

**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

РЕПУБЛИКАНСКА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВЕНАТА  
РЕГУЛАЦИЯ  
Информационна политика на продукта - Приложение 1  
Класиф. № 20070053  
26150-1 26-06-2014  
Сигнатурен №

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

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

## 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 3 седмици.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Вагинална лекарстводоставяща система.

NuvaRing е гъвкав, прозрачен, безцветен до 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.

Решението да се предприше NuvaRing трябва да се вземе след като се преценят настоящите рискови фактори при всяка отделна жена, в частност свързаните с венозна тромбоемболия (ВТЕ), както и как рискът от ВТЕ при употреба на NuvaRing се съотнася с риска при употреба на други КХК (вж. точки 4.3 и 4.4).

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

#### Дозировка

За постигане на контрацептивна ефективност, NuvaRing трябва да се прилага съгласно указанията (вж. „Как да се използва NuvaRing” и „Как да започне употребата на NuvaRing”).

#### *Педиатрична популация*

Безопасността и ефикасността на NuvaRing при девойки на възраст до 18 години не са установени.

#### Начин на приложение

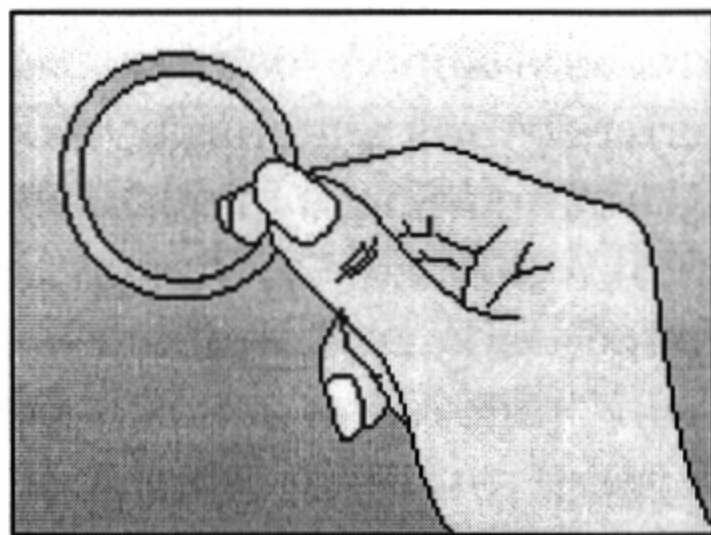
#### КАК ДА СЕ ИЗПОЛЗВА NUVARING

Жената сама може да постави NuvaRing във влагалището си. Лекарят трябва да я посъветва как да поставя и изважда NuvaRing. При поставянето жената трябва да избере удобна за нея позиция, например в изправено положение, с вдигнат крак, в клекнало или легнало положение. NuvaRing трябва да се стисне и постави дълбоко във влагалището, докато заеме положението, удобно за жената. Точното позициониране на NuvaRing във влагалището не оказва ефект върху

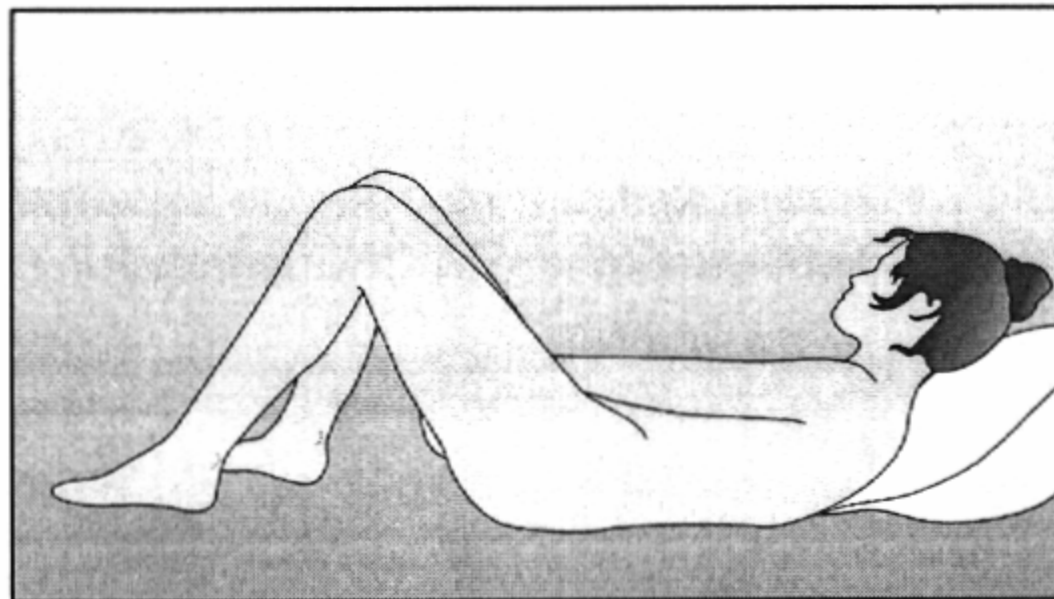
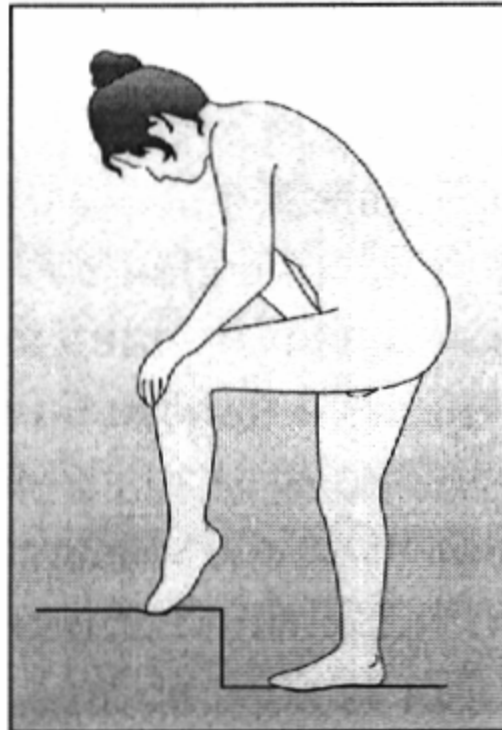


контрацептивното действие на пръстена (вж. Фигури 1-4).

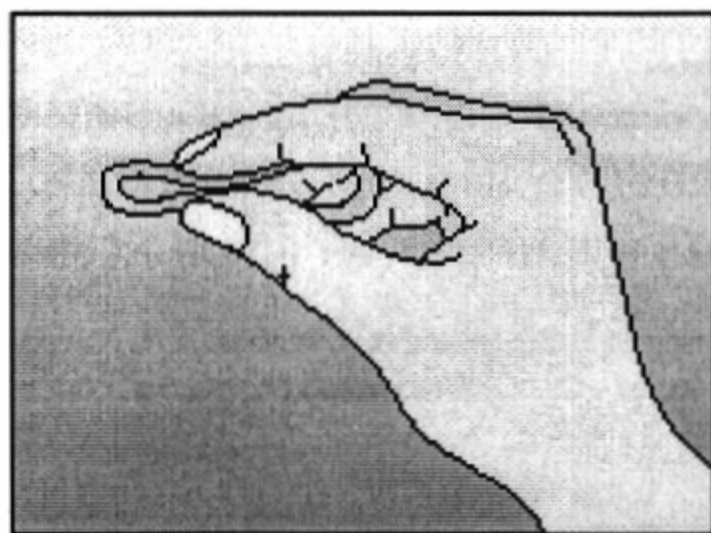
След като вече е поставен, NuvaRing остава във влагалището в продължение на 3 седмици (вж. „Как да започне употребата на NuvaRing“). Добре е жената редовно да проверява наличието на NuvaRing във влагалището. Ако NuvaRing случайно изпадне, жената трябва да следва инструкциите, дадени в точка 4.2 „Какво да се направи, ако пръстенът временно изпадне извън влагалището“ (за повече информация вижте също точка 4.4 „Изпадане“). След 3-седмично приложение пръстенът NuvaRing трябва да се извади в същия ден от седмицата, в който е бил поставен. Следва интервал от една седмица без пръстен, след който 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 върхът на показалеца се пхне 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 (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.



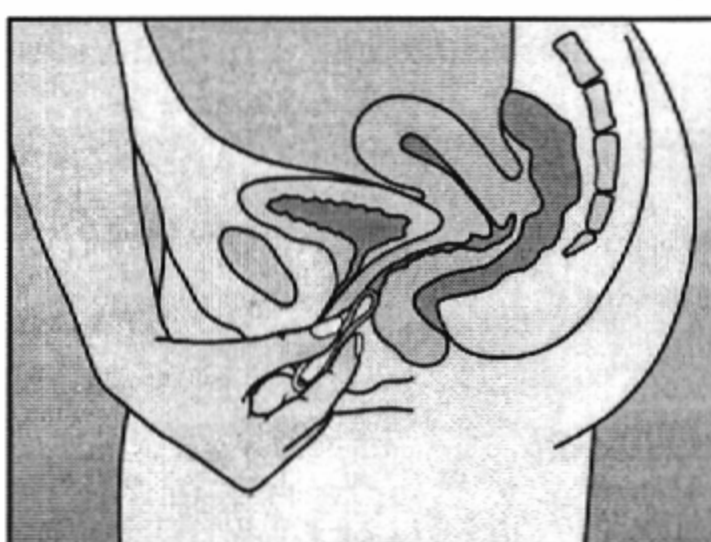
Фигура 1 NuvaRing се изважда от сашето



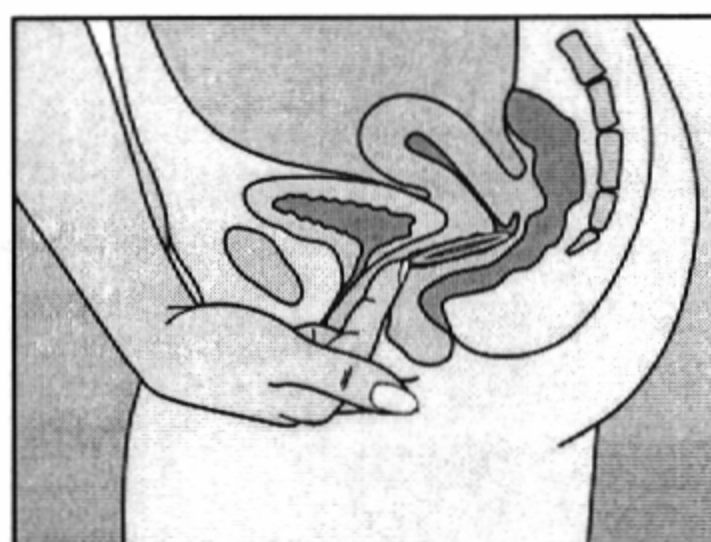
Фигура 3  
Избира се удобна позиция за поставяне на пръстена



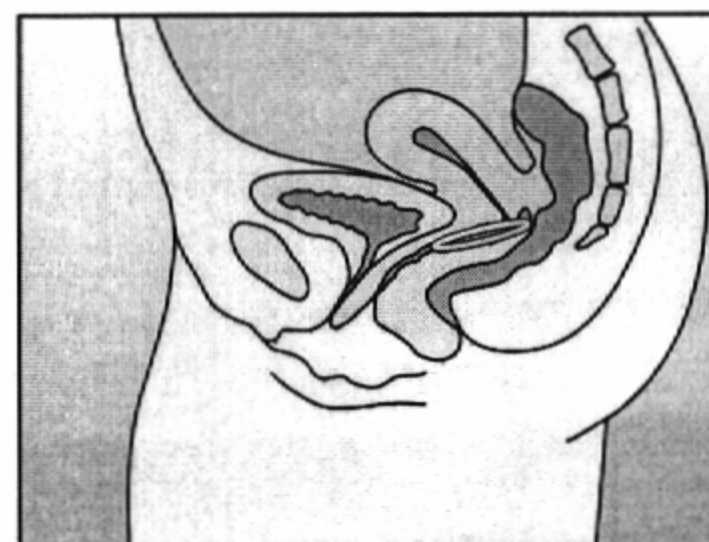
Фигура 2  
Пръстенът се стиска



Фигура 4А



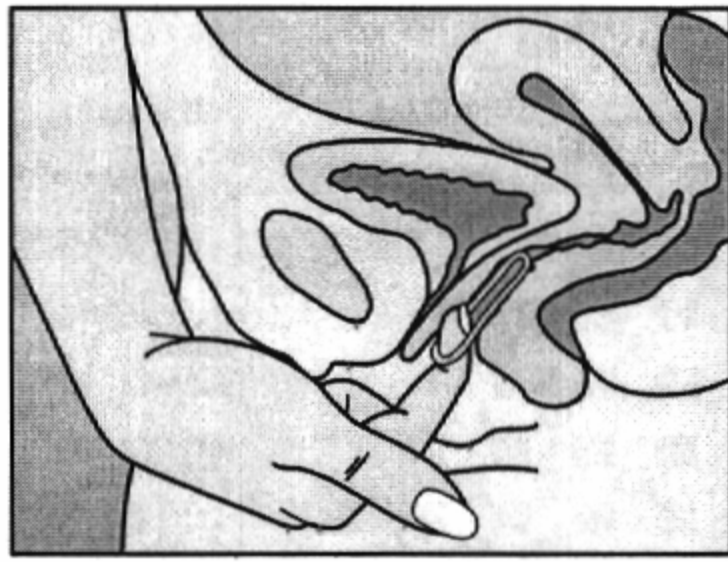
Фигура 4В



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 пхне във влагалището, докато заеме положение, удобно за жената (Фигура 4В). Пръстенът остава там за 3 седмици (Фигура 4С).





*Фигура 5  
NuvaRing може да се извади, като върхът на показалеца се пъхне 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). Може да се започне и на 2<sup>ри</sup>-5<sup>ти</sup> ден, като 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*

Жената трябва да постави NuvaRing най-късно на следващия ден след свободния от прием на таблетки интервал, интервал без прилагане на лепенка или прием на плацебо таблетки, от нейния предишен комбиниран хормонален контрацептив.

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

Интервалът без хормони на предишния метод никога не бива да продължава повече от препоръчителното времетраене.

*Преминаване от метод само с прогестоген (минитаблетка, имплантат или инжекция) или от прогестоген освобождаваща вътрематочна система [ВМС]*

Жената може да премине в произволен ден от минитаблетка (от имплантат или ВМС в деня на неговото/нейното 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*

Жената може да започне приложението на NuvaRing веднага. В този случай не е необходимо тя да взема допълнителни контрацептивни мерки. Ако незабавното приложение се смята за нежелателно, жената трябва да следва съветите, дадени в точка „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.

Жените трябва да бъдат посъветвани да започнат приложението през четвъртата седмица след раждане или аборт във втори триместър. Когато приложението на NuvaRing започне по-късно, жената трябва да бъде посъветвана да използва допълнителен предпазен метод през първите 7 дни от употребата на NuvaRing. Ако обаче вече е осъществен полов акт, първо трябва да се изключи евентуална бременност или жената трябва да изчака първото менструално кървене, преди да започне употребата на NuvaRing.

#### ОТКЛОНЕНИЯ ОТ ПРЕПОРЪЧИТЕЛНИЯ РЕЖИМ

Контрацептивната ефикасност и контролът върху цикъла са изложени на риск, ако жената се



отклонява от препоръчителната схема на приложение. За да се избегне загубата на контрацептивна ефикасност в случай на неправилен прием, могат да бъдат дадени следните съвети:

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

Жената трябва да постави нов пръстен веднага, след като установи пропуски. В следващите 7 дни трябва да се използва допълнителен предпазен метод, като презерватив. Ако е бил осъществен полов акт по време на интервала без пръстен, трябва да се вземе предвид възможността за настъпила бременност. Колкото по-дълъг е интервалът без пръстен, толкова по-голям е рискът от бременност.

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

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

Ако NuvaRing е извън влагалището за по-малко от 3 часа, контрацептивната ефикасност не е намалена. Жената трябва да постави пръстена отново възможно най-скоро, но не и след повече от 3 часа.

Ако NuvaRing е извън влагалището или се предполага, че е извън влагалището за повече от 3 часа по време на 1<sup>та</sup> или 2<sup>та</sup> седмица от употребата, контрацептивната ефикасност може да бъде намалена. Жената трябва отново да постави пръстена веднага, щом си спомни. След поставянето на NuvaRing във влагалището, през следващите 7 дни трябва да се прилага допълнителен бариерен метод на контрацепция, без прекъсване, като например презерватив. Колкото по-дълго NuvaRing е бил извън влагалището и колкото това е по-близо до времето на интервала без пръстен, толкова по-голям е рискът от бременност.

Ако NuvaRing е извън влагалището или се предполага, че е извън влагалището за повече от 3 часа през 3<sup>та</sup> седмица от триседмичния период на употреба, контрацептивната ефикасност може да бъде намалена. Жената 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.

- **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. Жената 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 жената не е спазвала препоръчителната схема на приложение и в следствие на настъпила менструация през интервала без пръстен, преди поставянето на нов NuvaRing трябва първо да се изключи евентуална бременност.



## КАК ДА СЕ ИЗМЕНИ ИЛИ ОТЛОЖИ МЕНСТРУАЦИЯТА

Ако в извънредни случаи се наложи **отлагане** на менструацията, жената може да постави нов пръстен, без да е налице интервал без пръстен. Следващият пръстен може да бъде използван за нови 3 седмици. Може да се появи зацапване или кръвотечение. Редовната употреба на NuvaRing може да започне отново след обичайния едноседмичен интервал без пръстен.

За да измести началото на менструацията си в друг ден от седмицата спрямо този в сегашната схема, жената може да бъде посъветвана да съкрати предстоящия ѝ интервал без пръстен с толкова дни, с колкото пожелае. Колкото по-кратък е интервалът без пръстен, толкова по-голяма е вероятността да не настъпи менструация, а вместо това да се появи пробивно кървене и зацапване по време на употребата на следващия пръстен.

### 4.3 Противопоказания

Комбинираните хормонални контрацептиви (КХК) не трябва да се прилагат при следните състояния. Ако някое от състоянията възникне за първи път по време на употребата на NuvaRing, пръстенът трябва да бъде изваден незабавно.

- Наличие на или риск за венозна тромбоемболия (ВТЕ)
  - венозна тромбоемболия – настояща ВТЕ (с прием на антикоагуланти) или анамнеза за ВТЕ (напр. дълбока венозна тромбоза [ДВТ] или белодробна емболия [БЕ])
  - известно наследствено или придобито предразположение към венозна тромбоемболия, като например резистентност към активирания протеин С (АПС) (включително фактор V- Leiden), дефицит на антитромбин III, дефицит на протеин С, дефицит на протеин S
  - голяма операция с продължително обездвижване (вж. точка 4.4)
  - висок риск за венозна тромбоемболия, дължащ се на множество рискови фактори (вж. точка 4.4)
- Наличие на или риск за артериална тромбоемболия (АТЕ)
  - артериална тромбоемболия – настояща артериална тромбоемболия, анамнеза за артериална тромбоемболия (напр. миокарден инфаркт) или продромално състояние (напр. стенокардия)
  - мозъчно-съдова болест – настоящ инсулт, анамнеза за инсулт или продромално състояние (напр. преходна исхемична атака, ПИА)
  - известно наследствено или придобито предразположение към артериална тромбоемболия, като например хиперхомоцистеинемия и антифосфолипидни антитела (антикардиолипинови антитела, лупусен антикоагулант)
  - анамнеза за мигрена с огнищни неврологични симптоми
  - висок риск за артериална тромбоемболия, дължащ се на множество рискови фактори (вж. точка 4.4) или на един сериозен рисков фактор, като:
    - захарен диабет със съдови симптоми
    - тежка хипертония
    - тежка дислипипотеинемия.
- Панкреатит или анамнеза за панкреатит, ако е свързан с тежка хипертриглицеридемия
- Настоящо тежко чернодробно заболяване или анамнеза за такова, при което стойностите на чернодробната функция не са се нормализирали
- Настоящи чернодробни тумори или анамнеза за чернодробни тумори (доброкачествени или злокачествени)
- Установени или суспектни злокачествени състояния на половите органи или гърдата, ако са хормонозависими
- Влагалищно кървене с неустановена причина
- Свръхчувствителност към някое от активните вещества или някое от помощните вещества на NuvaRing, изброени в точка 6.1.



#### 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

##### ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ

Ако някое от посочените по-долу състояния или рискови фактори е налице, с жената трябва да се обсъди дали употребата на NuvaRing е подходяща.

В случай на влошаване или първа поява на някое от тези състояния или рискови фактори, жената трябва да бъде посъветвана да се консултира със своя лекар дали употребата на NuvaRing трябва да бъде преустановена.

##### 1. *Нарушения в кръвообращението*

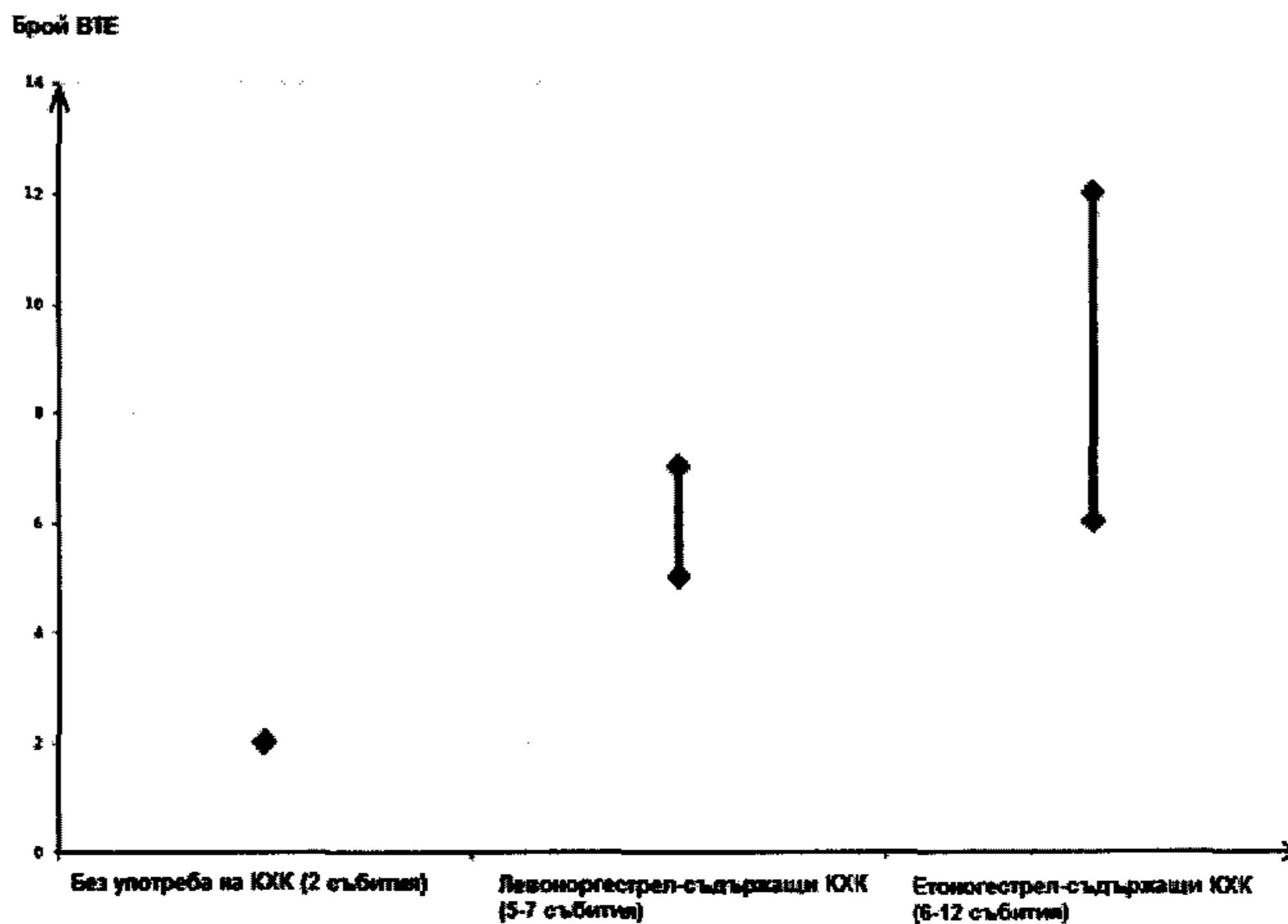
##### **Риск за венозна тромбоемболия (ВТЕ)**

- Употребата на който и да е комбиниран хормонален контрацептив (КХК) повишава риска от венозна тромбоемболия (ВТЕ) в сравнение с този при лицата, които не употребяват КХК. Продукти, които съдържат левоноргестрел, норгестимат или норетистерон, са с най-нисък риск от ВТЕ. Други продукти, като NuvaRing, може да увеличат този риск до два пъти. Решението за употреба на който и да е продукт, различен от тези, за които е известно, че са с най-нисък риск за ВТЕ, трябва да се вземе само след обсъждане с жената, за да се гарантира, че тя разбира риска за ВТЕ при употреба на NuvaRing, как настоящите рискови фактори при нея повлияват този риск и че рискът от развитие на ВТЕ е най-висок през първата година на употреба. Съществуват също някои доказателства, че рискът се повишава, когато употребата на КХК се възобнови след прекъсване от 4 седмици или повече.
- При жени, които не употребяват КХК и не са бременни, около 2 от 10 000 ще развият ВТЕ за период от една година. При всяка отделна жена, обаче, рискът може да е далеч по-висок, в зависимост от съпътстващите рискови фактори при нея (вж. по-долу).
- Изчислено е, че на 10 000 жени, които приемат ниска доза КХК, съдържащ левоноргестрел, около 6<sup>1</sup> жени ще развият ВТЕ в рамките на една година. Налице са противоречиви резултати относно риска за ВТЕ при употреба на NuvaRing в сравнение с КХК, съдържащи левоноргестрел (относителният риск варира от липсата на повишаване, RR=0,96, до почти двойно повишаване, RR=1,90). Това означава около 6 до 12 ВТЕ за една година при 10 000 жени, използващи NuvaRing.
- И в двата случая броят ВТЕ за година, при употребата на ниски дози КХК, е по-малък от очаквания при жени по време на бременност или в периода след раждане.
- ВТЕ може да бъде фатална в 1-2 % от случаите.

<sup>1</sup> Средно 5-7 на 10 000 жена-години, базирано на относителния риск от употребата на КХК, съдържащи левоноргестрел, спрямо приблизително 2,3 до 3,6 при лицата, които не употребяват КХК



### Брой ВТЕ на 10 000 жени за една година



- Изключително рядко се съобщава за възникване на тромбоза в други кръвоносни съдове, напр. чернодробни, мезентериални, бъбречни или ретинални вени и артерии при жени, употребяващи КХК.

#### Рискови фактори за ВТЕ

При жени, употребяващи КХК, рискът от венозни тромбоемболични усложнения може значително да се повиши, ако са налице допълнителни рискови фактори, особено ако има множество рискови фактори (вж. таблицата).

NuvaRing е противопоказан, ако жената има множество рискови фактори, които я излагат на висок риск от венозна тромбоза (вж. точка 4.3). Ако жената има повече от един рисков фактор, е възможно повишаването на риска да е по-голямо от сумата на индивидуалните рискови фактори – в този случай трябва да се вземе предвид общият риск от ВТЕ при нея. В случай, че съотношението полза-риск се счита за отрицателно, не трябва да се предписва КХК (вж. точка 4.3).

**Таблица: Рискови фактори за ВТЕ**

Рисков фактор	Коментар
Затлъстяване (индекс на телесната маса [ИТМ] над 30 kg/m <sup>2</sup> )	Рискът значително нараства с нарастването на ИТМ.  Особено важно е да се прецени дали са налице и други рискови фактори.





Рисков фактор	Коментар
<p>Продължително обездвижване, голяма операция, каквато и да било операция на краката или таза, неврологична операция или голяма травма</p> <p>Забележка: Временно обездвижване, включително полет със самолет &gt; 4 часа, може също да бъде рисков фактор, особено при жени с други рискови фактори.</p>	<p>В тези ситуации е препоръчително употребата на лепенката/хапчето/пръстена да се преустанови (в случай на планирана операция - поне 4 седмици по-рано) и да не се възобновява поне две седмици след пълно раздвижване. За да се предотврати нежелана бременност е необходимо да се приложи друг контрацептивен метод.</p> <p>Ако използването на NuvaRing не е преустановено предварително, трябва да се назначи антитромбозно лечение.</p>
Наличие на фамилен анамнез (венозна тромбоемболия при брат или сестра, или родители, особено в сравнително млада възраст, напр. преди 50 години)	Ако има съмнение за наследствено предразположение, жената трябва да бъде насочена за консултация със специалист, преди да се вземе решение за употреба на каквито и да било КХК.
Други заболявания, свързани с ВТЕ	Рак, системен лупус еритематодес, хемолитичен уремичен синдром, хронична възпалителна болест на червата (болест на Crohn или улцерозен колит) и сърповидноклетъчна анемия.
Напредваща възраст	Особено над 35 години

- Липсва консенсус относно възможната роля на варикозните вени и повърхностния тромбофлебит при възникването или прогресията на венозна тромбоза.
- Трябва да се вземе предвид повишеният риск от тромбоемболия по време на бременност и особено в 6-седмичния послеродов период (за информация относно „Бременност и кърмене“ вижте точка 4.6).

#### **Симптоми на ВТЕ (дълбока венозна тромбоза и белодробна емболия)**

В случай на симптоми жените трябва да бъдат посъветвани да потърсят спешна медицинска помощ и да информират медицинския специалист, че приемат КХК.

Симптомите на дълбока венозна тромбоза (ДВТ) може да включват:

- едностранен оток на крак и/или стъпало, или по хода на вена на крака;
- болка или чувствителност в крака, която може да се почувства само в изправено положение или при ходене;
- затопляне в засегнатия крак, зачервяване или промяна в цвета на кожата на крака.

Симптомите на белодробна емболия (БЕ) може да включват:

- внезапен пристъп на необясним задух или учестено дишане;
- внезапна кашлица, която може да бъде свързана с хемоптоие;
- остра болка в гръдния кош;
- силна замаяност или световъртеж;
- учестен или неправилен сърдечен ритъм.

Някои от тези симптоми (напр. „задух“, „кашлица“) са неспецифични и може да бъдат неправилно интерпретирани като по-често срещани или не толкова тежки събития (напр. инфекции на дихателните пътища).

Други признаци на съдова оклузия може да включват: внезапна болка, оток и леко посиняване на крайника.

Ако оклузията се прояви в окото, симптомите може да варират от неболезнено възпаление на



зрението, което може да прогресира до загуба на зрението. Понякога загубата на зрение може да възникне почти незабавно.

### **Риск от артериална тромбоемболия (АТЕ)**

Епидемиологични проучвания свързват употребата на КХК с повишен риск от артериална тромбоемболия (миокарден инфаркт) или мозъчно-съдов инцидент (напр. преходна исхемична атака, инсулт). Артериалните тромбоемболични инциденти могат да бъдат фатални.

### **Рискови фактори за АТЕ**

Рискът от артериални тромбоемболични усложнения или от мозъчно-съдов инцидент при употреба на КХК се повишава при жени с рискови фактори (вж. таблицата). NuvaRing е противопоказан, ако жената има един сериозен или множество рискови фактори за АТЕ, което я поставя във висок риск от артериална тромбоза (вж. точка 4.3). Ако жената има повече от един рисков фактор, възможно е повишаването на риска да надвишава сумата от индивидуалните фактори – в този случай трябва да се вземе предвид общият риск при нея. Ако съотношението полза-риск се счита за отрицателно, не трябва да се предписва КХК (вж. точка 4.3).

**Таблица: Рискови фактори за АТЕ**

<b>Рисков фактор</b>	<b>Коментар</b>
Напредваща възраст	Особено над 35 години
Тютюнопушене	Жените трябва да бъдат посъветвани да не пушат, ако желаят да приемат КХК. На жени над 35 години, които продължават да пушат, трябва да бъде сериозно препоръчано да прилагат друг контрацептивен метод.
Хипертония	
Затлъстяване (индекс на телесната маса над 30 kg/m <sup>2</sup> )	Рискът значително нараства с нарастването на ИТМ.  Особено важно е при жени с допълнителни рискови фактори.
Наличие на фамилна анамнеза (артериална тромбоемболия при брат или сестра, или родители, особено в сравнително млада възраст, напр. преди 50 години)	Ако има съмнение за наследствено предразположение, жената трябва да бъде насочена за консултация със специалист, преди да се вземе решение за употреба на някакъв КХК.
Мигрена	Повишаване на честотата или тежестта на мигренозните пристъпи при употреба на КХК (което може да е продромално състояние след мозъчно-съдов инцидент) може да бъде причина за незабавно преустановяване на приема.
Други заболявания, свързани с нежелани съдови събития	Захарен диабет, хиперхомоцистеинемия, заболяване на сърдечната клапа и предсърдно мъждене, дислиппротеинемия и системен лупус еритематодес

### **Симптоми на АТЕ**

В случай на симптоми жените трябва да бъдат посъветвани да потърсят спешна медицинска помощ и да информират медицинския специалист, че приемат КХК.



Симптомите на мозъчно-съдов инцидент може да включват:

- внезапно изтръпване или слабост на лицето, ръка или крак, особено в едната страна на тялото;
- внезапно затруднение при ходене, замаяност, загуба на равновесие или координация;
- внезапна обърканост, затруднен говор или затруднено разбиране на речта;
- внезапно затруднено виждане с едното или и с двете очи;
- внезапно, силно или продължително главоболие с неустановена причина;
- загуба на съзнание или припадък със или без гърч.

Преходните симптоми може да означават, че става дума за преходна исхемична атака (ПИА).

Симптомите на миокарден инфаркт може да включват:

- болка, дискомфорт, напрежение, тежест, усещане за стягане или тежест в гърдите, ръката или под гръдната кост;
  - дискомфорт, пренасящ се към гърба, челюстта, гърлото, ръката, стомаха;
  - усещане за ситост, лошо храносмилане или задавяне;
  - изпотяване, гадене, повръщане или замаяност;
  - прекомерна слабост, тревожност или задух;
  - учестен или неправилен сърдечен ритъм.
- В случай на подозирана или доказана ВТЕ или АТЕ, употребата на КХК трябва да бъде преустановена. Трябва да се приложи подходящ метод на контрацепция поради тератогенността на антикоагулантната терапия (кумарини).

## 2. Тумори

- Епидемиологичните проучвания показват, че продължителната употреба на перорални контрацептиви е рисков фактор за развитието на рак на шийката на матката при жени с инфекция, предизвикана от човешки папилома вирус (HPV). Все още не е сигурно до каква степен тази зависимост се влияе от други рискови фактори (напр. разлики в броя на сексуалните партньори или в използваните бариерни методи на контрацепция). Няма налични епидемиологични данни за риска от рак на шийката на матката при жени, употребяващи NuvaRing (вж. „Медицински преглед/консултация”).
- Мета-анализ на 54 епидемиологични проучвания показва, че има леко повишен относителен риск ( $RR=1,24$ ) за диагностициране на рак на гърдата при жени, които в момента приемат КПК. Повишеният риск изчезва постепенно за период от 10 години след прекратяването на употребата на КПК. Тъй като ракът на гърдата е рядко срещан при жени под 40 години, повишеният брой на случаите на диагностициран рак на гърдата при жени, които употребяват или доскоро са употребявали КПК, е малък спрямо цялостния риск от рак на гърдата. Ракът на гърдата, диагностициран при жени, които не употребяват КПК, е в по-напреднал стадий, отколкото при тези, които употребяват КПК. Наблюдаваният модел на повишен риск може да се дължи на по-ранното диагностициране при жените, употребяващи КПК, биологичните ефекти на КПК или на комбинация от двете.
- При жени, употребяващи КПК, много рядко се съобщава за случаи на доброкачествени тумори на черния дроб, а още по-рядко за злокачествени чернодробни тумори. В отделни случаи тези тумори са довели до животозастрашаващи интраабдоминални кръвоизливи. Следователно, при поява на остра болка в корема, увеличение на черния дроб или признаци на интраабдоминални кръвоизливи при жени, използващи NuvaRing, в диференциалната диагноза трябва да се има предвид и чернодробен тумор.

## 3. Други състояния

- При жени с хипертриглицеридемия или фамилна обремененост за това, може да съществува повишен риск от поява на панкреатит при употреба на хормонални контрацептиви.
- Въпреки че при голяма част от жените, използващи хормонални контрацептиви, съобщава за леко повишение на кръвното налягане, случаите с клинично значимо повишение са редки. Не е доказана категорична връзка между употребата на хормонални 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 хипертонията. Когато е уместно, употребата на NuvaRing може да се възобнови при достигане на нормални стойности на кръвното налягане чрез прилагане на антихипертензивна терапия.

- Докладвани са случаи за поява или влошаване на следните състояния по време на бременност и употреба на хормонални контрацептиви, но доказателствата за връзка с тяхната употреба не са убедителни: жълтеница и/или сърбеж, свързани с холестаза; образуване на камъни в жлъчката; порфирия; системен лупус еритематозус; хемолитичен уремичен синдром; хорей на Sydenham; гестационен херпес; загуба на слух в резултат на отосклероза; (наследствен) ангиоедем.
- Остри или хронични смущения на чернодробната функция могат да наложат прекратяване на употребата на NuvaRing, докато стойностите на чернодробната функция не се възстановят до нормалните. Повторната поява на холестатична жълтеница и/или сърбеж, свързан с холестаза, проявили се първо по време на бременност или при предишна употреба на полови хормони, изискват прекратяване на 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.
- Докладвани са случаи за обостряне на болестта на Crohn и улцерозния колит при употребата на хормонални контрацептиви.
- Понякога може да се появи хлоазма, особено при жени с анамнеза за хлоазма гравидарум. Тези жени трябва да избягват излагането на слънце или ултравиолетово лъчение, докато използват NuvaRing.
- Ако при жената е установено някое от следните състояния, тя може да не постави правилно NuvaRing или е възможно пръстенът да изпадне: пролапс на шийката на матката, цистоцеле и/или ректоцеле, остър или хроничен запек.  
Много рядко се съобщава, 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.
- При жени, употребяващи NuvaRing, понякога може да се появи вагинит. Няма признаци, че ефикасността на NuvaRing е повлияна от лечението на вагинит, нито че употребата на NuvaRing повлиява лечението на вагинит (вж. точка 4.5).
- Много рядко се съобщава за прилепване на пръстена към вагиналната тъкан, което налага отстраняването му от медицински специалист.

#### МЕДИЦИНСКИ ПРЕГЛЕД/КОНСУЛТАЦИЯ

Преди назначаване или при повторно предписване на NuvaRing трябва да се снесе пълна анамнеза (включително фамилна анамнеза) и да се изключи бременност. Необходимо е да се измери кръвно налягане и да се направи физикален преглед с оглед на противопоказанията (вж. точка 4.3) и предупрежденията (вж. точка 4.4). Важно е вниманието на жената да се насочи към информацията относно венозните и артериалните тромбози, включително риска при употребата на NuvaRing в сравнение с риска при употребата на други КХК, симптомите за ВТЕ и АТЕ, известните рискови фактори и какво да се направи в случай на подозирана тромбоза.

Жената трябва да бъде инструктирана също така да прочете внимателно листовката за потребителя и да следва съветите в нея. Честотата и естеството на прегледите трябва да се базират на установените практически ръководства и да се адаптират индивидуално за всяка жена.

Жените трябва да бъдат предупредени, че хормоналните контрацептиви не предотвратяват HIV инфекции (СПИН) и други болести, предавани 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 едновременна употреба с друг лекарствен продукт (точка 4.5).

## ПОНИЖЕН КОНТРОЛ НА ЦИКЪЛА

По време на употребата на NuvaRing може да се появи нередовно кръвотечение (зацапване или пробивно кървене). Ако тези кръвотечения се появят след предишни редовни цикли, в които NuvaRing е използван според схемата на приложение, тогава трябва да се търсят нехормонални причини, като се препоръчва да се проведат подходящи 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, е малко вероятно жената да е бременна. Ако обаче NuvaRing не е използван според тези инструкции преди първото пропуснато менструално кървене или ако са пропуснати две менструации, първо трябва да се изключи бременност, преди употребата на NuvaRing да продължи.

## ЕКСПОЗИЦИЯ НА МЪЖА НА ДЕЙСТВИЕТО НА ЕТИНИЛЕСТРАДИОЛ И ЕТОНОГЕСТРЕЛ

Степента и вероятната фармакологична роля на експозицията на сексуалните партньори от мъжки пол на действието на етинилестрадиол и етоногестрел чрез абсорбция през пениса не са проучвани.

## СКЪСАНИ ПРЪСТЕНИ

В много редки случаи се съобщава, че NuvaRing се е скъсал по време на употреба (вж. точка 4.5). Препоръчва се жената да отстрани скъсания пръстен и възможно най-скоро да постави нов, като използва допълнителен предпазен метод, напр. презерватив, за следващите 7 дни. Трябва да се има предвид вероятността от възникване на бременност и жената 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. Продължителен период без пръстен може да доведе до неуспешна контрацепция и/или пробивно кръвотечение. Следователно, за да се осигури ефикасност, жената трябва да бъде посъветвана редовно да проверява наличието на NuvaRing.

Ако NuvaRing изпадне случайно 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-скоро, но не по-късно от 3 часа.

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

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

### ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ С ДРУГИ ЛЕКАРСТВЕНИ ПРОДУКТИ

Взаимодействия между хормоналните контрацептиви и други лекарствени продукти могат да



доведат до пробивно кръвотечение и/или отслабване на контрацептивния ефект. В литературата са описани следните взаимодействия.

**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, гризеофулвин и продукти, съдържащи жълт кантарион).

Жените на лечение с някой от тези лекарствени продукти трябва временно да използват допълнителен бариерен 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 обичайния интервал без пръстен.

За отслабване на контрацептивната ефикасност се съобщава и при употреба на антибиотици, като пеницилини и тетрациклини. Действието на този ефект все още не е изяснено. В проучване за фармакокинетични взаимодействия, пероралният прием 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 влияе върху фармакокинетиката на етоногестрел и ЕЕ (етинилестрадиол). Жени, лекувани с антибиотици (с изключение на амоксицилин и доксицилин), трябва да използват бариерен 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 обичайния интервал без пръстен.

По фармакокинетични данни няма вероятност влагалищното приложение на антимицитици и спермициди да повлияе контрацептивната ефикасност и безопасност на NuvaRing. По време на едновременната употреба на антимицитични овули вероятността от скъсване на пръстена може да бъде леко повишена (вж. точка 4.4 „Скъсани пръстени”).

Хормоналните контрацептиви могат да повлияят 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 информацията за едновременно приеманите лекарства, за да се установят възможни взаимодействия.

#### ЛАБОРАТОРНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ

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

#### ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ТАМПОНИ

Фармакокинетичните данни показват, че употребата на тампони няма влияние 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 временно изпадне извън влагалището”).



## 4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

### Фертилитет

NuvaRing е показан за предпазване от забременяване. Ако жената желае да преустанови употребата на NuvaRing, защото иска да забременее, тя трябва да изчака естествения си менструален цикъл, преди да се опита да зачене, тъй като това ще ѝ помогне да изчисли кога ще се роди бебето.

### Бременност

Не се препоръчва употребата на NuvaRing по време на бременност. Ако настъпи бременност, при поставен NuvaRing, пръстенът трябва да се извади. Обширни епидемиологични проучвания не показват повишен риск от вродени дефекти при деца, чиито майки са използвали КПК преди да забременеят, както и тератогенни ефекти, когато КПК са използвани по невнимание при ранна 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 жените, употребяващи КПК (вж. точка 5.2). Няма данни от клиничен опит за изхода на бременности, изложени на действието на NuvaRing.

Повишеният риск от ВТЕ по време на следродовия период трябва да се има предвид при възобновяване на приложението на NuvaRing (вж. точки 4.2 и 4.4).

### Кърмене

Кърменето може да бъде повлияно от естрогените, тъй като те може да намалят количеството на кърмата и да променят състава ѝ. Ето защо употребата на NuvaRing не се препоръчва, докато майката не спре да кърми детето си. Малки количества от контрацептивните стероиди и/или техните метаболити могат да се екскретират чрез кърмата, но няма доказателства, че това може да се отрази неблагоприятно върху здравето на детето.

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

На базата 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 всяка от тях се съобщава от 5-6 % от жените.

### Описание на избрани нежелани реакции

При жени, приемащи КХК, се наблюдава повишен риск от артериални и венозни тромбозни и тромбоемболични събития, включително миокарден инфаркт, инсулт, преходни исхемични атаки, венозна тромбоза и белодробна емболия, които са разгледани подробно в точка 4.4.

При жени, употребяващи КХК, се съобщават също и други нежелани реакции: описани са по-подробно в точка 4.4.

Нежеланите лекарствени реакции, съобщавани по време на клинични изпитвания, обсервационни проучвания или по време на постмаркетинговата употреба на NuvaRing, са описани в таблицата по-долу. Изполвани са най-подходящите MedDRA термини за описание на определено нежелано събитие.



Всички нежелани реакции са изброени според системо-органен клас и честота; чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Системо-органен клас	Чести	Нечести	Редки	С неизвестна честота <sup>1</sup>
Инфекции и инфестации	Влагалищна инфекция	Цервицит, цистит, инфекция на пикочните пътища		
Нарушения на имунната система				Свръхчувствителност
Нарушения на метаболизма и храненето		Повишен апетит		
Психични нарушения	Депресия, понижено либидо	Емоционална лабилност, промени в настроението, колебания в настроението		
Нарушения на нервната система	Главоболие, мигрена	Замайване, хипоестезия		
Нарушения на очите		Смушения в зрението		
Съдови нарушения		Топли вълни	Венозна тромбоемболия, артериална тромбоемболия	
Стомашно-чревни нарушения	Болка в корема, гадене	Абдоминална дистензия, диария, повръщане, запек		
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Акне	Алопеция, екзема, пруритус, обрив		Хлоазма, уртикария
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		Болка в гърба, мускулни спазми, болка в крайниците		
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		Дизурия, много честа нужда за уриниране, полакиурия		





Системо-органен клас	Чести	Нечести	Редки	С неизвестна честота <sup>1</sup>
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Напрежение в гърдите, сърбеж в областта на гениталиите при жената, дисменорея, болка в областта на таза, влагалищно течение	Аменорея, гръден дискомфорт, уголемяване на гърдите, уплътняване на тъканта на гърдите, цервикален полип, кървене при полов акт, диспареуния, ектопия на цервикса, фиброкистозна болест на гърдата, 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	Галакторея	Заболявания на пениса
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		Умора, дразнене, неразположение, оток, усещане за чуждо тяло		
Изследвания	Повишено тегло	Повишено кръвно налягане		
Наранявания, отравяния и усложнения, в резултат на използването на продукта	Дискомфорт, свързан с използването на пръстена, изпадане на пръстена	Усложнения, свързани с използването на пръстена, скъсване на пръстена		

<sup>1</sup>) Спонтанно докладвани нежелани лекарствени реакции.

Съобщава се за хормонозависими тумори (напр. чернодробни тумори, рак на млечната жлеза), свързани с употребата на КХК. За допълнителна информация вижте точка 4.4.

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, тел.: +359 2 8903417, уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg).

#### 4.9 Предозиране

Няма съобщения за сериозни вредни ефекти от предозиране с хормонални контрацептиви. Симптомите, които могат да се появят в този случай, са: гадене, повръщане, а при млади момичета - леко влагалищно кървене. Няма специфични антидоти и по-нататъшното лечение трябва да е симптоматично.

### 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

#### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други гинекологични средства, интравагинални контрацептиви



влагалищен пръстен, съдържащ прогестоген и естроген, АТС код: G02BB 01

#### Механизъм на действие

NuvaRing съдържа етоногестрел и етинилестрадиол. Етоногестрел представлява прогестоген, произведен на 19-нортестостерон, 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.

#### Клинична ефикасност и безопасност

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

Метод на анализ	Pearl Index	95 % CI	Брой цикли
ITT (пропуски на жените 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 високодозирани КПК (0,05 mg етинилестрадиол), рискът от рак на ендометриума и яйчниците е намален. Предстои да бъде установено дали това се отнася и за нискодозирани контрацептивни продукти като NuvaRing.

#### ОСОБЕНОСТИ НА КРЪВОТЕЧЕНИЕТО

При 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, е установена ниска честота на поява на пробивно кръвотечение или зацапване при употреба на NuvaRing (2,0 – 6,4 %). Освен това, при повечето жени проявите на кървене са били изключително ограничени по време на интервала без пръстен (58,8 – 72,8 %).

#### ЕФЕКТ ВЪРХУ КОСТНАТА МИНЕРАЛНА ПЛЪТНОСТ

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

#### Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на NuvaRing при девойки на възраст до 18 години не са установени.

## 5.2 Фармакокинетични свойства

### **Етоногестрел**

#### Абсорбция

Отделяният от NuvaRing етоногестрел се абсорбира бързо във влагалищната лигавица. Максималните серумни концентрации на етоногестрел от близо 1 700 pg/ml се достигат за около една седмица след поставянето. Серумните концентрации показват много малки колебания, като постепенно се понижават до до 1 600 pg/ml след 1 седмица, до 1500 pg/ml след 2 седмици и до 1 400 pg/ml след 3 седмици употреба. Абсолютната бионаличност е приблизително 100 % и е по-висока в сравнение с перорално приложение. Цервикалните и вътрематочни 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.

#### Биотрансформация

Етоногестрел се метаболизира по познатата схема на метаболизиране на стероидите. Установеният клирънс от серума е около 3,5 l/h. Не е установено директно взаимодействие с едновременно прилагания 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 чрез урината и жлъчката в съотношение 1,7:1. Периодът на полуксекреция 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 19 pg/ml след 1 седмица, до 18 pg/ml след 2 седмици и до 18 pg/ml след 3 седмици употреба. Месечното системно излагане на действието на етинилестрадиол ( $AUC_{0-30}$ ) при употреба на NuvaRing е 10,9 ng.h/ml. Абсолютната бионаличност е приблизително 56 %, която е сравнима с бионаличността при перорално приложение на етинилестрадиол. Цервикалните и вътрематочни 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.

#### Биотрансформация

Първоначално етинилестрадиол се метаболизира чрез процеса на аромата хидроксилация, в резултат на която се получават много разнообразни 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 чрез урината и жлъчката в съотношение 1,3:1. Периодът на полуксекреция на метаболитите е около 1,5 дни.

### **Специални популации**

#### *Педиатрична популация*

Фармакокинетичните свойства на NuvaRing при здрави девойки, след първа менструация, на възраст до 18 години, не са установени.

#### *Влияние на бъбречно увреждане*

Не са провеждани проучвания за оценка влиянието на бъбречно увреждане върху фармакокинетичните свойства на NuvaRing.



### *Влияние на чернодробно увреждане*

Не са провеждани проучвания за оценка влиянието на чернодробно увреждане върху фармакокинетичните свойства на NuvaRing. Все пак, при жени с нарушена чернодробна функция стероидните хормони може да се метаболизират слабо.

### *Етнически групи*

Не са провеждани официални проучвания за оценка на фармакокинетичните свойства при етнически групи.

## **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**

Неприложимо.

### **6.3 Срок на годност**

40 месеца.

### **6.4 Специални условия на съхранение**

#### *Преди отпускане:*

3 години, да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

#### *По време на отпускане:*

Фармацевтът отбелязва дата на отпускане върху опаковката. Продуктът трябва да се постави не по-късно от 4 месеца от датата на отпускане, но при всички случаи преди изтичане на срока на годност, което настъпи първо.

#### *След отпускане:*

4 месеца, да се съхранява под 30°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина и влага.

### **6.5 Вид и съдържание на 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 потребителя. Всяка кутия съдържа 1 или 3 пръстена. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.



## **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Вижте точка 4.2. Фармацевтът трябва да отбележи датата на отпускане върху опаковката. Препоръчително е за опаковката с 3 пръстена датата 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, но при всички случаи преди изтичане на срока на годност, което настъпи първо. След изваждане, NuvaRing трябва да се постави обратно в сашето и да се изхвърли с обичайните битови отпадъци така, че да се избегне случаен контакт с други хора. NuvaRing не трябва да се изхвърля в канализацията. Неизполваните (с изтекъл срок на годност) пръстени трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Регистрационен № 20070053

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

Дата на първо разрешаване: 09 юли 2007

Дата на последно подновяване: 18 юни 2012

## **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

