno staviti NuvaRing ili on može ispasti: prolaps vrata maternice, cistokele i/ili rektokele, tešku ili kroničnu konstipaciju. Vrlo rijetko je prijavljeno da je NuvaRing bio nesmotreno umetnut u mokraćnu cijev i tada bi mogao završiti u mokraćnom mjehuru. Stoga u diferencijalnoj dijagnozi kod pojave simptoma cistitisa treba uzeti u obzir i mogućnost nepravilnog položaja prstena.
- Tijekom uporabe prstena NuvaRing ponekad je moguća pojava vaginitisa. Nema indicija da bi liječenje vaginitisa utjecalo na djelotvornost prstena NuvaRing niti da uporaba prstena ima utjecaj na liječenje vaginitisa (vidjeti dio 4.5).
- Vrlo rijetko je prijavljeno prijanjanje prstena uz vaginalno tkivo te je u tom slučaju prsten morao odstraniti liječnik.

LIJEČNIČKI PREGLED/SAVJETOVANJE

Prije uvođenja ili ponovnog uvođenja prstena NuvaRing, mora se uzeti cjelokupnu povijest bolesti (uključujući obiteljsku anamnezu) i isključiti trudnoću. Potrebno je izmjeriti krvni tlak i napraviti fizikalni pregled, rukovodeći se kontraindikacijama (vidjeti dio 4.3) i upozorenjima (vidjeti dio 4.4). Važno je ženi skrenuti pozornost na informacije o venskoj i arterijskoj trombozi, uključujući i rizik povezan s lijekom NuvaRing u usporedbi s drugim kombiniranim hormonskim kontraceptivima, na simptome VTE i ATE, poznate čimbenike rizika i što učiniti u slučaju sumnje na trombozu.

Ženu također treba savjetovati da pažljivo pročita uputu za korisnice i da se pridržava dobivenih savjeta. Učestalost i vrstu pregleda treba temeljiti na utvrđenim smjernicama za praksu i prilagoditi pojedinoj ženi.

Ženama treba objasniti da hormonski kontraceptivi ne štite od infekcije HIV-om (AIDS) i drugih spolno prenosivih bolesti.

SMANJENA DJELOTVORNOST

Djelotvornost prstena NuvaRing može biti smanjena u slučaju nepridržavanja preporučenog načina korištenja (dio 4.2) ili istovremenog uzimanja drugih lijekova (dio 4.5).

SMANJENA KONTROLA CIKLUSA

Tijekom uporabe prstena NuvaRing moguća je pojava neredovitog krvarenja (točkastog ili probojnog). Ako se nepravilna krvarenja dogode nakon ranijih redovitih ciklusa, dok se NuvaRing koristi prema preporučenom režimu, treba razmotriti nehormonske uzroke te primijeniti odgovarajuće dijagnostičke mjere kako bi se isključila mogućnost malignosti ili trudnoće. To može uključivati i kiretažu.

U nekih se žena tijekom razdoblja nekorištenja prstena možda neće pojaviti krvarenje nakon uklanjanja prstena. Ako se NuvaRing upotrebljavao prema uputama opisanim u dijelu 4.2, mala je vjerojatnost trudnoće. Međutim, ako NuvaRing nije propisno korišten prije prvog izostalog krvarenja nakon uklanjanja prstena, ili ako su izostala dva krvarenja, prije nego se nastavi s uporabom prstena NuvaRing, mora se isključiti mogućnost trudnoće.

IZLOŽENOST MUŠKARACA ETINILESTRADIOLU I ETONOGESTRELU

Stupanj i moguća farmakološka uloga izloženosti muških spolnih partnera etinilestradiolu i etonogestrelu apsorpcijom kroz penis nisu ispitivani.

SLOMLJENI PRSTEN

U vrlo rijetkim slučajevima prijavljen je lom prstena NuvaRing tijekom uporabe (vidjeti dio 4.5). Ženi treba savjetovati da izvadi slomljeni prsten i stavi novi što je prije moguće kao i da koristi dodatnu metodu barijere, poput kondoma, tijekom idućih 7 dana. Treba uzeti u obzir mogućnost trudnoće te se žena treba posavjetovati sa svojim liječnikom.

ISPADANJE

Prijavljeno je da NuvaRing može ispasti, na primjer, ako prsten nije pravilno stavljen, tijekom vađenja tampona, tijekom spolnog odnosa ili u slučaju teške ili kronične konstipacije. Produljeno vrijeme nakon ispadanja može dovesti do smanjenog kontracepcijskog učinka i/ili probojnog krvarenja. Zbog toga, kako bi se osigurala djelotvornost, ženi treba savjetovati da redovito provjerava prisutnost prstena NuvaRing.

Ako je NuvaRing slučajno ispao i bio izvan rodnice **manje od 3 sata**, kontracepcijska djelotvornost nije smanjena. Žena treba prsten isprati hladnom ili mlakom vodom (ne vrućom) i ponovno ga staviti čim prije, najkasnije unutar 3 sata.

Ako je NuvaRing bio ili se sumnja da je bio izvan rodnice **dulje od 3 sata**, kontracepcijska djelotvornost može biti smanjena. U tom slučaju, treba slijediti savjete dane u dijelu 4.2 "Što učiniti ako se prsten privremeno nalazio izvan rodnice".

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

INTERAKCIJE S DRUGIM LIJEKOVIMA

Interakcije hormonskih kontraceptiva i drugih lijekova mogu dovesti do probojnog krvarenja i/ili nedjelotvornosti kontraceptiva. U literaturi su prijavljene sljedeće interakcije.

Metabolizam jetre: Mogu se pojaviti interakcije s lijekovima koji induciraju mikrosomalne enzime, što može rezultirati povišenim klirensom spolnih hormona (npr. fenitoin, fenobarbital, primidon, karbamazepin, rifampicin, a moguće i okskarbazepin, topiramet, felbamat, ritonavir, grizeofulvin i proizvodi koji sadrže gospinu travu).

Žene koje uzimaju neke od tih lijekova trebaju privremeno primijeniti neku od metoda barijere kao dodatak prstenu NuvaRing ili odabrati neku drugu metodu kontracepcije. Metodu barijere treba primjenjivati tijekom istodobne primjene lijekova koji induciraju mikrosomalne enzime jetre i prstena NuvaRing te 28 dana nakon toga.

Ako istodobna primjena lijeka traje dulje od 3 tjedna ciklusa korištenja prstena, sljedeći prsten treba staviti odmah, bez uobičajenog intervala bez prstena.

Prijavljena je nedjelotvornost kontraceptiva s nekim antibioticima kao što su penicilini i tetraciklini. Mehanizam tog učinka nije razjašnjen. U farmakokinetičkom ispitivanju interakcija, peroralna primjena amoksiciklina (875 mg, dvaput na dan) ili doksiciklina (200 mg prvi dan, zatim 100 mg na dan) tijekom 10 dana za vrijeme korištenja prstena NuvaRing nije značajno utjecala na farmakokinetiku etonogestrela i etinilestradiola. Žene koje se liječe antibioticima (osim amoksiciklina i doksiciklina) trebaju dodatno koristiti metodu barijere do 7 dana nakon prestanka uzimanja antibiotika. Ako istodobna primjena lijeka traje dulje od 3 tjedna ciklusa korištenja prstena, sljedeći prsten treba staviti odmah, bez uobičajenog intervala bez prstena.

Na osnovu farmakokinetičkih podataka, vaginalno primijenjeni antimikotici i spermicidi vjerojatno nemaju utjecaja na kontracepcijsku djelotvornost i sigurnost prstena NuvaRing. Tijekom istodobne primjene prstena NuvaRing i vaginalnih antimikotika nešto je veća vjerojatnost loma prstena (vidjeti dio 4.4 "Slomljeni prsten").

Hormonski kontraceptivi mogu utjecati na metabolizam drugih lijekova. Stoga se koncentracije tih lijekova u plazmi i tkivima mogu povećati (npr. ciklosporina) ili smanjiti (npr. lamotrigina).

Treba proučiti Sažetke opisa svojstava lijekova koji se istodobno primjenjuju kako bi se otkrile potencijalne interakcije.

LABORATORIJSKI TESTOVI

Pokazalo se da kontracepcijski steroidi mogu utjecati na rezultate nekih laboratorijskih pretraga, uključujući biokemijske parametre jetre, štitnjače, nadbubrežne i bubrežne funkcije, razine proteina (nosača) u plazmi (npr. globulin na koji se vežu kortikosteroidi i globulin na koji se vežu spolni hormoni), frakcije lipida/lipoproteina, parametre metabolizma ugljikohidrata i parametre koagulacije i fibrinolize. Promjene najčešće ostaju unutar granica normalnih vrijednosti.

INTERAKCIJA S TAMPONIMA

Farmakokinetički podaci pokazuju da uporaba tampona nema nikakvog utjecaja na sistemsku apsorpciju hormona koje oslobađa NuvaRing. U rijetkim slučajevima, NuvaRing može ispasti za vrijeme uklanjanja tampona (vidjeti savjet "Što učiniti ako se prsten privremeno nalazio izvan rodnice").

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Plodnost

NuvaRing je indiciran za sprječavanje trudnoće. Ako žena želi prestati s uporabom prstena NuvaRing jer želi zatrudnjeti, savjetuje se da pričekava početak prirodne mjesečnice prije nego pokuša začeti kako bi mogla izračunati datum poroda.

Trudnoća

NuvaRing nije indiciran za primjenu tijekom trudnoće. U slučaju trudnoće dok je NuvaRing u rodnici, prsten treba izvaditi. Opsežna epidemiološka ispitivanja nisu otkrila povećani rizik urođenih mana u djece čije su majke upotrebljavale KOK prije trudnoće niti teratogeni učinak kada je KOK nesvjesno korišten tijekom rane trudnoće.

Kliničko ispitivanje u malog broja žena pokazalo je da je unatoč intravaginalnoj primjeni intrauterina koncentracija kontracepcijskih steroida u prstenu NuvaRing slična razini u korisnica KOK-a (vidjeti dio 5.2). Nije prijavljeno kliničko iskustvo o ishodima trudnoća u žena koje su koristile NuvaRing.

Povećani rizik od VTE tijekom postporođajnog razdoblja mora se uzeti u obzir pri ponovnom početku primjene prstena NuvaRing (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Dojenje

Estrogeni mogu utjecati na laktaciju jer mogu smanjiti količinu mlijeka i izmijeniti njegov sastav. Stoga se općenito ne preporučuje uporaba prstena NuvaRing dok majka potpuno ne prestane dojiti dijete. Male količine kontracepcijskih steroida i/ili njihovih metabolita mogu se izlučivati u majčino mlijeko, ali nema dokaza o štetnom utjecaju na zdravlje dojenčeta.

4.7 Utjecaji na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Na temelju farmakodinamičkog profila, NuvaRing ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Najčešće prijavljivane nuspojave u kliničkim ispitivanjima prstena NuvaRing bile su glavobolja, vaginalne infekcije i pojava iscjetka iz rodnice, svaka prijavljena u 5-6% žena.

Opis odabranih nuspojava

U žena koje koriste kombiniranu hormonsku kontracepciju opažen je povećani rizik od arterijskih i venskih trombotskih i tromboembolijskih događaja, uključujući infarkt miokarda, moždani udar, tranzitorne ishemijske atake, vensku trombozu i plućnu emboliju, o čemu se detaljnije govori u dijelu 4.4.

I drugi neželjeni učinci prijavljeni su u žena koje koriste kombinirane hormonske kontraceptive: isti su detaljnije objašnjeni u dijelu 4.4.

Nuspojave prijavljene u kliničkim ispitivanjima, opservacijskim ispitivanjima ili nakon stavljanja u promet prstena NuvaRing navedene su u donjoj tablici. Navedeni su najprikladniji izrazi prema MedDRA-i za opis određenih nuspojava.

Nuspojave su razvrstane unutar svakog organskog sustava prema učestalosti pojavljivanja: često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Organski sustav	Često	Manje često	Rijetko	Nepoznato ¹⁾
Infekcije i infestacije	vaginalna infekcija	cervicitis, cistitis, infekcija mokraćnih puteva		
Poremećaji imunološkog sustava				preosjetljivost
Poremećaji metabolizma i prehrane		povećani apetit		
Psihijatrijski poremećaji	depresija, smanjeni libido	emocionalna labilnost, promijenjeno raspoloženje, promjene raspoloženja		
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja, migrena	omaglica, hipoestezija		
Poremećaji oka		smetnje vida		
Krvožilni poremećaji		navala vrućine	venska tromboembolija arterijska tromboembolija	
Poremećaji probavnog sustava	bol u abdomenu, mučnina	distenzija abdomena, proljev, povraćanje, konstipacija		
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	akne	alopecija, ekcem, pruritus, osip		kloazma urtikarija

Organski sustav	Često	Manje često	Rijetko	Nepoznato ¹⁾
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		bol u leđima, spazam mišića, bol u ekstremitetima		
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava		dizurija, urgentna potreba za mokrenjem, polakizurija		
Poremećaji reproduktivnog sustava i bolesti dojki	osjetljivost dojki, genitalni pruritus u žena, dismenoreja, bol u zdjelici, iscjedak iz rodnice	amenoreja, nelagoda u dojkama, povećanje dojki, novotvorina u dojci, cervikalni polip, krvarenje prilikom odnosa, bol prilikom odnosa, ektropija cerviksa, fibrocistična bolest dojke, menoragija, metroragija, nelagoda u zdjelici, predmenstrualni sindrom, grčenje maternice, žarenje u rodnici, neugodan miris iz rodnice, bol u rodnici, nelagoda u vanjskom spolovilu i rodnici, suhoća vanjskog spolovila i rodnice	galaktoreja	poremećaji penisa
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		umor, razdražljivost, opća slabost, edem, osjećaj stranog tijela		
Pretrage	povećanje tjelesne težine	povišeni krvni tlak		
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije	nelagoda izazvana prstenom, ispadanje vaginalnog kontracepcijskog prstena	komplikacije izazvane kontracepcijskim prstenom, slomljeni prsten		

¹⁾Popis spontano prijavljenih nuspojava.

Prijavljeni su tumori ovisni o hormonima (npr. tumori jetre, rak dojke) povezani s primjenom KHK-a. Za dodatne informacije vidjeti dio 4.4.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava navedenog u [Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Nisu prijavljene ozbiljne štetne posljedice predoziranja hormonskim kontraceptivima. U tom slučaju moguća je pojava simptoma kao što su mučnina, povraćanje i blago vaginalno krvarenje u mlađih djevojaka. Ne postoje antidoti i daljnje liječenje je simptomatsko.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Ostali ginekološki pripravci, Lokalni kontraceptivi, Intravaginalni kontraceptivi, ATK oznaka: G02BB

Mehanizam djelovanja

NuvaRing sadrži etonogestrel i etinilestradiol. Etonogestrel je 19–nortestosteronski derivat progestagena i veže se visokim afinitetom za progesteronske receptore u ciljnim organima. Etinilestradiol je estrogen koji se često primjenjuje u kontracepcijskim proizvodima. Kontracepcijski učinak prstena NuvaRing zasniva se na raznim mehanizmima od kojih je najvažniji sprječavanje ovulacije.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Klinička ispitivanja provedena su širom svijeta (SAD, EU i Brazil) u žena u dobi između 18 i 40 godina. Čini se da je kontracepcijska djelotvornost usporediva s djelotvornošću kombiniranih oralnih kontraceptiva. Vrijednosti Pearlovog indeksa (broj trudnoća na 100 godina korištenja kontraceptiva) utvrđene u kliničkim ispitivanjima prstena NuvaRing prikazane su u sljedećoj tablici.

Analiitička metoda	Pearlov indeks	95% CI	Broj ciklusa
ITT (pogreške korisnica + metode)	0,96	0,64 – 1,39	37 977
PP (pogreške metode)	0,64	0,35 – 1,07	28 723

Uporabom kombiniranih oralnih kontraceptiva s većim dozama (0,05 mg etinilestradiola) smanjuje se rizik od raka endometrija i ovarija. Treba utvrditi odnosi li se to i na niže dozirane kontraceptive, kao što je NuvaRing.

OBRAZAC KRVARENJA

Opsežno komparativno ispitivanje s oralnim kontraceptivom koji sadrži 150 µg levonorgestrela i 30 µg etinilestradiola (n=512 naspram n=518), u kojem su procijenjene karakteristike vaginalnog krvarenja tijekom 13 ciklusa, pokazalo je nisku incidenciju probojnog ili točkastog krvarenja s prstenom NuvaRing (2,0-6,4%). Osim toga, u većine ispitanica (58,8-72,8%) vaginalno je krvarenje bilo isključivo ograničeno na vremensko razdoblje nekorištenja prstena.

UTJECAJ NA MINERALNU GUSTOĆU KOSTIJU

Učinci prstena NuvaRing (n=76) na mineralnu gustoću kostiju u usporedbi s nehormonskim intrauterinim sustavom (IUS) (n=31) ispitani su u žena tijekom razdoblja od 2 godine. Nije uočen nikakav štetni učinak na koštanu masu.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost prstena NuvaRing u adolescentica do 18 godina nisu ustanovljene.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Etonogestrel

Apsorpcija

Etonogestrel kojeg oslobađa NuvaRing brzo se apsorbira kroz vaginalnu sluznicu. Najveće serumske koncentracije etonogestrela od približno 1700 pg/ml postižu se oko tjedan dana nakon stavljanja prstena. Serumske koncentracije pokazuju manje fluktuacije te polagano opadaju na oko 1600 pg/ml nakon 1 tjedna, 1500 pg/ml nakon 2 tjedna i 1400 pg/ml nakon 3 tjedna uporabe. Apsolutna bioraspoloživost je otprilike 100%, što je više nego nakon peroralne primjene. Mjerena je cervikalna i intrauterina razina etonogestrela u malog broja žena koje su koristile NuvaRing ili oralni kontraceptiv koji sadrži 0,150 mg dezogestrela i 0,020 mg etinilestradiola. Uočene razine bile su usporedive.

Distribucija

Etonogestrel se veže na serumski albumin i globulin koji veže spolni hormon (SHBG). Volumen distribucije etonogestrela iznosi 2,3 l/kg.

Biotransformacija

Etonogestrel se metabolizira poznatim putevima metabolizma steroida. Poznati klirens iz seruma iznosi oko 3,5 l/h. Nije utvrđena direktna interakcija s istovremeno primijenjenim etinilestradiolom.

Eliminacija

Razina etonogestrela u serumu smanjuje se u dvije faze. Završnu eliminacijsku fazu karakterizira poluvrijeme od oko 29 sati. Etonogestrel i njegovi metaboliti izlučuju se putem urina ili žuči, u odnosu 1,7:1. Poluvrijeme izlučivanja metabolita iznosi oko 6 dana.

Etinilestradiol

Apsorpcija

Etinilestradiol kojeg oslobađa NuvaRing brzo se apsorbira kroz vaginalnu sluznicu. Najveće serumske koncentracije od oko 35 pg/ml postižu se 3 dana nakon stavljanja prstena, a smanjuju se na 19 pg/ml nakon 1 tjedna, 18 pg/ml nakon 2 tjedna i 18 pg/ml nakon 3 tjedna uporabe. Mjesečna sistemska izloženost etinilestradiolu (AUC_{0-6}) korištenjem prstena NuvaRing iznosi 10,9 ng.h/ml. Apsolutna bioraspoloživost iznosi otprilike 56%, što je usporedivo s peroralnom primjenom etinilestradiola. Mjerena je cervikalna i intrauterina razina etinilestradiola u malog broja žena koje su koristile NuvaRing ili oralni kontraceptiv koji sadrži 0,150 mg dezogestrela i 0,020 mg etinilestradiola. Uočene razine bile su usporedive.

Distribucija

Etinilestradiol se veže na serumski albumin s visokim afinitetom, ali nespecifično. Utvrđeni volumen distribucije iznosi oko 15 l/kg.

Biotransformacija

Etinilestradiol se primarno metabolizira aromatskom hidroksilacijom, ali se stvara veći broj različitih hidroksiliranih i metiliranih metabolita. Oni su prisutni kao slobodni metaboliti te kao sulfatni i glukuronidni konjugati. Ukupan klirens iznosi približno 35 l/h.

Eliminacija

Razine etinilestradiola u serumu smanjuju se u dvije faze. Završnu fazu eliminacije karakteriziraju velika individualna odstupanja u poluvremenu, čiji je rezultat srednje poluvrijeme od oko 34 sata. Neizmijenjeni etinilestradiol se ne izlučuje. Metaboliti etinilestradiola izlučuju se putem urina ili žuči, u odnosu 1,3:1. Poluvrijeme izlučivanja metabolita iznosi oko 1,5 dan.

Posebne populacije

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika prstena NuvaRing u zdravih adolescentica koje su dobile prvu mjesečnicu do 18 godina nije ispitivana.

Utjecaj oštećenja funkcije bubrega

Nisu provedena ispitivanja koja bi procijenila utjecaj bubrežne bolesti na farmakokinetiku prstena NuvaRing.

Utjecaj oštećenja funkcije jetre

Nisu provedena ispitivanja koja bi procijenila utjecaj jetrene bolesti na farmakokinetiku prstena NuvaRing. Međutim, steroidni hormoni se mogu slabo metabolizirati u žena s oštećenom funkcijom jetre.

Etničke skupine

Nisu provedena formalna ispitivanja procjene farmakokinetike u etničkih skupina.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci za etinilestradiol i etonogestrel ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, kancerogenosti i reproduktivne toksičnosti, osim onih već poznatih za ljude.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

etilenvinilacetat kopolimer, 28% vinilacetat;
etilenvinilacetat kopolimer, 9% vinilacetat;
magnezijev stearat.

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

40 mjeseci

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Prije izdavanja:

3 godine, čuvati u hladnjaku (2°C–8°C).

U vrijeme izdavanja:

Ljekarnik mora staviti datum izdavanja na kutiju. Prsten se ne smije staviti u rodnicu nakon 4 mjeseca od datuma izdavanja, ili nakon isteka roka valjanosti, ovisno o tome što nastupi prije.

Nakon izdavanja:

4 mjeseca, čuvati na temperaturi ispod 30°C.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti i vlage.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Vrećica koja sadrži jedan NuvaRing prsten. Vrećica je napravljena od aluminijske folije, s unutarnjim slojem od polietilena niske gustoće i vanjskim slojem od polietilentereftalata (PET). Vodootporna je i

može se ponovno zatvoriti. Vrećica je pakirana u kartonsku kutiju u kojoj se nalazi i uputa o lijeku. Svaka kutija sadrži jednu vrećicu s jednim prstenom.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Vidjeti dio 4.2. Ljekarnik mora na kutiju staviti datum izdavanja. NuvaRing se ne smije umetnuti u rodnicu nakon 4 mjeseca od datuma izdavanja ili nakon datuma isteka roka valjanosti, ovisno o tome što nastupi prije. Nakon što se izvadi rabljeni NuvaRing, treba ga zatvoriti u originalnu vrećicu i ukloniti s kućnim otpadom, pazeći da pritom druge osobe ne dođu slučajno u kontakt s prstenom. NuvaRing se ne smije baciti u zahodsku školjku. Neiskorišteni prsten (ili onaj kojem je istekao rok valjanosti) valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Heinzelova 62a, 10 000 Zagreb
Hrvatska

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

UP/I-530-09/11-02/58

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

2. kolovoza 2006./24. siječnja 2012.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Travanj, 2015.