

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

NUVARING

01.0 DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Nuvaring

02.0 COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

NuvaRing contiene 11,7 mg di etonogestrel e 2,7 mg di etinilestradiolo. L'anello rilascia etonogestrel ed etinilestradiolo in quantità media giornaliera rispettivamente di 0,120 mg e 0,015 mg per un periodo di 3 settimane.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere Paragrafo 6.1.

03.0 FORMA FARMACEUTICA

Dispositivo vaginale.

NuvaRing è un anello flessibile, trasparente, incolore o quasi incolore con un diametro esterno di 54 mm ed un diametro della sezione trasversale di 4 mm.

04.0 INFORMAZIONI CLINICHE

04.1 Indicazioni terapeutiche

Contraccezione.

L'uso di NuvaRing è indicato nelle donne in età fertile. La sicurezza e l'efficacia sono state dimostrate in donne di età compresa tra 18 e 40 anni.

04.2 Posologia e modo di somministrazione

Come utilizzare NuvaRing

NuvaRing può essere inserito nella vagina direttamente dalla donna. Il medico deve informare la donna sulle modalità di inserimento e rimozione di NuvaRing. Per l'inserimento, la donna deve scegliere una posizione a lei più comoda, ad esempio stando in piedi con una gamba alzata, accovacciata o sdraiata. NuvaRing deve essere compresso fra due dita ed inserito nella vagina fino a raggiungere una posizione confortevole. L'esatta posizione di NuvaRing nella vagina non influenza l'effetto contraccettivo dell'anello (vedi Figure 1-4).

Una volta che NuvaRing è stato inserito (vedi 'Come iniziare ad usare Nuvaring'), esso viene lasciato in vagina ininterrottamente per 3 settimane. La donna dovrebbe avere la buona abitudine di verificare

regolarmente la presenza di NuvaRing. Nel caso in cui NuvaRing venga accidentalmente espulso la donna deve seguire le istruzioni fornite nel Paragrafo 4.2 "Cosa fare se l'anello viene temporaneamente espulso dalla vagina" (per maggiori informazioni vedere anche Paragrafo 4.4 "Espulsione").

NuvaRing deve essere rimosso dopo 3 settimane di uso, lo stesso giorno della settimana in cui era stato inserito. Dopo un intervallo libero da anello di una settimana, può essere inserito un nuovo anello (ad esempio, se NuvaRing viene inserito il mercoledì intorno alle 22.00, l'anello deve essere rimosso di nuovo il mercoledì della terza settimana successiva, all'incirca alle ore 22.00. Il mercoledì seguente deve essere inserito un nuovo anello).

NuvaRing può essere rimosso agganciando il dito indice sotto l'anello oppure afferrando l'anello fra indice e medio e tirando verso l'esterno. L'anello usato deve essere posto nella bustina (tenere fuori dalla portata dei bambini e degli animali domestici) ed eliminato come descritto al Paragrafo 6.6. L'emorragia da sospensione di solito inizia 2-3 giorni dopo la rimozione di NuvaRing e potrebbe non essere completamente terminata nel momento in cui deve essere inserito il nuovo anello.

Come iniziare ad usare NuvaRing

Nessun trattamento contraccettivo ormonale nel ciclo precedente.

NuvaRing deve essere inserito il primo giorno del ciclo naturale della donna (il primo giorno del suo sanguinamento mestruale). È possibile iniziare anche dal 2° al 5° giorno del ciclo, ma durante il primo ciclo, nei primi 7 giorni di utilizzo di NuvaRing, si raccomanda di utilizzare in aggiunta un metodo di barriera.

Passaggio da un contraccettivo ormonale di tipo combinato

La donna deve inserire NuvaRing al più tardi il giorno seguente il consueto intervallo libero da pillola o libero da cerotto o seguente l'ultima compressa di placebo del precedente contraccettivo ormonale combinato.

Se la donna ha usato il suo metodo precedente in modo coerente e corretto ed è ragionevolmente sicura di non essere incinta, può anche passare dal suo precedente contraccettivo ormonale combinato in qualunque giorno del ciclo.

L'intervallo libero da ormone del precedente metodo non deve mai essere esteso oltre il suo periodo raccomandato.

Passaggio da un metodo a base di solo progestinico (minipillola, impianto o iniezione) o da un sistema intrauterino che rilascia il progestinico (IUS).

La donna può passare da una minipillola in qualsiasi momento (da un impianto o da uno IUS, il giorno della rimozione, da un contraccettivo per iniezione quando è prevista la nuova iniezione), ma, in tutti i casi, la donna deve utilizzare un ulteriore metodo di barriera nei primi 7 giorni di impiego di NuvaRing.

Dopo un aborto al primo trimestre

La donna può iniziare immediatamente; in questo modo non sono necessarie ulteriori misure contraccettive. Nel caso in cui non desideri iniziare subito, la donna deve seguire le istruzioni nel paragrafo "nessun trattamento contraccettivo ormonale nel ciclo precedente". Nel frattempo, si deve consigliare l'uso di un metodo contraccettivo alternativo.

Dopo un parto o un aborto al secondo trimestre

Per l'allattamento al seno vedere Paragrafo 4.6.

Si deve consigliare alla donna di iniziare il trattamento durante la quarta settimana successiva al parto o all'aborto al secondo trimestre. Se si inizia più tardi, si deve consigliare alla donna di utilizzare un ulteriore metodo di barriera per i primi 7 giorni di impiego di NuvaRing. Comunque, nel caso si siano già avuti rapporti sessuali, prima di iniziare il trattamento con NuvaRing deve essere esclusa la gravidanza o la donna deve attendere il suo primo ciclo mestruale.

Deviazioni dal dosaggio raccomandato

L'efficacia contraccettiva ed il controllo del ciclo possono essere ridotti se la donna non rispetta la posologia raccomandata. In caso di deviazione, per evitare la perdita di efficacia contraccettiva devono essere forniti i seguenti consigli:

- Cosa fare in caso di prolungamento dell'intervallo libero da anello

La donna deve inserire un nuovo anello non appena si ricordi di farlo. Nei successivi 7 giorni deve essere usato anche un metodo di barriera, come per esempio un profilattico. Se si sono avuti rapporti sessuali durante il periodo d'intervallo libero da anello, deve essere presa in considerazione la possibilità che si sia instaurata una gravidanza. Più l'intervallo libero da anello è prolungato, maggiore è il rischio di gravidanza.

- Cosa fare se l'anello viene temporaneamente espulso dalla vagina

NuvaRing deve essere lasciato nella vagina per un periodo continuativo di 3 settimane. Nel caso in cui NuvaRing sia accidentalmente espulso esso può essere lavato con acqua fredda o tiepida (non calda) e deve essere reinserito immediatamente.

Se NuvaRing è lasciato fuori dalla vagina per un periodo inferiore alle 3 ore, l'efficacia contraccettiva non viene ridotta. La donna deve reinserire l'anello prima possibile, ma al più tardi entro 3 ore.

Se NuvaRing rimane fuori dalla vagina, o si sospetta che sia rimasto fuori dalla vagina per un periodo superiore alle 3 ore durante la 1a o 2a settimana di utilizzo, l'efficacia contraccettiva può essere ridotta. La donna deve reinserire l'anello non appena si ricordi di farlo. Deve essere usato un metodo di barriera, come per esempio un profilattico, fin quando NuvaRing non sia rimasto in vagina continuamente per 7 giorni. Più lungo è il periodo di tempo in cui NuvaRing è rimasto fuori dalla vagina e più vicino all'intervallo libero da anello è questo periodo, più elevato è il rischio di una gravidanza.

Se NuvaRing è rimasto fuori dalla vagina, o si sospetta che sia rimasto fuori dalla vagina per più di 3 ore durante la 3a settimana di impiego, l'efficacia contraccettiva può essere ridotta. La donna deve gettare quell'anello e scegliere una delle seguenti due possibilità:

Inserire immediatamente un nuovo anello.

Nota: l'inserimento di un nuovo anello darà inizio al successivo periodo di impiego di 3 settimane. La donna può non avere una emorragia da sospensione dal suo precedente ciclo. Tuttavia, può verificarsi spotting o emorragia da rottura.

Avere l'emorragia da sospensione ed inserire un nuovo anello non oltre i 7 giorni successivi (7 x 24 ore) al momento in cui il precedente anello è stato rimosso o espulso.

Nota: questa opzione deve essere scelta solo se l'anello era stato usato in modo continuativo nei precedenti 7 giorni

- Cosa fare in caso di uso prolungato dell'anello.

Sebbene non sia la posologia raccomandata, l'efficacia contraccettiva è ancora soddisfacente a patto che NuvaRing sia stato utilizzato per un periodo massimo di 4 settimane. La donna può rispettare il suo intervallo libero da anello di una settimana e poi inserire un nuovo anello. Se NuvaRing è rimasto inserito per un periodo superiore alle 4 settimane, l'efficacia contraccettiva può essere ridotta e deve essere esclusa l'eventualità che si sia instaurata una gravidanza prima di inserire un nuovo NuvaRing.

Se la donna non ha rispettato il regime raccomandato e, successivamente, non si è verificata alcuna emorragia da sospensione nell'intervallo libero da anello seguente, prima di inserire un nuovo NuvaRing deve essere esclusa l'eventualità che si sia instaurata una gravidanza.

Come spostare o ritardare un ciclo mestruale

Se, in casi eccezionali, occorre ritardare un ciclo mestruale, la donna può inserire un nuovo anello senza rispettare alcun intervallo libero da anello. L'anello successivo può essere utilizzato per un periodo massimo di ulteriori 3 settimane. La donna può avere emorragia vaginale o spotting. L'uso regolare di NuvaRing viene poi ripreso dopo il solito intervallo di una settimana libero da anello.

Per spostare il proprio ciclo mestruale ad un altro giorno della settimana diverso da quello utilizzato nel suo schema attuale, si può consigliare alla donna di abbreviare il suo successivo intervallo libero da anello del numero di giorni che preferisce. Più l'intervallo libero da anello è breve, maggiore è il rischio che la donna non abbia alcuna emorragia da sospensione e che possa poi avere emorragia da rottura e spotting durante l'uso dell'anello successivo.

04.3 Controindicazioni

NuvaRing non deve essere utilizzato in presenza di una qualunque delle sotto elencate condizioni. Qualora durante l'uso di NuvaRing compaia per la prima volta una qualunque di queste condizioni, esso deve essere immediatamente rimosso.

Trombosi venosa in atto o pregressa con o senza embolia polmonare.

Trombosi arteriosa in atto o pregressa (ad es. evento cerebrovascolare, infarto del miocardio) o prodromi di una trombosi (per esempio, angina pectoris o attacco ischemico transitorio).

Predisposizione nota a trombosi venosa o arteriosa, con o senza coinvolgimento ereditario, come resistenza alla Proteina C Attivata (APC), deficit di antitrombina III, deficit di proteina C, deficit di proteina S, iperomocisteinemia e anticorpi antifosfolipidici (anticorpi anticardiolipina, lupus anticoagulante).

Storia di emicrania con sintomi neurologici focali.

Diabete mellito con interessamento vascolare.

Anche la presenza di un grave fattore o di più fattori di rischio di trombosi venosa o arteriosa può costituire una controindicazione all'uso (vedere il paragrafo "Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego").

Pancreatite o storia di questa condizione se associata a grave ipertrigliceridemia.

Grave malattia epatica, in atto o pregressa, fino a quando i valori della funzionalità epatica non sono tornati alla norma.

Tumori epatici (benigni o maligni), in atto o pregressi.

Patologie maligne, accertate o sospette, degli organi genitali o delle mammelle, se ormono-dipendenti.

Emorragia vaginale di natura non accertata.

Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti di NuvaRing.

04.4 Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso

AVVERTENZE

Qualora sia presente uno qualunque dei fattori di rischio/condizioni di seguito indicati, i benefici dell'impiego di NuvaRing devono essere soppesati rispetto ai possibili rischi di ciascun caso individuale e discussi con la donna prima di decidere di iniziare ad utilizzare NuvaRing. In caso di aggravamento, esacerbazione o prima comparsa di una qualunque di queste condizioni o fattori di rischio, la donna deve contattare il proprio medico. Il medico deve poi decidere se l'impiego deve essere interrotto. Tutti i dati qui di seguito riportati sono basati su dati epidemiologici ottenuti con contraccettivi orali combinati (COC). Nessun dato epidemiologico è disponibile sulla somministrazione di ormoni per via vaginale, ma le avvertenze possono essere considerate applicabili anche all'utilizzo di NuvaRing.

1. Disturbi circolatori

L'uso di contraccettivi ormonali è stato associato al verificarsi di trombosi venosa (trombosi venosa profonda ed embolia polmonare) e trombosi arteriosa accompagnate da complicazioni con conseguenze qualche volta fatali.

L'uso di qualunque contraccettivo orale combinato comporta un aumentato rischio di tromboembolia venosa rispetto al non uso. Questo aumentato rischio è minore del rischio di tromboembolia venosa associato alla gravidanza, che è stimato in 60 per 100000 donne gravide anno. La tromboembolia venosa è fatale nell'1-2% dei casi. Non è noto come NuvaRing influenzi il rischio rispetto ad altri contraccettivi ormonali combinati.

Molto raramente, nelle donne che assumono un contraccettivo orale combinato è stata riportata trombosi a carico di altri distretti vascolari, ad esempio arteria e vena epatica, mesenterica, renale, cerebrale o retinica. Non vi è consenso sul fatto che la comparsa di questi eventi sia associata all'impiego di contraccettivi orali combinati.

Sintomi di trombosi venosa o arteriosa possono comprendere: dolore e/o gonfiore inconsueto ad una gamba; improvviso forte dolore al petto, che si irradia o meno al braccio sinistro; improvvisa mancanza di respiro; tosse che inizia improvvisamente; cefalea inusuale, forte, prolungata; improvvisa perdita parziale o completa della visione; diplopia; difficoltà di parola o afasia; vertigini; collasso con o senza crisi convulsiva focale; debolezza o intorpidimento molto marcato che colpisca improvvisamente un lato o una parte del corpo; disturbi motori; addome acuto.

Il rischio di tromboembolia venosa aumenta con:

età;

anamnesi familiare positiva (cioè tromboembolia venosa anche in un consanguineo o genitore in età relativamente giovane). Se vi è il sospetto di una predisposizione ereditaria, si deve suggerire alla donna di consultare lo specialista prima di decidere di usare qualunque contraccettivo ormonale;

immobilizzazione prolungata, importanti interventi chirurgici, qualunque operazione alle gambe o grave trauma. In queste circostanze è raccomandabile sospendere l'uso (in caso di chirurgia elettiva, almeno 4 settimane prima dell'intervento) e riprenderlo non prima che siano trascorse 2 settimane dalla rimobilizzazione completa;

obesità (indice di massa corporea superiore a 30 kg/m^2);

probabilmente, anche con tromboflebite superficiale e vene varicose. Non vi è consenso sul possibile ruolo di queste condizioni nella eziologia della trombosi venosa.

• Il rischio di complicazioni tromboemboliche arteriose aumenta con:

età;

abitudine al fumo (il rischio aumenta ulteriormente con il numero di sigarette fumate e con l'età, soprattutto in donne al di sopra dei 35 anni);

dislipoproteinemia;

obesità (indice di massa corporea superiore a 30 kg/m^2);

ipertensione;

emicrania;

vizio valvolare cardiaco;

fibrillazione atriale;

anamnesi familiare positiva (trombosi arteriosa anche in un consanguineo o genitore in età relativamente giovane). Se vi è il sospetto di una predisposizione ereditaria, si deve suggerire alla donna di consultare lo specialista prima di decidere di usare qualunque contraccettivo ormonale;

• Fattori biochimici che possono essere indicativi di predisposizione ereditaria o acquisita a trombosi venosa o arteriosa comprendono resistenza alla Proteina C Attivata (APC), iperomocisteinemia, deficit di antitrombina III, deficit di proteina C, deficit di proteina S, anticorpi antifosfolipidici (anticorpi anticardiolipina, lupus anticoagulante).

Altre condizioni mediche che sono state associate ad eventi avversi di tipo circolatorio comprendono diabete mellito, lupus eritematoso sistemico, sindrome uremico-emolitica, malattia infiammatoria cronica dell'intestino (morbo di Crohn o colite ulcerosa).

Si deve tenere in considerazione l'aumentato rischio di tromboembolia durante il puerperio (per informazioni su "Gravidanza ed allattamento" vedere paragrafo 4.6).

Un aumento della frequenza o della gravità dell'emicrania (che può essere prodromico di un evento cerebrovascolare) può essere motivo per interrompere immediatamente l'uso di NuvaRing.

Le donne che fanno uso di contraccettivi orali combinati devono essere chiaramente avvertite di contattare il loro medico in caso di possibili sintomi di trombosi. In caso di trombosi sospetta o confermata, il contraccettivo orale combinato deve essere sospeso. Deve essere iniziata una adeguata contraccezione a causa della teratogenicità della terapia anticoagulante (cumarinici).

2. Tumori

- Studi epidemiologici indicano che l'uso prolungato di contraccettivi orali costituisce un fattore di rischio per lo sviluppo del carcinoma della cervice nelle donne affette da papilloma virus umano (HPV). Tuttavia continua ad esservi incertezza su quanto questo risultato sia influenzato da fattori confondenti (per es. differenze nel numero dei partners sessuali o uso di barriere contraccettive). Non sono disponibili dati epidemiologici sul rischio di carcinoma della cervice nelle utilizzatrici di NuvaRing (vedere "Esame medico").

Una meta-analisi di 54 studi epidemiologici ha evidenziato che le donne che usano attualmente contraccettivi orali combinati hanno un rischio relativo (RR=1,24) lievemente aumentato di avere diagnosticato un carcinoma della mammella e che l'eccesso di rischio scompare gradualmente nel corso dei 10 anni successivi all'interruzione del trattamento. Dal momento che nelle donne al di sotto dei 40 anni il carcinoma mammario è evento raro, il numero di casi in più di carcinoma mammario diagnosticato nelle donne che assumono o hanno assunto di recente un contraccettivo orale combinato è basso rispetto al rischio di carcinoma mammario che si corre durante l'intera vita di una donna. Il carcinoma mammario diagnosticato nelle utilizzatrici di contraccettivo orale tende ad essere clinicamente meno avanzato rispetto a quello diagnosticato nelle donne che non hanno mai usato un contraccettivo orale. Quanto osservato sul rischio aumentato può essere dovuto ad una precoce diagnosi di carcinoma mammario nelle donne che assumono contraccettivi orali combinati, agli effetti biologici degli stessi o ad una combinazione di entrambi i fattori.

Nelle donne che assumono contraccettivi orali combinati sono stati riportati raramente tumori epatici benigni e, ancor più raramente, tumori epatici maligni. In casi isolati, questi tumori hanno provocato emorragie intraddominali che hanno messo le pazienti in pericolo di vita. Pertanto, se una donna che usa NuvaRing dovesse presentare forte dolore nella parte alta dell'addome, ingrossamento epatico o segni indicativi di emorragia intraddominale, nel porre diagnosi deve essere presa in considerazione la possibilità che si tratti di un tumore epatico.

3. Altre condizioni

- Donne con ipertrigliceridemia o storia familiare di questa condizione possono presentare un aumentato rischio di pancreatite qualora assumano contraccettivi ormonali.

Benché in molte donne che assumono contraccettivi ormonali siano stati riportati lievi innalzamenti della pressione sanguigna, aumenti clinicamente rilevanti sono eventi rari. Non è stata stabilita una chiara correlazione tra l'impiego di contraccettivi ormonali ed ipertensione clinica. Tuttavia, se durante l'uso di NuvaRing dovesse verificarsi una prolungata ipertensione clinicamente significativa, per prudenza il medico deve sospendere l'uso dell'anello e trattare l'ipertensione. Se appropriato, l'uso di NuvaRing può essere ripreso qualora, a seguito di terapia antipertensiva, siano stati ottenuti valori normali di pressione sanguigna.

Sia durante la gravidanza che durante l'assunzione di contraccettivi ormonali è stata riportata comparsa o aggravamento delle condizioni di seguito elencate, ma non vi è evidenza certa per quanto attiene la correlazione tra dette condizioni ed i contraccettivi ormonali: ittero e/o prurito da colestasi; formazione di calcoli biliari, porfiria, lupus eritematoso sistemico, sindrome uremico-emolitica, corea di Sydenham, herpes gestationis, perdita dell'udito da otosclerosi, angioedema (ereditario).

Disturbi acuti o cronici della funzionalità epatica possono richiedere la sospensione dell'uso di NuvaRing finché i parametri della funzionalità epatica non sono tornati alla norma. La ricomparsa di ittero colestatico e/o prurito da colestasi, già manifestatisi in gravidanza o durante un precedente trattamento con steroidi sessuali, richiede l'interruzione dell'uso dell'anello.

Benché gli estrogeni ed i progestinici possono influenzare la resistenza periferica all'insulina e la tolleranza al glucosio, non vi è prova della necessità di un aggiustamento del regime terapeutico nelle pazienti diabetiche che usano contraccettivi ormonali. Tuttavia durante l'uso di NuvaRing, le pazienti diabetiche debbono essere attentamente seguite specialmente nei primi mesi di utilizzo.

È stato riportato, in associazione all'impiego di contraccettivi ormonali, un peggioramento del morbo di Crohn e della colite ulcerosa.

Può comparire occasionalmente cloasma, soprattutto nelle donne con storia di cloasma gravidico. Durante l'uso di NuvaRing, le donne con tendenza al cloasma devono evitare l'esposizione al sole o alle radiazioni ultraviolette.

Se una donna soffre di una qualsiasi delle seguenti condizioni, può non essere in grado di inserire correttamente NuvaRing o può perdere l'anello: prolasso della cervice uterina, cistocele e/o rettocele, stitichezza grave o cronica.

Molto raramente sono stati segnalati casi in cui NuvaRing è stato inavvertitamente inserito nell'uretra, finendo verosimilmente nella vescica. Pertanto, se si presentassero i sintomi di una cistite, nella diagnosi differenziale occorre considerare il posizionamento non corretto.

Occasionalmente possono verificarsi casi di vaginite durante l'uso di NuvaRing. Non vi sono indicazioni che l'efficacia di NuvaRing possa essere influenzata dal trattamento per la vaginite, né che l'uso di NuvaRing possa influenzare il trattamento per la vaginite (vedere paragrafo 4.5 "Interazioni").

Molto raramente è stato riportato che l'anello ha aderito al tessuto vaginale, richiedendone la rimozione da parte di personale sanitario addetto.

Esame medico

Prima di iniziare o di ricominciare ad usare NuvaRing si deve raccogliere una completa anamnesi medica (compresa una anamnesi familiare) e deve essere esclusa una gravidanza. Deve essere controllata la pressione sanguigna e si deve effettuare un esame fisico, secondo quanto indicato alle voci "Controindicazioni" (paragrafo 4.3) e "Avvertenze" (paragrafo 4.4). La donna deve essere avvisata di leggere attentamente il foglio illustrativo e di seguire i suggerimenti forniti. La frequenza ed il tipo di ulteriori controlli periodici devono essere basati sulla pratica clinica corrente e adattati individualmente alla paziente.

Le donne debbono essere avvisate che NuvaRing non protegge nei confronti dell'infezione da HIV (AIDS) né di altre malattie a trasmissione sessuale.

Riduzione dell'efficacia

L'efficacia di NuvaRing può essere ridotta in caso di non aderenza alle informazioni fornite (paragrafo 4.2) o di assunzione contemporanea di altri medicinali (paragrafo 4.5).

Diminuzione del controllo del ciclo

Durante l'uso di NuvaRing possono verificarsi sanguinamenti irregolari (spotting o emorragia da rottura).

Se le emorragie irregolari si manifestano dopo cicli precedentemente regolari e se NuvaRing viene usato seguendo la posologia raccomandata, si deve prendere in considerazione una causa non ormonale e, per escludere tumori maligni o una gravidanza, debbono essere attuate misure diagnostiche adeguate, che possono comprendere un raschiamento.

In alcune donne può non presentarsi emorragia da sospensione durante l'intervallo libero da anello. Se NuvaRing è stato usato secondo le istruzioni descritte al paragrafo 4.2 è improbabile che si sia instaurata una gravidanza. Tuttavia, se precedentemente alla prima mancata emorragia da sospensione NuvaRing non è stato usato correttamente o se le emorragie da sospensione mancanti sono due, si deve escludere una gravidanza prima di continuare ad utilizzare NuvaRing.

Esposizione dell'uomo all'etinilestradiolo ed all'etonogestrel

Non sono stati esaminati il grado ed il possibile ruolo farmacologico dell'esposizione all'etinilestradiolo ed all'etonogestrel del partner sessuale maschile attraverso l'assorbimento dal pene.

Rottura dell'anello

È stato segnalato che in occasioni molto rare l'anello di NuvaRing si sia aperto durante l'uso (vedere paragrafo 4.5 "Interazioni"). Si deve consigliare alla donna di rimuovere l'anello rotto e reinserire appena possibile un nuovo anello, e di usare in aggiunta un metodo di barriera, come un preservativo, per i successivi 7 giorni. Deve essere presa in considerazione la possibilità di una gravidanza. La donna deve contattare il proprio medico

Espulsione

È stato riportato che NuvaRing può essere espulso, per esempio se l'anello non è stato inserito in modo appropriato, durante la rimozione di un tampone assorbente, durante il rapporto sessuale o in caso di stipsi grave o cronica. Una espulsione prolungata può portare ad insuccesso dell'efficacia contraccettiva e/o emorragia da rottura.

Pertanto, per assicurare l'efficacia, si deve consigliare alla donna di verificare regolarmente la presenza di NuvaRing.

Se NuvaRing è accidentalmente espulso e lasciato fuori dalla vagina per meno di 3 ore, l'efficacia contraccettiva non è ridotta. La donna deve lavare l'anello con acqua fredda o tiepida (non calda) e reinserirlo appena possibile, ma al più tardi entro 3 ore.

Se NuvaRing è rimasto fuori dalla vagina, o si sospetta sia rimasto fuori dalla vagina per più di 3 ore, l'efficacia contraccettiva può essere ridotta. In quel caso, devono essere seguiti i suggerimenti forniti nel paragrafo 4.2 "Cosa fare se l'anello viene temporaneamente espulso dalla vagina"

04.5 Interazioni

Interazioni

Le interazioni tra contraccettivi ormonali ed altri medicinali possono portare ad emorragia da rottura e/o insuccesso dell'efficacia contraccettiva.

Le seguenti interazioni sono state riportate in letteratura.

Metabolismo epatico: possono verificarsi interazioni con medicinali che inducono enzimi microsomiali, risultanti in un aumento della clearance degli ormoni sessuali (p. es. fenitoina, fenobarbitale, primidone, carbamazepina, rifampicina e probabilmente anche oxcarbazepina, topiramato, felbamato, ritonavir, griseofulvina e prodotti contenenti l'erba di S. Giovanni).

Le donne in trattamento con uno di questi medicinali devono temporaneamente utilizzare un metodo di barriera in aggiunta a NuvaRing o scegliere un altro metodo di contraccezione. Con i farmaci induttori degli enzimi microsomiali epatici, il metodo di barriera deve essere usato per tutto il periodo di somministrazione concomitante del farmaco e per i 28 giorni successivi alla sospensione del farmaco.

Se la somministrazione del farmaco concomitante prosegue anche dopo le 3 settimane di ciclo di un anello, l'anello successivo dovrà essere inserito immediatamente senza osservare il consueto intervallo libero da anello.

È stata segnalata una perdita dell'efficacia contraccettiva anche con gli antibiotici, come penicilline e tetracicline. Il meccanismo di quest'effetto non è stato ben chiarito. In uno studio farmacocinetico sulle interazioni, la somministrazione orale di amoxicillina (875 mg, due volte al giorno) o doxiciclina (200 mg al giorno 1, seguito da 100 mg al giorno) per 10 giorni durante l'utilizzo di NuvaRing, non ha influenzato significativamente la farmacocinetica dell'etonogestrel e dell'EE. Le donne in trattamento con antibiotici (tranne amoxicillina e doxiciclina) devono usare un metodo di barriera fino a 7 giorni dopo la sospensione. Se la somministrazione del farmaco concomitante prosegue anche dopo le 3 settimane di ciclo di un anello, l'anello successivo dovrà essere inserito immediatamente senza osservare il consueto intervallo libero da anello.

Stando a dati di farmacocinetica, gli antimicotici per uso vaginale e gli spermicidi non dovrebbero influire sull'efficacia contraccettiva e sulla sicurezza di NuvaRing. Durante l'uso concomitante di ovuli antimicotici, la possibilità di rottura dell'anello può essere leggermente più alta (vedere paragrafo 4.4 "Rottura dell'anello").

I contraccettivi ormonali possono interferire con il metabolismo di altri farmaci. Di conseguenza, le concentrazioni plasmatiche e tissutali possono o aumentare (per es. ciclosporina) o diminuire (per es. lamotrigina).

Devono essere consultate le informazioni sulla prescrizione di medicinali concomitanti per identificare potenziali interazioni.

Esami di laboratorio

L'impiego di steroidi contraccettivi può influenzare i risultati di alcuni esami di laboratorio tra i quali parametri biochimici della funzionalità epatica, tiroidea, corticosurrenalica e renale, livelli plasmatici delle proteine di trasporto (per esempio della globulina legante i corticosteroidi e della globulina legante gli

ormoni sessuali), delle frazioni lipido/lipoproteiche, parametri del metabolismo dei carboidrati, della coagulazione e della fibrinolisi. Le variazioni rientrano, in genere, nei limiti dei valori normali di laboratorio.

Interazioni con i tamponi assorbenti

I dati farmacocinetici mostrano che l'uso dei tamponi assorbenti non ha effetto sull'assorbimento sistemico degli ormoni rilasciati da NuvaRing. In rare occasioni, NuvaRing può essere espulso durante la rimozione di un tampone (vedere i suggerimenti in "Cosa fare se l'anello viene temporaneamente espulso dalla vagina").

04.6 Gravidanza e allattamento

NuvaRing non è indicato durante la gravidanza. Se dovesse instaurarsi una gravidanza con NuvaRing in situ, l'anello deve essere rimosso.

Ampi studi epidemiologici non hanno rivelato alcun incremento nel rischio di difetti congeniti nei bambini nati da donne che hanno fatto uso di COC prima della gravidanza, né si è verificato alcun effetto teratogeno nei casi in cui un COC sia stato usato inavvertitamente durante la fase iniziale della gravidanza.

Uno studio clinico in un piccolo numero di donne ha mostrato che, a dispetto della somministrazione intravaginale, le concentrazioni intrauterine di steroidi contraccettivi con NuvaRing sono simili ai livelli osservati nelle utilizzatrici di COC (vedere paragrafo 5.2).

Non è stata riportata esperienza clinica di esiti di gravidanze esposte a NuvaRing.

L'allattamento al seno può essere influenzato dagli estrogeni, in quanto essi possono ridurre la quantità e modificare la composizione del latte materno. L'uso di NuvaRing deve perciò essere sconsigliato fino a quando la madre non ha completato lo svezzamento. Piccole quantità di steroidi contraccettivi e/o dei loro metaboliti possono essere escrete nel latte ma non vi è prova che ciò danneggi la salute del bambino.

04.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchine

Sulla base del profilo farmacodinamico, ci si aspetta che NuvaRing non alteri o alteri in modo trascurabile la capacità di guidare e di usare macchinari.

04.8 Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati riportati più frequentemente negli studi clinici con NuvaRing sono stati cefalea, infezioni vaginali e secrezione vaginale, ciascuno riportato dal 5-6% delle donne.

Nella tabella seguente sono elencate le reazioni avverse al farmaco segnalate durante le sperimentazioni cliniche con NuvaRing. Per descrivere un certo evento avverso, viene elencato il termine MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities – Versione 9.1) più appropriato.

Gruppo di organi	Comuni => 1/100	Non comuni < 1/100, => 1/1000
Disturbi della cute e degli annessi	Acne	prurito genitale
Disturbi del Sistema	mal di testa,	vertigini

Nervoso Centrale e Periferico	emicrania	
Disturbi psichiatrici	depressione, labilità emotiva, diminuzione della libido	ansietà
Disturbi del sistema gastrointestinale	dolore addominale, nausea	diarrea, vomito
Disturbi metabolici e nutrizionali	aumento di peso	
Disturbi del sistema urinario		cistite, infezione del tratto urinario
Disturbi del sistema riproduttivo maschile		problemi correlati al dispositivo (p.es. problemi coitali)
Disturbi al sistema riproduttivo femminile	dolore addominale (ginecologico), dolore al seno, problemi correlati al dispositivo (p.es. espulsione, problemi coitali e sensazione di presenza di corpo estraneo), dismenorrea, leucorrea, disturbi vaginali, vaginite	cervicite
Tumori		fibroadenosi della mammella
Organismo nell'insieme		addome espanso, dolore alla schiena, affaticamento

In rari casi i partner di donne che utilizzano NuvaRing hanno segnalato patologie del pene durante la sorveglianza post-marketing.

Nelle donne che usano contraccettivi orali di tipo combinato sono stati riportati un certo numero di effetti indesiderati più dettagliatamente descritti nel paragrafo 4.4 "Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego". Questi effetti comprendono:

disturbi tromboembolici venosi;

disturbi tromboembolici arteriosi;

ipertensione;

tumori ormono-dipendenti (p. es. tumori epatici, carcinoma della mammella);

cloasma.

04.9 Sovradosaggio

Non sono stati riportati effetti negativi gravi dovuti a sovradosaggio da contraccettivi ormonali. In questa circostanza possono presentarsi sintomi quali nausea, vomito e - nelle ragazze - lieve sanguinamento vaginale.

Non vi sono antidoti ed un eventuale trattamento deve essere sintomatico.

05.0 PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

05.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Anello vaginale con progestinico e estrogeno, codice ATC: G02BB01.

NuvaRing contiene etonogestrel ed etinilestradiolo. L'etonogestrel è un progestinico derivato del 19-nortestosterone e si lega con elevata affinità ai recettori del progesterone negli organi-bersaglio.

L'etinilestradiolo è un estrogeno largamente usato nei contraccettivi. L'effetto contraccettivo di NuvaRing si basa su vari meccanismi il più importante dei quali è l'inibizione dell'ovulazione.

Efficacia

Studi clinici sono stati effettuati a livello mondiale (USA, Europa e Brasile) su donne fra i 18 ed i 40 anni d'età.

L'efficacia contraccettiva è apparsa per lo meno paragonabile a quella nota per i contraccettivi combinati per via orale. Nella tabella seguente sono indicati gli Indici di Pearl (numero di gravidanze per anni di utilizzo da parte di 100 donne) riscontrati negli studi clinici con NuvaRing.

Metodo di analisi	Indice di Pearl	95% CI	Numero di cicli
ITT (utilizzatrici + insuccesso del metodo)	0,96	0,64 – 1,39	37,977
PP (insuccesso del metodo)	0,64	0,35 – 1,07	28,723

Con i contraccettivi ormonali combinati a più alto dosaggio (0,050 mg di etinilestradiolo) il rischio di carcinoma endometriale ed ovarico è ridotto. Rimane da stabilire se ciò si applichi anche ai contraccettivi a più basso dosaggio come NuvaRing.

Profilo dei sanguinamenti

Un ampio studio comparativo verso un contraccettivo orale a base di levonorgestrel/etinilestradiolo (LNG/EE) 150/30 µg (n=512 vs n=518), che ha valutato le caratteristiche dei sanguinamenti vaginali su 13 cicli, ha mostrato una bassa incidenza di spotting o sanguinamenti da rottura nel gruppo NuvaRing (2,0-6,4%). Inoltre, il sanguinamento vaginale era limitato esclusivamente all'intervallo libero da anello nella maggior parte dei soggetti (58,8-72,8%).

Effetti sulla densità minerale ossea

Gli effetti di NuvaRing (n=76) sulla densità minerale ossea sono stati studiati in confronto ad un dispositivo intrauterino non ormonale (IUD) (n=31) per un periodo di due anni. Non sono stati osservati effetti avversi sulla massa ossea.

05.2 Proprietà farmacocinetiche

Etonogestrel

Assorbimento

L'etonogestrel rilasciato da NuvaRing è rapidamente assorbito dalla mucosa vaginale. Le concentrazioni sieriche massime di etonogestrel, di circa 1700 pg/mL, sono raggiunte circa una settimana dopo l'inserimento. Le concentrazioni sieriche mostrano delle lievi fluttuazioni e si riducono lentamente fino a circa 1400 pg/mL dopo 3 settimane. La biodisponibilità assoluta è di circa il 100%, che è maggiore di quella ottenuta dopo somministrazione orale. I livelli di etonogestrel a livello della cervice ed intrauterini sono stati misurati in un piccolo numero di donne che usavano NuvaRing o un contraccettivo orale contenente 0,150 mg di desogestrel e 0,020 mg di etinilestradiolo. I livelli osservati erano comparabili.

Distribuzione

L'etonogestrel è legato all'albumina sierica e alla globulina legante gli ormoni sessuali (SHBG). Il volume apparente di distribuzione dell'etonogestrel è di 2,3 L/kg.

Metabolismo

L'etonogestrel è metabolizzato attraverso le vie conosciute del metabolismo degli steroidi. La clearance sierica apparente è di circa 3,5 L/h. Non è stata trovata interazione diretta con l'etinilestradiolo somministrato in concomitanza.

Eliminazione

I livelli sierici di etonogestrel diminuiscono in modo bifasico. La fase di eliminazione terminale è caratterizzata da una emivita di circa 29 ore. L'etonogestrel ed i suoi metaboliti sono escreti in un rapporto urina:bile di circa 1,7:1. L'emivita del metabolita di escrezione è di circa 6 giorni.

Etinilestradiolo

Assorbimento

L'etinilestradiolo rilasciato da NuvaRing viene rapidamente assorbito dalla mucosa vaginale. Le concentrazioni sieriche massime, pari a circa 35 pg/ml, sono raggiunte dopo 3 giorni dall'inserimento e diminuiscono a 18 pg/ml dopo 3 settimane. L'esposizione sistemica mensile all'etinilestradiolo ($AUC_{0-\infty}$) con NuvaRing è pari a 10,9 ng.h/ml. La biodisponibilità assoluta è all'incirca del 56%, paragonabile all'assunzione orale di etinilestradiolo. I livelli di etinilestradiolo alla cervice ed intrauterini sono stati misurati in un piccolo numero di donne che usavano NuvaRing o un contraccettivo orale contenente 0,150 mg di desogestrel e 0,020 mg di etinilestradiolo. I livelli osservati erano comparabili.

Distribuzione

L'etinilestradiolo è largamente, ma non specificamente, legato all'albumina sierica. E' stato determinato un volume apparente di distribuzione di circa 15 L/kg.

Metabolismo

La principale via metabolica dell'etinilestradiolo è l'idrossilazione aromatica ma si forma anche una ampia varietà di metaboliti idrossilati e metilati, presenti come metaboliti liberi e come coniugati solfati e glucuronati. La clearance apparente è pari a circa 35 L/h.

Eliminazione

I livelli sierici dell'etinilestradiolo diminuiscono in modo bifasico. La fase di eliminazione terminale è caratterizzata da una grande variazione individuale nella emivita che risulta in una emivita mediana di circa 34 ore. L'etinilestradiolo immodificato non viene escreto; i metaboliti dell'etinilestradiolo sono escreti in un rapporto urina:bile pari a 1,3:1. L'emivita dell'escrezione dei metaboliti è di circa 1,5 giorni.

05.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non clinici con etinilestradiolo ed etonogestrel non rivelano pericoli particolari per gli esseri umani in base agli studi convenzionali sulla farmacologia di sicurezza, tossicità a dose ripetuta, genotossicità, potenziale carcinogenico e tossicità nella riproduzione, oltre a quelli già noti per gli esseri umani.

06.0 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

06.1 Eccipienti

Etilene vinilacetato copolimero, 28% vinilacetato;

Etilene vinilacetato copolimero, 9% vinilacetato;

Magnesio stearato

06.2 Incompatibilità

Non pertinente

06.3 Periodo di validità

40 mesi

06.4 Speciali precauzioni per la conservazione -

Prima della dispensazione:

36 mesi, conservare in frigorifero (2°C - 8°C).

Al momento della dispensazione:

Il farmacista scrive la data di vendita sulla confezione. Il prodotto deve essere inserito entro 4 mesi dalla data di vendita o entro la data di scadenza nel caso questa cada prima.

Dopo la dispensazione:

4 mesi, non conservare a temperatura superiore ai 30 °C.

Conservare nella confezione originale.

06.5 Natura e contenuto della confezione

Bustina contenente un singolo NuvaRing. La bustina è costituita da un foglio di alluminio il cui strato interno è di polietilene a bassa densità, mentre lo strato esterno è in polietilene tereftalato (PET). La bustina è richiudibile ed impermeabile ed è inserita in una scatola di cartone stampata insieme al foglio illustrativo. Ciascuna scatola contiene 1 o 3 anelli.

06.6 Istruzioni per l'uso e la manipolazione

Vedere paragrafo 4.2: "Posologia e modo di somministrazione". Il farmacista deve indicare sulla confezione la data di vendita. Per la confezione da 3 anelli si raccomanda di indicare questa data sull'astuccio esterno e sulle bustine. NuvaRing deve essere inserito entro 4 mesi dalla data di vendita o entro la data di scadenza nel caso questa cada prima. Dopo essere stato rimosso, NuvaRing deve essere riposto nella bustina richiudibile e smaltito insieme ai normali rifiuti domestici in modo di evitare contatti accidentali. NuvaRing non deve essere eliminato nel water.

07.0 TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

N.V. Organon

P.O. Box 20

5340 BH Oss, Olanda

08.0 NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

1 bustina contenente 1 dispositivo vaginale

AIC N. 035584010/M

3 bustine contenenti ciascuna 1 dispositivo vaginale

AIC N. 035584022/M

09.0 DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

28 Maggio 2002/Giugno 2006.

10.0 DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Febbraio 2010.