



SmPC ESTÁNDAR DE ORGANON PARA NUVARING®

FOLLETO MEDICO NUVARING®

1. NOMBRE DEL PRODUCTO MEDICINAL

NuvaRing®

2. COMPOSICIÓN CUALICUANTITATIVA

NuvaRing® contiene 11,7 mg de etonogestrel y 2,7 mg de etinilestradiol.

El anillo libera etonogestrel y etinilestradiol a razón de 0,120 mg y 0,015 mg en promedio, respectivamente, las 24 horas durante un período de 3 semanas.

Para excipientes, ver 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Anillo vaginal.

NuvaRing® es un anillo flexible, transparente, incoloro a casi incoloro, con un diámetro externo de 54 mm y un diámetro transversal de 4 mm.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Anticoncepción.

4.2 Posología y modo de administración

4.2.1 Cómo usar NuvaRing®

NuvaRing® puede ser insertado en la vagina por la misma mujer. El médico deberá informar a la mujer respecto de la forma de insertar y extraer NuvaRing®. La mujer deberá elegir la posición que le sea más cómoda para su inserción, por ejemplo, de pie con una pierna levantada, en cuclillas o recostada. Deberá comprimir el anillo NuvaRing® e insertarlo en la vagina hasta que lo sienta cómodo. La posición exacta de NuvaRing® en la vagina no es decisiva para el efecto anticonceptivo del anillo (ver Figuras 1-4).

Una vez que NuvaRing® haya sido insertado (ver 'Cómo iniciar el uso de NUVARING®') se lo deja en la vagina en forma continua durante 3 semanas. Si NuvaRing® es expulsado accidentalmente (por ejemplo, al extraer un tampón), puede ser lavado con agua fría o tibia (no caliente) y ser reinsertado de inmediato. NuvaRing® debe ser extraído después de 3 semanas de uso el mismo día de la semana en el que el anillo fue insertado. Después de un período de una semana sin usar el anillo, se inserta otro anillo (por ejemplo, si NuvaRing® se inserta un miércoles alrededor de las 22:00hrs, el anillo deberá ser

extraído también un miércoles, 3 semanas después, aproximadamente a las 22:00hrs. El miércoles siguiente se deberá insertar un nuevo anillo). NuvaRing® puede ser extraído engancharlo con el dedo índice o sujetando el anillo entre los dedos índice y medio y tirando del mismo (Figura 5). El anillo usado deberá ser colocado en el sobre (mantener fuera del alcance de los niños y mascotas) y ser desechado como se describe en el Punto 6.6. El sangrado por supresión usualmente comienza dos a tres días después de la extracción de NuvaRing® y puede no haber finalizado completamente antes de insertar el siguiente anillo.

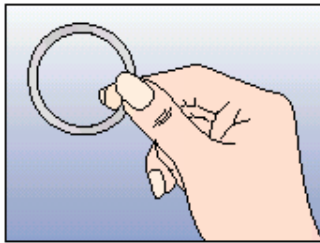


Figura 1
Retirar NuvaRing® del sobre

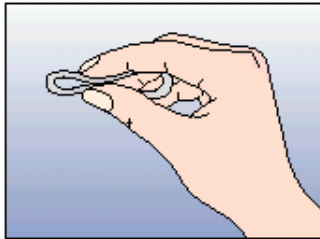


Figura 2
Comprimir el anillo

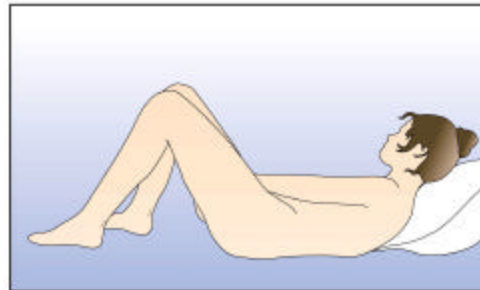
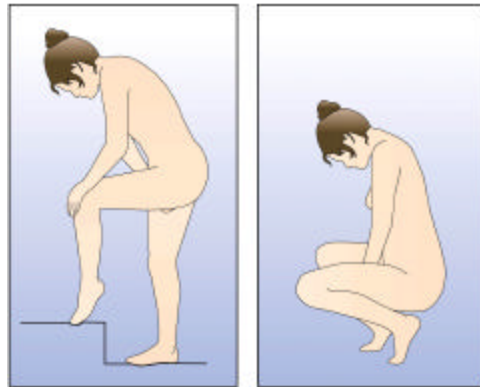


Figura 3
Elegir una posición cómoda para insertar el anillo

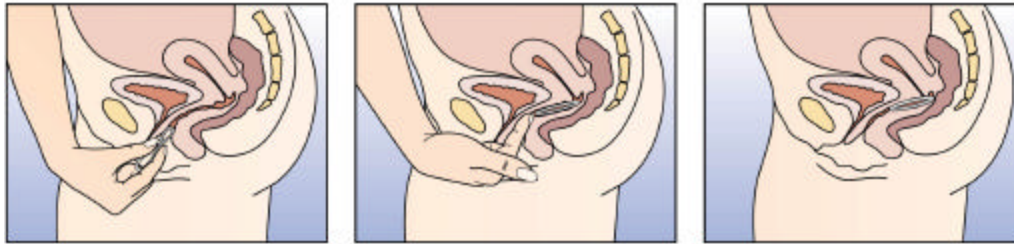


Figura 4A

Figura 4B

Figura 4C

Insertar el anillo en la vagina con una mano (Figura 4A). Si es necesario, los labios pueden ser separados con la otra mano. Empujar el anillo hacia el interior de la vagina hasta que lo sienta cómodo (Figura 4B). Dejar el anillo insertado durante 3 semanas (Figura 4C).



Figura 5:
NuvaRing® puede ser extraído engancho el anillo con el dedo índice o sujetando el anillo entre los dedos índice y medio y tirando del mismo.

4.2.2 Cómo iniciar el uso de NuvaRing®

Sin uso de anticonceptivo hormonal en el ciclo precedente

NuvaRing® debe ser insertado el primer día del ciclo natural de la mujer (es decir, el primer día de la menstruación). También se puede comenzar los días 2 al 5, pero durante el primer ciclo se recomienda el uso adicional de un método de barrera durante los primeros 7 días de uso de NuvaRing®.

Cambio desde un anticonceptivo hormonal combinado

La mujer deberá insertar NuvaRing® como máximo al día siguiente del intervalo usual sin comprimidos, sin parche o con placebo del anticonceptivo hormonal combinado anterior.

Cambio desde un método con progestágeno solo (minipíldora, implante o inyección) o desde un dispositivo intrauterino con liberación de progestágeno (DIU).

La mujer puede cambiar cualquier día si toma la minipíldora. En el caso de un implante o DIU deberá cambiar el día de su extracción y en el caso de un inyectable, el día en el que se debería aplicar la inyección siguiente. En todos estos casos, la mujer deberá utilizar un método de barrera adicional durante los primeros 7 días.

Después de un aborto en el primer trimestre

La mujer puede empezar dentro de los primeros cinco días después de un aborto del primer trimestre. En este caso, no es necesario tomar medidas anticonceptivas adicionales. Si se considera que un cambio inmediato no es aconsejable, la mujer deberá seguir las recomendaciones proporcionadas en el punto 'sin uso de anticonceptivo hormonal en el ciclo precedenté. Mientras tanto, se le deberá recomendar el uso de un método anticonceptivo alternativo.

Luego del parto o de un aborto en el segundo trimestre

En el caso de mujeres que amamantan, ver Punto 4.6.

Se deberá recomendar a las mujeres que comiencen durante la cuarta semana posterior al parto o a un aborto en el segundo trimestre. Si se empieza más tarde, se deberá recomendar a la mujer que use un método de barrera adicional durante los primeros 7 días de uso de NuvaRing®. Sin embargo, si ya ha tenido relaciones sexuales, deberá excluirse la posibilidad de embarazo o la mujer deberá esperar hasta su primer período menstrual, antes de comenzar a usar NuvaRing®.

4.2.3 Desviaciones del régimen recomendado

La eficacia anticonceptiva y el control del ciclo pueden verse comprometidos si la mujer se desvía del régimen recomendado. Para evitar la pérdida de la eficacia anticonceptiva en el caso de desviación, se puede recomendar lo siguiente:

- **Qué hacer en el caso de un intervalo prolongado sin uso del anillo**
La mujer deberá insertarse un nuevo anillo apenas lo recuerde. Además, durante los 7 días siguientes deberá utilizar un método de barrera, como por ejemplo un condón. Si ha mantenido relaciones sexuales durante el intervalo sin uso del anillo, se deberá considerar la posibilidad de un embarazo. Cuanto mayor sea el intervalo sin uso del anillo, mayor es el riesgo de embarazo.
- **Qué hacer si el anillo estuvo temporalmente fuera de la vagina**
NuvaRing® deberá permanecer en la vagina en forma continua durante un período de 3 semanas. Si el anillo es expulsado accidentalmente y queda fuera de la vagina durante **menos de 3 horas**, no disminuye la eficacia anticonceptiva. La mujer deberá volver a insertar el anillo cuanto antes, pero antes de las 3 horas.

Si NuvaRing® ha estado fuera de la vagina durante **más de 3 horas en la primera o la segunda semana de uso**, la eficacia anticonceptiva puede disminuir. La mujer deberá volver a insertar el anillo apenas lo recuerde. Se deberá utilizar un método de barrera, como por ejemplo un condón, hasta que

NuvaRing® haya permanecido en la vagina en forma continua durante 7 días. Cuanto mayor sea el tiempo que NuvaRing® haya estado fuera de la vagina y cuanto más cerca esté del intervalo sin uso del anillo, mayor es el riesgo de embarazo.

Si NuvaRing® ha estado fuera de la vagina por **más de 3 horas durante la tercera semana** del período de uso de tres semanas, la eficacia anticonceptiva puede disminuir. La mujer deberá desechar ese anillo y elegir una de las siguientes dos opciones:

1. Insertar un nuevo anillo inmediatamente

Nota: La inserción de un nuevo anillo dará inicio al siguiente período de uso de 3 semanas. La mujer puede no experimentar sangrado por supresión del ciclo anterior. Sin embargo, puede ocurrir manchado o sangrado inesperado.

2. Esperar el sangrado por supresión e insertar un nuevo anillo en un lapso no superior a 7 días después (7x24 horas) de la extracción o la expulsión del anillo anterior.

Nota: Sólo se deberá elegir esta opción si el anillo fue utilizado en forma continua durante los 7 días precedentes.

- **Qué hacer en el caso de prolongación del período de uso del anillo**

Siempre y cuando NuvaRing® haya sido utilizado **durante 4 semanas como máximo**, la eficacia anticonceptiva continúa siendo adecuada. La mujer puede mantener su intervalo de una semana sin uso del anillo y posteriormente insertarse uno nuevo. Si NuvaRing® ha estado colocado durante **más de 4 semanas**, la eficacia anticonceptiva puede disminuir y se deberá excluir la posibilidad de embarazo antes de insertar un nuevo NuvaRing®.

Si la mujer no ha cumplido con el régimen recomendado y posteriormente no se presenta sangrado por supresión en el siguiente intervalo sin uso del anillo, se deberá excluir la posibilidad de embarazo antes de insertar un nuevo NuvaRing®.

4.2.4 **Cómo cambiar el largo del ciclo o retrasar un sangrado**

Para **retrasar** un sangrado, la mujer puede insertar un nuevo anillo sin dejar un intervalo de descanso. Nuevamente, el siguiente anillo puede ser utilizado hasta 3 semanas. La mujer puede experimentar sangrado o manchado. A continuación, se reanuda el uso habitual de NuvaRing® después del intervalo usual sin uso del anillo.

Para **cambiar** su sangrado a otro día de la semana diferente al que la mujer está habituada con su esquema actual, se le puede recomendar que acorte el siguiente intervalo sin anillo cuantos días desee. Cuanto más corto sea el intervalo sin anillo, mayor será el riesgo de no tener sangrado por supresión y experimentar sangrado inesperado y manchado durante el uso del siguiente anillo.

4.3 Contraindicaciones

NuvaRing® no deberá ser utilizado en presencia de cualquiera de las condiciones que se enumeran a continuación. En el caso de aparecer por primera vez cualquiera de estas condiciones durante el uso de NuvaRing®, se lo deberá extraer de inmediato.

- Presencia o antecedentes de eventos trombóticos / tromboembólicos venosos o arteriales (por ej., trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, infarto del miocardio) o de un accidente vascular encefálico.
- Presencia o antecedentes de pródromos de una trombosis (por ej., espasmo vascular transitorio, angina de pecho).
- Hipertensión arterial severa.
- Antecedentes de migraña con síntomas neurológicos focales.
- Diabetes mellitus con compromiso vascular.
- La presencia de un factor de riesgo severo o de múltiples factores de riesgo para trombosis venosa o arterial también puede constituir una contraindicación (ver en 'Advertencias y precauciones especiales de uso').
- Pancreatitis o antecedentes de la misma si está asociada con hipertrigliceridemia severa.
- Presencia o antecedentes de enfermedad hepática severa en la medida en que los valores de la función hepática no se hayan normalizado.
- Presencia o antecedentes de tumores hepáticos (benignos o malignos).
- Conocimiento o sospecha de malignidades influenciadas por los esteroides sexuales (por ej., de los órganos genitales o las mamas).
- Sangrado vaginal sin diagnóstico aún.
- Conocimiento o sospecha de embarazo.
- Fumadoras de más de 15 cigarrillos al día, mayores de 35 años.
- Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los componentes de NuvaRing®.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de uso

4.4.1 Advertencias

Si se presentan cualquiera de las condiciones/factores de riesgo mencionados a continuación, se deberán considerar los beneficios del uso de NuvaRing® frente a los posibles riesgos para cada mujer en particular y discutirlos con la paciente antes de que decida comenzar a utilizarlo. En el caso de que se agrave, exacerbe o aparezca por primera vez cualquiera de estas condiciones o factores de riesgo, la mujer deberá consultar al médico. El médico deberá, entonces, decidir si se debe discontinuar su uso. Todos los datos que se presentan a continuación se basan en datos epidemiológicos obtenidos con anticonceptivos orales combinados (AOC). No hay datos epidemiológicos disponibles sobre la administración de hormonas por vía vaginal, pero se considera que las advertencias también son aplicables al uso de NuvaRing®.

1. Trastornos circulatorios

- Los estudios epidemiológicos han sugerido una asociación entre el uso de AOCs y un aumento del riesgo de enfermedades trombóticas y tromboembólicas arteriales y venosas como infarto del miocardio, accidente vascular encefálico, trombosis venosa profunda y embolia pulmonar. Estos eventos ocurren raramente.
- El uso de cualquier anticonceptivo oral combinado conlleva mayor riesgo de tromboembolia venosa (TEV) en comparación con el no uso. El mayor riesgo de TEV es más elevado durante el primer año de uso de un anticonceptivo oral combinado. Este riesgo aumentado es inferior al riesgo de TEV asociado con el embarazo, el cual se calcula que es de 6 casos cada 10.000 embarazos. El TEV es fatal en el 1-2% de los casos.
- Se desconoce la influencia de NuvaRing® sobre el riesgo de TEV en comparación con otros anticonceptivos hormonales combinados.
- Muy raramente se han informado casos de trombosis en otros vasos sanguíneos, por ej. venas y arterias hepáticas, mesentéricas, renales, cerebrales o retinales, en las usuarias de AOCs. No hay consenso acerca de si la aparición de estos eventos está asociada con el uso de AOCs.
- Los síntomas de eventos trombóticos/tromboembólicos venosos o arteriales o de un accidente vascular encefálico pueden incluir: dolor y/o edematización unilateral en miembros inferiores; dolor torácico severo repentino, con o sin irradiación al brazo izquierdo; dificultad respiratoria

repentina; tos de comienzo súbito; cualquier cefalea inusual, severa, prolongada; pérdida repentina de la visión en forma parcial o total; diplopia; lenguaje cercenado o afasia, vértigo, síncope con o sin epilepsia focal, debilidad o entumecimiento muy marcado que afecta repentinamente un lado o una parte del cuerpo, trastornos motores, abdomen 'agudo'.

- El riesgo de eventos trombóticos/tromboembólicos venosos o arteriales o de un accidente vascular encefálico aumenta con:
 - la edad;
 - el tabaquismo (el riesgo es mayor cuanto mayor sea el consumo de tabaco y la edad, especialmente en mujeres mayores de 35 años);
 - antecedentes familiares positivos (es decir, un hermano o progenitor que alguna vez haya tenido tromboembolia venosa o arterial a una edad relativamente joven). Si se sospecha predisposición hereditaria, la mujer deberá ser derivada a un especialista para asesoramiento antes de que ella tome una decisión sobre el uso de cualquier anticonceptivo hormonal;
 - obesidad (índice de masa corporal superior a 30 kg/m²);
 - dislipoproteinemia;
 - migraña;
 - hipertensión;
 - cardiopatía valvular;
 - fibrilación auricular;
 - inmovilización prolongada, cirugía mayor, cualquier cirugía de miembros inferiores, o trauma mayor. En estos casos, se recomienda interrumpir el uso de anticonceptivos hormonales (en el caso de cirugía electiva por lo menos con cuatro semanas de anticipación) y no reanudarlo hasta dos semanas después de recuperar la movilidad por completo.
- No existe consenso acerca del posible papel de las venas varicosas y la tromboflebitis superficial en la tromboembolia venosa.
- Debe considerarse el aumento de riesgo de tromboembolia en el puerperio (para información, ver el Punto 4.6 'Embarazo y lactancia').
- Otras condiciones médicas que han sido asociadas con eventos adversos circulatorios incluyen diabetes mellitus, lupus eritematoso sistémico, síndrome urémico hemolítico, enfermedad intestinal inflamatoria crónica (enfermedad de Cröhn o colitis ulcerosa) y enfermedad de células falciformes.
- Un aumento de la frecuencia o la severidad de la migraña durante el uso de anticonceptivos hormonales (que puede ser prodrómico de un evento

vascular encefálico) puede ser una razón para interrumpir de inmediato el uso de anticonceptivos hormonales.

- Los factores bioquímicos que pueden ser indicio de predisposición hereditaria o adquirida para trombosis venosa o arterial incluyen resistencia a la Proteína C Activada (APC), hiperhomocisteinemia, deficiencia de antitrombina-III, deficiencia de proteína C, deficiencia de proteína S, anticuerpos antifosfolípidicos (anticuerpos anticardiolipina, anticoagulante lúpico).
- Al evaluar la relación riesgo/beneficio, el médico deberá tener en cuenta que el tratamiento adecuado de una condición puede reducir el riesgo asociado de trombosis y que el riesgo asociado con el embarazo es mayor que el asociado con el uso de anticonceptivos hormonales.

2. Tumores

- El factor de riesgo más importante para cáncer de cuello de útero es la infección por HPV persistente. Algunos estudios epidemiológicos han indicado que el uso de AOCs a largo plazo puede contribuir aún más a este aumento del riesgo pero todavía existe discusión acerca del grado en el cual este hallazgo es atribuible a efectos controversiales, por ej. tamizaje cervical y conducta sexual, incluido el uso de anticonceptivos de barrera. Se desconoce la relación entre este efecto y NuvaRing®.
- Un metaanálisis de 54 estudios epidemiológicos informó que existe un ligero aumento del riesgo relativo (RR = 1,24) de diagnosticar cáncer de mama en mujeres que actualmente emplean AOCs. Este aumento del riesgo desaparece gradualmente durante el curso de los 10 años posteriores al cese del uso de AOCs. Debido a que el cáncer de mama es raro en mujeres de menos de 40 años, el aumento en el número de diagnósticos de cáncer de mama en usuarias actuales y recientes de AOCs es bajo en relación con el riesgo global de cáncer de mama. Los casos de cáncer de mama diagnosticados en usuarias de AOCs tienden a ser clínicamente menos avanzados que los diagnosticados en mujeres que nunca los utilizaron. El patrón observado de riesgo aumentado puede deberse a un diagnóstico más precoz de cáncer de mama entre las usuarias de AOCs, los efectos biológicos de los mismos o a una combinación de ambos.
- En raros casos, se han observado tumores hepáticos benignos y, aún más raramente, malignos, en usuarias de AOCs. En casos aislados, estos tumores han causado hemorragias intraabdominales con riesgo de vida. Por lo tanto, en el diagnóstico diferencial de usuarias de NuvaRing® que presentaran dolor severo en abdomen alto, hepatomegalia o signos de

hemorragia intraabdominal, se deberá considerar la existencia de un tumor hepático

3. Otras condiciones

- Las mujeres con hipertrigliceridemia, o antecedentes familiares de la misma, pueden tener mayor riesgo de pancreatitis durante el uso de anticonceptivos hormonales.
- Si bien en muchas mujeres que usan anticonceptivos hormonales se han observado pequeños aumentos de la presión arterial, rara vez estos son clínicamente relevantes. Sin embargo, si durante el uso de NuvaRing® se presenta hipertensión clínicamente significativa de manera sostenida, es prudente que el médico suspenda el uso del anillo y trate la hipertensión. Cuando se considere apropiado, se puede reanudar el uso de NuvaRing® si se logran valores normales de la presión arterial con el tratamiento antihipertensivo.
- Se ha informado la manifestación o agravamiento de las siguientes condiciones tanto durante el embarazo como durante el uso de anticonceptivos hormonales, aunque no se ha demostrado en forma concluyente una asociación con su uso: ictericia y/o prurito relacionado con colestasis; formación de cálculos biliares; porfiria; lupus eritematoso sistémico; síndrome urémico hemolítico; corea de Sydenham; herpes gestacional; pérdida de la audición por otoparesclerosis.
- Las alteraciones agudas o crónicas de la función hepática pueden requerir la interrupción del uso de NuvaRing® hasta que los marcadores de la función hepática se normalicen. La recurrencia de ictericia colestásica y/o prurito relacionado con colestasis, que aparecieron por primera vez durante el embarazo o coincidieron con el uso previo de esteroides sexuales requiere la discontinuación del anillo.
- Si bien los estrógenos y los progestágenos pueden tener un efecto sobre la resistencia periférica a la insulina y la tolerancia a la glucosa, no se ha demostrado la necesidad de alterar el régimen terapéutico en pacientes con diabetes que utilizan anticonceptivos hormonales en dosis bajas (que contienen < 0,050 mg de etinilestradiol). Sin embargo, las mujeres con diabetes que usan NuvaRing® deberán ser monitoreadas con cuidado, especialmente durante los primeros meses de uso.
- La enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa han estado asociadas con el uso de anticonceptivos hormonales.

- Ocasionalmente, puede presentarse cloasma, en especial en mujeres con antecedentes de cloasma gravídico. Las mujeres con tendencia al cloasma deberán evitar la exposición al sol o a los rayos ultravioleta durante el uso de NuvaRing®.
- Si una mujer padece cualquiera de las siguientes condiciones no podrá insertarse NuvaRing® en forma correcta o podrá de hecho perder el anillo: prolapso uterino, cistocele y/o rectocele, constipación severa o crónica.
- Durante el uso de NuvaRing®, las mujeres ocasionalmente pueden experimentar vaginitis. No existen indicios de que la eficacia de NuvaRing® se vea afectada por el tratamiento de la vaginitis, ni que el uso de NuvaRing® afecte el tratamiento de la vaginitis.
- No se ha evaluado la seguridad y eficacia de NuvaRing en pacientes con insuficiencia renal o hepática

4.4.2 Examen médico/consulta médica

Antes de iniciar o reinstaurar el uso de NuvaRing® se deberá confeccionar una historia clínica completa (incluidos los antecedentes médicos familiares) y se deberá excluir la posibilidad de embarazo. La presión arterial y el examen físico deberán estar orientados por las contraindicaciones (Punto 4.3) y las advertencias (Punto 4.4.1). Se deberá recomendar a la mujer que lea cuidadosamente el prospecto y que siga las recomendaciones proporcionadas. La frecuencia y la naturaleza de estas evaluaciones deberán basarse en la práctica clínica establecida y adaptarse a cada mujer.

Se deberá informar a las mujeres que NuvaRing® no protege contra las infecciones por HIV (SIDA) y otras enfermedades de transmisión sexual.

4.4.3 Disminución de la eficacia

La eficacia de NuvaRing® puede disminuir en el caso de incumplimiento (Punto 4.2.3), o medicación concomitante (Punto 4.5.1).

4.4.4 Disminución del control de los ciclos

Durante el uso de NuvaRing® puede producirse sangrado irregular (manchado o sangrado inesperado). Si se producen irregularidades del sangrado después de ciclos previamente regulares durante el uso de NuvaRing® de acuerdo con el régimen recomendado, entonces se deberán considerar causas no hormonales, y se indica aplicar medidas diagnósticas adecuadas para excluir una malignidad o embarazo. Estas pueden incluir legrado.

Durante el período sin anillo, puede no presentarse sangrado por supresión en algunas mujeres. Si NuvaRing® ha sido utilizado de acuerdo con las instrucciones descritas en el Punto 4.2, es improbable que la mujer quede embarazada. Sin embargo, si NuvaRing® no ha sido utilizado siguiendo estas instrucciones antes de la primera falta de sangrado por supresión o si se han producido dos faltas, se debe excluir la posibilidad de embarazo antes de continuar con el uso de NuvaRing®.

4.4.5 Exposición masculina a etinilestradiol y etonogestrel

No se han estudiado el grado y el posible papel farmacológico de la exposición de las parejas sexuales masculinas al etinilestradiol y al etonogestrel a través de la absorción penénea.

4.4.6 Rotura del anillo

Raramente se ha informado rotura de NuvaRing® durante el uso. Debido a que el núcleo de NuvaRing® es sólido, su contenido se mantendrá intacto y la liberación de hormonas no se verá significativamente afectada. En el caso de rotura del anillo, es probable que el mismo sea expulsado (ver 'Qué hacer si el anillo estuvo temporalmente fuera de la vagina'). En el caso de rotura de NuvaRing®, la mujer deberá desechar el anillo y reemplazarlo con uno nuevo.

4.5 Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción

4.5.1 Interacciones

Las interacciones entre anticonceptivos hormonales y otros productos medicinales pueden dar lugar a hemorragia inesperada y/o falla anticonceptiva. Se han comunicado las siguientes interacciones en la literatura.

Metabolismo hepático: pueden producirse interacciones con productos medicinales que inducen enzimas microsomales, lo cual puede dar como resultado un aumento del clearance de las hormonas sexuales (por ej. fenitoína, fenobarbital, primidona, carbamazepina, rifampicina, y posiblemente también oxcarbazepina, topiramato, felbamato, ritonavir, griseofulvina y productos que contienen hierba de San Juan).

Fármacos como ácido ascórbico, paracetamol, inhibidores de CYP3A4, tales como itraconazol o ketaconazol pueden incrementar los niveles plasmáticos de etinilestradiol.

Las mujeres en tratamiento con algunos de estos fármacos deberán utilizar temporalmente un método de barrera además de NuvaRing® o elegir otro método anticonceptivo. Con fármacos inductores de enzimas microsomales, se deberá utilizar un método de barrera durante el tiempo de administración de la droga concomitante y durante 28 días después de su discontinuación.

Si la administración concomitante del fármaco se extiende más allá de las 3 semanas de un ciclo con anillo, se debe insertar el siguiente anillo de inmediato sin dejar el período habitual sin uso del anillo.

También se han informado fallas del anticonceptivo con el uso de antibióticos como las penicilinas y las tetraciclinas. Aún no se ha elucidado el mecanismo de este efecto. En un estudio de interacción farmacocinética, la administración oral de amoxicilina (875 mg, dos veces al día) o doxiciclina (200 mg el día 1, seguidos por 100 mg diarios) durante 10 días con el uso de NuvaRing®, no afectó significativamente la farmacocinética del etonogestrel ni del EE. Las mujeres que reciben tratamiento con antibióticos (excepto amoxicilina y doxiciclina) deberán utilizar el método de barrera hasta 7 días después de la discontinuación. Si la administración concomitante del fármaco se extiende más allá de las 3 semanas de un ciclo con anillo, se debe insertar el siguiente anillo de inmediato sin dejar el período habitual sin uso del anillo.

Sobre la base de los datos farmacocinéticos, es improbable que la administración vaginal de antimicóticos y espermicidas afecte la eficacia anticonceptiva y la seguridad de NuvaRing®.

Los anticonceptivos hormonales pueden interferir con el metabolismo de otras drogas. Por consiguiente, las concentraciones plasmáticas y tisulares pueden ser afectadas (por ej., la ciclosporina, prednisolona, teofilina).

Se deberá consultar la información para prescribir de las medicaciones concomitantes para identificar posibles interacciones.

4.5.2 Pruebas de laboratorio

El uso de esteroides anticonceptivos puede incidir en los resultados de determinadas pruebas de laboratorio, incluyendo los parámetros bioquímicos de las funciones hepática, tiroidea, suprarrenal y renal, los niveles plasmáticos de proteínas transportadoras (por ej. globulina transportadora de corticoesteroides y globulina transportadora de hormonas sexuales), fracciones lipídicas / lipoproteicas, variables del metabolismo de los carbohidratos y variables de la coagulación y fibrinólisis. En general, los cambios permanecen dentro del rango de valores de laboratorio normales.

4.5.3 Interacción con tampones

Los datos farmacocinéticos demuestran que el uso de tampones no afecta la absorción sistémica de las hormonas liberadas por NuvaRing®. En raras ocasiones NuvaRing® podría ser expulsado al retirar un tampón (ver recomendación '*Qué hacer si el anillo estuvo temporalmente fuera de la vagina*').

4.6 Embarazo y lactancia

NuvaRing® no está indicado durante el embarazo. En el caso de que produzca un embarazo con NuvaRing® in situ, se deberá extraer el anillo. Sin embargo, estudios epidemiológicos extensos no revelaron un aumento del riesgo de defectos de nacimiento en los hijos de mujeres que usaban AOCs antes del embarazo, ni de efecto teratogénico cuando los AOCs fueron utilizados en forma inadvertida durante los primeros meses del embarazo. Si bien esto probablemente se aplica a todos los AOCs, no resulta claro si también es el caso de NuvaRing®.

Debido a que se administra por vía intravaginal, es probable que las concentraciones intrauterinas de los esteroides anticonceptivos de NuvaRing® sean más elevadas que en las usuarias de AOCs. Por lo tanto, no se puede excluir un efecto sobre el feto. No se ha informado experiencia clínica sobre los resultados de embarazos expuestos a NuvaRing®.

Los estrógenos pueden influir en la lactancia debido a que estos pueden reducir la cantidad de leche materna y modificar su composición. Por consiguiente, en general no se deberá recomendar el uso de NuvaRing® hasta finalizar el período de lactancia materna. Pueden excretarse en la leche materna pequeñas cantidades de los esteroides anticonceptivos y/o sus metabolitos; sin embargo, no se ha demostrado que ello afecte de manera adversa la salud del lactante.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y operar maquinaria

No se observaron efectos.

4.8 Efectos no deseados

Los efectos no deseados más serios asociados con el uso de anticonceptivos hormonales se listan en el Punto 4.4.1.

En la tabla siguiente se listan otros efectos colaterales que han sido informados en usuarias de NuvaRing® pero para los cuales no se ha confirmado ni refutado la asociación. Para describir un determinado evento adverso se lista el término más apropiado del MedDRA (versión 6.1). Los sinónimos o las condiciones relacionadas no están listados pero también deberán tenerse en cuenta.

Clasificación por sistema / órgano	Comunes ≥ 1/100	Poco comunes <1/100, ≥ 1/1000
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal, náuseas	Diarrea, vómitos, distensión abdominal
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración		Fatiga
Infecciones e infestaciones	Vaginitis	
Lesión, intoxicación y complicaciones por el procedimiento	Expulsión del dispositivo, molestia causada por el dispositivo médico	
Investigaciones	Aumento de peso	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo		Dolor de espalda
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea, migraña	Mareos
Trastornos psiquiátricos	Depresión, labilidad afectiva, libido disminuida	Ansiedad
Trastornos renales y urinarios		Cistitis, infección de las vías urinarias

Trastornos del sistema reproductor y las mamas	Dolor pélvico, dolor de mamas, sensación de un cuerpo extraño en la vagina, dismenorrea, secreción vaginal, molestia vulvovaginal	Cervicitis, fibroadenoma de mama
Trastornos del tejido cutáneo y subcutáneo	Acné	Prurito genital, rash

4.9 Sobredosis

No se han informado efectos nocivos serios luego de una sobredosis de anticonceptivos hormonales. Los síntomas que pueden presentarse en este caso son: náuseas, vómitos y, en jovencitas, sangrado vaginal leve. No existen antidotos y el tratamiento deberá ser sintomático.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico (ATC): G02BB01 Anillo vaginal con progestágeno y estrógeno.

NuvaRing® contiene etonogestrel y etinilestradiol. El etonogestrel es un progestágeno derivado de la 19-nortestosterona y se une con gran afinidad a los receptores de la progesterona en los órganos blanco. El etinilestradiol es un estrógeno muy utilizado en productos anticonceptivos. El efecto anticonceptivo de NuvaRing® se basa en varios mecanismos, de los cuales el más importante es la inhibición de la ovulación.

EFICACIA

Se realizaron estudios clínicos en mujeres entre 18 y 40 años de edad. Durante estas investigaciones clínicas realizadas simultáneamente en Europa y en los EE.UU. de América, se produjeron 10 embarazos como resultado de fracaso del método durante una exposición total de más de 17.000 ciclos. Esto representa un Índice de Pearl de 0,765 (IC 0,367-1,407).

Los AOCs administrados por vía oral tienen, además de la protección contra el embarazo, varias propiedades positivas que, junto con las propiedades negativas (ver Advertencias, Efectos no deseados), pueden resultar útiles para decidir el método anticonceptivo. El ciclo es más regular y con frecuencia el sangrado cíclico es menos doloroso y el sangrado es más leve. Esto último puede reducir la aparición de deficiencia de hierro. Además,

existe evidencia de reducción del riesgo de cáncer de endometrio y cáncer de ovario. Asimismo, se ha demostrado que los AOCs de mayor concentración (0,05 mg de EE) reducen la incidencia de quistes de ovario, enfermedad inflamatoria pélvica, enfermedad benigna de la mama y embarazo ectópico. Se requiere confirmación acerca de si estos beneficios también se aplican a los anticonceptivos hormonales de menor concentración.

PATRÓN DE SANGRADO

Se compararon las características del sangrado de NuvaRing® con las de un AOC que contiene 30 µg de EE/150 µg de LNG en más de 1.000 mujeres durante un año. Los resultados de este estudio demuestran que la incidencia de sangrado limitado exclusivamente al período sin uso de hormonas fue significativamente mejor en las usuarias de NuvaRing®. Además, la incidencia de manchado o sangrado inesperado fue significativamente más baja en las usuarias de NuvaRing® que en las usuarias de AOC.

EFFECTOS SOBRE LA DENSIDAD MINERAL ÓSEA

Se evaluaron los efectos de NuvaRing® (n=76) sobre la densidad mineral ósea (DMO) en comparación con un dispositivo intrauterino (DIU) no hormonal (n=31) en mujeres durante un período de dos años. No se observaron efectos adversos sobre la masa ósea.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Etonogestrel

ABSORCIÓN

El etonogestrel que libera NuvaRing® se absorbe rápidamente por la mucosa vaginal. Aproximadamente 1 semana después de la inserción, se alcanzan concentraciones séricas máximas de etonogestrel de alrededor de 1.700 pg/mL. Las concentraciones séricas presentan pequeñas fluctuaciones y disminuyen lentamente hasta alrededor de 1.400 pg/mL al cabo de 3 semanas. La biodisponibilidad absoluta es de alrededor del 100%, la cual es más elevada que luego de la administración por vía oral.

DISTRIBUCIÓN

El etonogestrel se une a la albúmina sérica y a la globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG). El volumen de distribución aparente de etonogestrel es de 2,3 L/kg.

METABOLISMO

El etonogestrel se metaboliza por las vías conocidas del metabolismo de

esteroides. El clearance aparente del suero es de alrededor de 3,5 L/h. No se observó interacción directa con la administración concomitante de etinilestradiol.

ELIMINACIÓN

Los niveles séricos de etonogestrel disminuyen en dos fases. La fase de eliminación terminal se caracteriza por una vida media de aproximadamente 29 horas. El etonogestrel y sus metabolitos se excretan en una relación orina/bilis de alrededor de 1,7:1. La vida media de excreción de metabolitos es de alrededor de 6 días.

Etinilestradiol

ABSORCIÓN

El etinilestradiol que libera NuvaRing® se absorbe rápidamente por la mucosa vaginal. Aproximadamente 3 días después de la inserción, se alcanzan concentraciones séricas máximas de alrededor de 35 pg/mL y disminuyen a 18 pg/mL después de 3 semanas. La biodisponibilidad absoluta es aproximadamente del 56%, la cual es comparable a la administración oral de etinilestradiol.

DISTRIBUCIÓN

El etinilestradiol se une en gran medida pero inespecíficamente a la albúmina sérica. Se determinó un volumen de distribución aparente de alrededor de 15 L/kg.

METABOLISMO

El etinilestradiol se metaboliza principalmente por hidroxilación aromática, pero se forma una gran variedad de metabolitos hidroxilados y metilados. Estos están presentes como metabolitos libres y como conjugados glucurónidos y sulfato. El clearance aparente es de alrededor de 35 L/h.

ELIMINACIÓN

Los niveles séricos del etinilestradiol disminuyen en 2 fases. La fase de eliminación terminal se caracteriza por una gran variación individual en la vida media, lo cual da como resultado una mediana de vida media de aproximadamente 34 horas. La droga no se excreta sin cambios; los metabolitos del etinilestradiol se excretan en una relación orina: bilis de 1,3:1. La vida media de la excreción de metabolitos es de alrededor de 1,5 días.

5.3 Datos de seguridad preclínicos

Los datos preclínicos con etonogestrel y etinilestradiol no revelaron un peligro especial para los seres humanos de acuerdo con los estudios convencionales de

farmacología de seguridad, toxicidad de dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico y toxicidad reproductiva que no fueron los ya conocidos para los humanos. Sin embargo, se deberá tener en mente que los esteroides sexuales pueden promover el crecimiento de ciertos tejidos y tumores hormonodependientes.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Listado de excipientes

Copolímero de acetato de vinil etileno, 28% de acetato de vinilo;
Copolímero de acetato de vinil etileno, 9% de acetato de vinilo;
Estearato de magnesio.

6.2 Incompatibilidades

No aplicable.

6.3 Período de estabilidad

El período de estabilidad de NuvaRing® es de 40 meses, si se lo almacena de acuerdo con las instrucciones del Punto 6.4.

6.4 Precauciones especiales de almacenamiento

Antes de la dispensación:

3 años, almacenar entre 2 °C a 8 °C.

Al momento de la dispensación:

El farmacéutico o la usuaria coloca la fecha de dispensación en la caja. El producto no deberá ser insertado después de 4 meses desde la fecha de dispensación o después de la fecha de vencimiento, cualquiera que ocurra primero.

Después de la dispensación:

4 meses, almacenar entre 2°C a 30 °C.

Conservar en el envase original.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Sobre que contiene un NuvaRing®. El sobre está hecho de papel de aluminio con una capa interior de polietileno de baja densidad y una capa exterior de poliéster.

El sobre es resellable y a prueba de agua. El sobre está envasado junto con el prospecto en una caja de cartón impreso. Cada caja contiene 1 ó 3 anillos.

6.6 Instrucciones de uso y manipulación, y eliminación

Ver el Punto 4.2: 'Posología y modo de administración'. La persona a cargo de la dispensación debe indicar la fecha de venta en el envase. Para la presentación de 3 anillos se recomienda indicar esta fecha en la caja así como también en el sobre. NuvaRing® no deberá ser insertado después de transcurridos 4 meses desde la fecha de venta o si se ha cumplido la fecha de vencimiento, lo que ocurra primero. Después de su extracción, NuvaRing® deberá ser colocado nuevamente en el sobre resellable. NuvaRing® deberá ser eliminado en el cesto de basura común para evitar el contacto accidental. NuvaRing® no deberá ser arrojado al inodoro.

7. FECHA DE REVISIÓN DEL TEXTO

Septiembre de 2004