



NuvaRing® vaginales Freisetzungssystem

1. Bezeichnung des Arzneimittels

NuvaRing®
vaginales Freisetzungssystem

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Ein NuvaRing enthält 11,7 mg Etonogestrel und 2,7 mg Ethinylestradiol.

NuvaRing setzt über einen Zeitraum von 3 Wochen über 24 Stunden im Durchschnitt 0,120 mg Etonogestrel und 0,015 mg Ethinylestradiol frei.

Hilfsstoffe siehe 6.1

3. Darreichungsform

vaginales Freisetzungssystem

NuvaRing ist biegsam, durchsichtig, farblos bis beinahe farblos mit einem Außendurchmesser von 54 mm und einem Querschnittsdurchmesser von 4 mm.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Kontrazeption.

NuvaRing ist für Frauen im gebärfähigen Alter bestimmt. Die Verträglichkeit und Wirksamkeit wurden an Frauen im Alter zwischen 18 und 40 Jahren nachgewiesen.

4.2 Dosierung,

Art und Dauer der Anwendung

Anwendung von NuvaRing

NuvaRing kann von der Anwenderin selbst in die Vagina eingelegt werden. Der Arzt soll die Anwenderin in der Applikation und Entfernung von NuvaRing unterweisen. Zum Einlegen soll die Anwenderin eine möglichst bequeme Haltung wählen, z. B. stehend mit einem Bein erhöht, hockend oder liegend. NuvaRing muss zusammengedrückt und in die Vagina eingeschoben werden, bis er sich angenehm eingepasst anfühlt. Die genaue Position von NuvaRing in der Vagina ist nicht entscheidend für die kontrazeptive Wirkung (des Rings) (siehe Abbildungen 1–4).

Nachdem NuvaRing eingelegt wurde (siehe „Beginn der Anwendung von NuvaRing“), verbleibt er ohne Unterbrechung für 3 Wochen in der Vagina. Falls NuvaRing versehentlich ausgestoßen wird (z. B. bei der Entfernung eines Tampons), kann er mit kühlem bis lauwarmem (nicht heißem) Wasser abgespült werden und soll unverzüglich wieder eingelegt werden. NuvaRing muss nach 3 Wochen der Anwendung am gleichen Wochentag wie bei der Applikation entfernt werden. Nach einem NuvaRing-freien Intervall von einer Woche wird ein neuer NuvaRing eingelegt (z. B.: Wenn NuvaRing an einem Mittwoch um 22 Uhr eingelegt wird, sollte er auch am Mittwoch 3 Wochen später ungefähr um 22 Uhr entfernt werden. Am darauf folgenden nächsten Mittwoch sollte ein neuer NuvaRing eingelegt werden). NuvaRing kann durch Einhaken des Zeigefingers oder Fassen des NuvaRing mit dem Zeige- und Mittelfinger sowie Herausziehen entfernt werden (Abbildung 5).

Der gebrauchte NuvaRing sollte in den Beutel gelegt (für Kinder und Haustiere unzugänglich aufbewahren) und — wie in Abschnitt 6.6 beschrieben — entsorgt werden.

Die Entzugsblutung beginnt normalerweise 2 bis 3 Tage nach der Entfernung von NuvaRing und kann noch nicht vollständig beendet sein, wenn die Applikation des nächsten NuvaRing fällig ist.

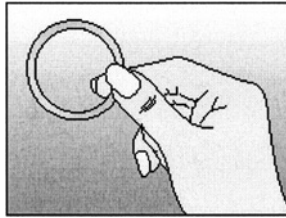


Abbildung 1
Nehmen Sie NuvaRing aus dem Beutel

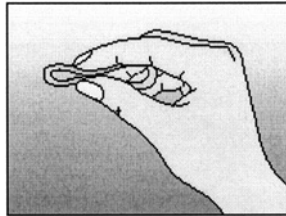


Abbildung 2
Drücken Sie NuvaRing zusammen

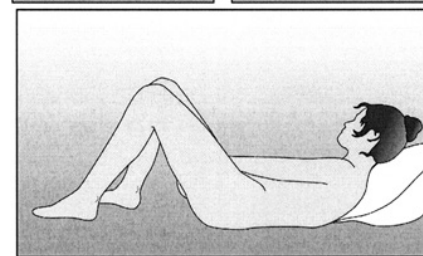
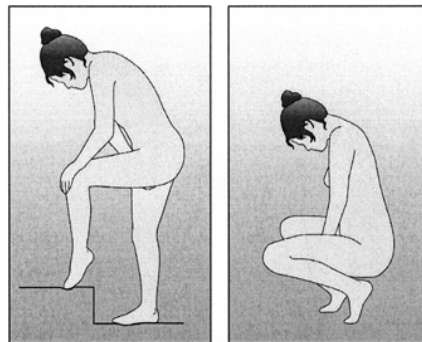


Abbildung 3
Nehmen Sie für die Applikation von NuvaRing eine bequeme Haltung ein

Führen Sie NuvaRing mit einer Hand in die Scheide ein (Abbildung 4A); falls notwendig, können die Schamlippen mit der anderen Hand gespreizt werden. Schieben Sie NuvaRing in die Scheide, bis er sich angenehm eingepasst anfühlt (Abbildung 4B). Lassen Sie NuvaRing für 3 Wochen in dieser Position (Abbildung 4C).

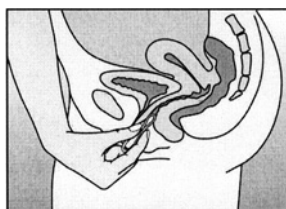


Abbildung 4A

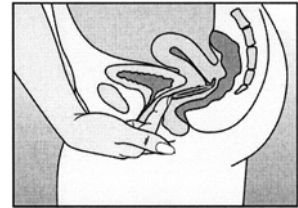


Abbildung 4B



Abbildung 4C

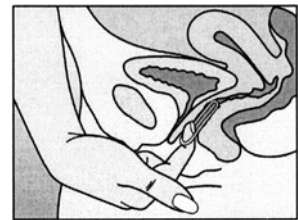


Abbildung 5
NuvaRing kann durch Einhaken des Zeigefingers oder Fassen mit dem Zeige- und Mittelfinger aus der Vagina entfernt werden.

Beginn der Anwendung von NuvaRing

Während des letzten Zyklus wurden keine hormonellen Kontrazeptiva angewendet

NuvaRing muss am 1. Tag des normalen weiblichen Zyklus (d. h. am 1. Tag der Monatsblutung) eingelegt werden. Es kann auch an den Tagen 2–5 mit der Anwendung begonnen werden, allerdings sollte in diesem 1. Zyklus während der ersten 7 Tage zusätzlich zu NuvaRing ein mechanisches Verhütungsmittel angewendet werden.

Umstellung von einem kombinierten hormonellen Kontrazeptivum

NuvaRing sollte spätestens am Tag nach dem üblichen Einnahme-freien, Pflaster-freien bzw. Placebo-Intervall des vorhergehenden kombinierten hormonellen Kontrazeptivums eingelegt werden.

Umstellung von einem Gestagenmonopräparat, z. B. reine Gestagenpille/Minipille, Implantat oder Injektion

Die Umstellung von der reinen Gestagenpille/Minipille kann an jedem beliebigen Tag erfolgen, von einem Implantat am Tag der Entfernung und von einem Injektionspräparat zum Zeitpunkt, an dem die nächste Injektion fällig wäre. In all diesen Fällen ist während der ersten 7 Tage zusätzlich ein mechanisches Verhütungsmittel anzuwenden.

Nach einem Abort im 1. Trimenon

NuvaRing kann sofort eingelegt werden. Zusätzliche Verhütungsmaßnahmen sind in diesem Fall nicht erforderlich. Wenn eine sofortige Applikation nicht gewünscht ist, sollten die Anweisungen unter „Während des letzten Zyklus wurden keine hormonellen Kontrazeptiva angewendet“ beachtet werden. In der Zwischenzeit sollte eine andere Verhütungsmethode angewendet werden.

Nach einer Geburt oder einem Abort im 2. Trimenon

Hinweise für stillende Frauen siehe 4.6. Mit der Anwendung von NuvaRing sollte in der 4. Woche nach einer Geburt oder einem Abort im 2. Trimenon begonnen werden. Bei einem späteren Beginn ist an den ersten 7 Tagen der Anwendung von NuvaRing zusätzlich ein mechanisches Verhütungsmittel anzuwenden. Hat jedoch in der Zwischenzeit bereits Geschlechtsverkehr stattgefunden, ist vor Beginn der Anwendung von NuvaRing eine Schwangerschaft auszuschließen oder die erste Monatsblutung abzuwarten.

Abweichungen von der Anwendungsvorschrift

Der kontrazeptive Schutz und die Zykluskontrolle können eingeschränkt sein, wenn von der Anwendungsvorschrift abgewichen wird. Um den Verlust des kontrazeptiven Schutzes nach einer Abweichung zu vermeiden, sollten folgende Hinweise beachtet werden:

● Was ist zu tun bei einem verlängerten NuvaRing-freien Intervall?

Sobald die vergessene Applikation bemerkt wird, sollte ein neuer NuvaRing eingelegt werden. Während der nächsten 7 Tage ist zusätzlich ein mechanisches Verhütungsmittel, z. B. ein Kondom, anzuwenden. Hat während des NuvaRing-freien Intervalls Geschlechtsverkehr stattgefunden, muss die Möglichkeit einer Schwangerschaft in Betracht gezogen werden. Je länger das NuvaRing-freie Intervall ist, desto höher ist das Risiko einer Schwangerschaft.

● Was ist zu tun, wenn NuvaRing zeitweise außerhalb der Vagina war?

NuvaRing sollte ohne Unterbrechung über 3 Wochen in der Vagina bleiben. Wenn NuvaRing versehentlich aus der Vagina ausgestoßen wurde und **weniger als 3 Stunden** außerhalb der Vagina war, ist der kontrazeptive Schutz nicht beeinträchtigt. NuvaRing sollte so bald als möglich wieder eingelegt werden, jedoch spätestens vor Ablauf der 3 Stunden.

Wenn NuvaRing während der ersten oder zweiten Anwendungswoche für **mehr als 3 Stunden** außerhalb der Vagina war, kann der kontrazeptive Schutz beeinträchtigt sein. Sobald die Frau es bemerkt, sollte NuvaRing wieder eingelegt werden. Eine mechanische Verhütungsmethode, wie z. B. ein Kondom, ist anzuwenden, bis NuvaRing ohne Unterbrechung für 7 Tage in der Vagina eingelegt ist. Je länger NuvaRing sich außerhalb der Vagina befunden hat und je näher das planmäßige NuvaRing-freie Intervall liegt, desto größer ist das Risiko für eine Schwangerschaft.

Wenn NuvaRing während der dritten Woche der dreiwöchigen Anwendungsdauer mehr als 3 Stunden außerhalb der Vagina war, kann die kontrazeptive Wirksamkeit eingeschränkt sein. Die Frau soll diesen NuvaRing entsorgen und eine der beiden nachfolgenden Möglichkeiten wählen:

- 1.) Sofortige Einlage eines neuen NuvaRing
Hinweis: Mit Einlage eines neuen NuvaRing beginnt die nächste dreiwöchige Anwendungsdauer. Es kann sein, dass die Abbruchblutung ausbleibt. Es können jedoch Schmier- oder Durchbruchblutungen auftreten.

- 2.) Abwarten der Abbruchblutung und Einlage eines neuen NuvaRing nicht später als 7 Tage (7 × 24 Stunden) nachdem NuvaRing entfernt oder ausgestoßen wurde.
Hinweis: Von dieser Möglichkeit soll nur dann Gebrauch gemacht werden, wenn NuvaRing in den vorausgegangenen 7 Tagen ununterbrochen angewendet worden war.

● Was ist zu tun bei zu langer Anwendung von NuvaRing?

Wenn NuvaRing nicht länger als **maximal 4 Wochen** angewendet wurde, ist der kontrazeptive Schutz weiterhin gegeben. Das 1-wöchige NuvaRing-freie Intervall kann beibehalten und anschließend ein neuer NuvaRing eingelegt werden. Wenn NuvaRing länger als 4 Wochen angewendet wurde, kann der kontrazeptive Schutz beeinträchtigt sein, und es sollte eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden, bevor ein neuer NuvaRing eingelegt wird.

Sollte es nach einer Abweichung von der Anwendungsvorschrift im nächsten NuvaRing-freien Intervall zu keiner Entzugsblutung kommen, muss eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden, bevor ein neuer NuvaRing eingelegt wird.

Verschiebung oder Verzögerung der Menstruation

Um die Menstruation zu **verzögern**, kann ohne NuvaRing-freies Intervall gleich ein neuer NuvaRing eingelegt werden. Dieser nächste NuvaRing kann wiederum bis zu 3 Wochen angewendet werden. Während dieser Zeit kann es zu Schmier- oder Durchbruchblutungen kommen. Die normale Anwendung von NuvaRing wird dann nach dem üblichen einwöchigen NuvaRing-freien Intervall fortgesetzt.

Die Periode kann auf einen anderen Wochentag als den mit dem bisherigen Anwendungsschema üblichen **verschoben** werden, indem das nächste NuvaRing-freie Intervall um beliebig viele Tage verkürzt wird. Je kürzer das NuvaRing-freie Intervall ist, desto unwahrscheinlicher kommt es zu einer Abbruchblutung bzw. desto häufiger treten während der Anwendung des nächsten NuvaRing Schmier- und Durchbruchblutungen auf.

4.3 Gegenanzeigen

NuvaRing darf nicht angewendet werden, wenn einer der folgenden Umstände vorliegt. Tritt einer dieser Umstände während der Anwendung von NuvaRing zum ersten Mal auf, muss NuvaRing sofort entfernt werden.

- Bestehende oder vorausgegangene venöse Thrombosen mit oder ohne Lungenembolie
- Bestehende oder vorausgegangene arterielle Thrombosen (z. B. Apoplexie, Myokardinfarkt) oder Prodrome einer Thrombose (z. B. Angina pectoris oder transitorische ischämische Attacken)
- Bekannte Prädisposition für venöse und arterielle Thrombosen mit oder ohne erbliche Einflüsse, wie zum Beispiel aktivierte Protein-C-(APC)-Resistenz, Mangel an Antithrombin-III, Protein-C-Mangel, Protein-S-Mangel, Hyperhomocysteinämie

und Anti-Phospholipid-Antikörper (Anti-Cardiolipin-Antikörper, LE-Antikörper)

- Diabetes mellitus mit Gefäßveränderungen
- Das Vorliegen eines schweren Risikofaktors oder mehrerer Risikofaktoren für eine venöse oder arterielle Thrombose kann ebenfalls eine Kontraindikation darstellen (siehe „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“)
- Bestehende oder vorausgegangene schwere Lebererkrankung, solange abnorme Leberfunktionsparameter bestehen
- Bestehende oder vorausgegangene benigne oder maligne Lebertumoren
- Bestehende oder vermutete maligne Erkrankungen des Genitale oder der Mammae, wenn diese sexualhormonabhängig sind
- Nicht abgeklärte vaginale Blutungen
- Überempfindlichkeit gegen einen der Wirkstoffe oder Hilfsstoffe von NuvaRing

4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Warnhinweise

Wenn eine der folgenden Erkrankungen/Risikofaktoren vorliegt, sollte gemeinsam mit der potenziellen Anwenderin vor Verordnung von NuvaRing eine sorgfältige, individuelle Nutzen-Risiko-Bewertung erfolgen. Tritt während der Anwendung eine der genannten Erkrankungen bzw. einer der Risikofaktoren erstmals auf oder verstärken bzw. verschlechtern sich bestehende Erkrankungen/Risikofaktoren, muss sich die Anwenderin an ihren Arzt wenden. Er wird entscheiden, ob die Anwendung des Präparates abgebrochen werden muss. Die folgenden Daten basieren auf epidemiologischen Daten, die mit kombinierten oralen Kontrazeptiva (KOK) erhoben wurden. Für die vaginale Anwendung von Hormonen liegen keine epidemiologischen Daten vor; es kann jedoch davon ausgegangen werden, dass die Warnhinweise auch auf die Anwendung von NuvaRing zutreffen.

1. Herz-Kreislauf-Erkrankungen

- Die Anwendung von hormonellen Kontrazeptiva wurde in Zusammenhang mit dem Auftreten venöser Thrombosen (tiefe Beinvenenthrombose und Lungenembolie) und arterieller Thrombosen gebracht sowie mit deren begleitenden Komplikationen, manchmal mit tödlichem Ausgang.
- Die Anwendung jedes kombinierten oralen Kontrazeptivums (KOK) ist im Vergleich zur Nichtanwendung mit einem erhöhten Risiko einer venösen Thromboembolie (VTE) verbunden. Dieses erhöhte Risiko ist jedoch niedriger als das VTE-Risiko bei einer Schwangerschaft, das auf 60 pro 100.000 Schwangerschafts-Frauenjahre geschätzt wird. In 1 %–2 % der Fälle verläuft die VTE tödlich. Es ist nicht bekannt, wie NuvaRing im Vergleich zu anderen KOK das VTE-Risiko beeinflusst.
- Äußerst selten wurde unter kombinierten oralen Kontrazeptiva auch über Thrombosen in anderen Blutgefäßen, z. B. in Leber-, Mesenterial-, Nieren-, Zerebral- oder



NuvaRing® vaginales Freisetzungssystem

Netzhautvenen bzw. -arterien, berichtet. Ob deren Auftreten in Zusammenhang mit der Einnahme von kombinierten oralen Kontrazeptiva steht, konnte bislang nicht eindeutig geklärt werden.

- Zu den möglichen Symptomen einer venösen und/oder arteriellen Thrombose gehören u. a.: Unilaterale Beinschmerzen und/oder -schwellungen; plötzlich auftretende heftige Schmerzen im Brustkorb mit oder ohne Ausstrahlen in den linken Arm; unvermittelt auftretende Atemnot; plötzlich auftretender Husten; ungewöhnliche, starke und persistierende Kopfschmerzen; plötzlicher partieller oder vollständiger Verlust des Sehvermögens; Diplopie; undeutliche Sprache oder Aphasie; Vertigo; Kollaps mit oder ohne fokalem Anfall; plötzlich in einer Körperhälfte bzw. in einem Körperteil auftretendes Schwächegefühl oder starke Gefühllosigkeit; motorische Störungen; akutes Abdomen.
- Das Risiko für venöse Thromboembolien steigt
 - mit zunehmendem Alter
 - bei familiärer Vorbelastung (d. h. eine venöse thromboembolische Erkrankung bei einem Geschwister- oder Elternteil in relativ jungen Jahren). Bei Verdacht auf eine erbliche Prädisposition sollte vor einer eventuellen Verordnung eines hormonellen Kontrazeptivums der Ratschlag eines Spezialisten eingeholt werden.
 - mit längerfristiger Immobilisierung, größeren chirurgischen Eingriffen, jedem chirurgischen Eingriff an den Beinen sowie schweren Verletzungen. In diesen Fällen sollte die Anwendung beendet (bei geplanten chirurgischen Eingriffen mindestens 4 Wochen vorher) und frühestens 2 Wochen nach vollständiger Remobilisierung wieder aufgenommen werden.
 - bei Adipositas (Body Mass Index > 30 kg/m²)
 - und möglicherweise auch mit Varikose bzw. oberflächlicher Thrombophlebitis. Inwieweit einer Varikose und oberflächlicher Thrombophlebitis bei venösen Thromboembolien eine mögliche Bedeutung zukommt, ist umstritten.
- Das Risiko für arterielle Thromboembolien steigt
 - mit zunehmendem Alter
 - mit dem Rauchen (mit stärkerem Nikotinkonsum und zunehmendem Alter steigt das Risiko weiter an, insbesondere bei Frauen jenseits des 35. Lebensjahres)
 - bei Dyslipoproteinämie
 - bei Adipositas (Body Mass Index > 30 kg/m²)
 - bei Hypertonie
 - bei Herzklappenerkrankung
 - bei Vorhofflimmern
 - bei familiärer Vorbelastung (d. h. eine arterielle thromboembolische Erkrankung bei einem Geschwister- oder Elternteil in relativ jungen Jahren). Bei Verdacht auf eine erbliche Prädisposition sollte vor einer eventuellen Verordnung eines hormonellen Kontrazeptivums der Ratschlag eines Spezialisten eingeholt werden.

- Biochemische Faktoren, die eventuell auf eine angeborene oder erworbene Neigung zu venösen oder arteriellen Thrombosen hindeuten, sind u. a. aktivierte Protein-C-(APC)-Resistenz, Hyperhomocysteinämie, Mangel an Antithrombin III, Protein-C- oder Protein-S-Mangel sowie positive Phospholipid-Antikörper (Anti-Cardiolipin-Antikörper, LE-Antikörper).
- Andere Erkrankungen, die mit kardiovaskulären Störungen assoziiert werden, sind u. a. Diabetes mellitus, systemischer Lupus erythematoses, hämolytisch-urämisches Syndrom und chronisch-entzündliche Darmerkrankungen (z. B. Morbus Crohn, Colitis ulcerosa).
- Das im Wochenbett erhöhte thromboembolische Risiko muss berücksichtigt werden (siehe 4.6 „Anwendung während Schwangerschaft und Stillzeit“).
- Eine zunehmende Häufigkeit bzw. Schwere von Migräne kann ein Prodrom zerebrovaskulärer Störungen sein und somit Anlass, die Anwendung von NuvaRing sofort zu beenden.
- Anwenderinnen von KOK sollten besonders darauf hingewiesen werden, im Falle von möglichen Symptomen einer Thrombose ihren Arzt aufzusuchen. Im Fall einer vermuteten oder bestätigten Thrombose muss die KOK-Anwendung beendet werden. Auf Grund der Teratogenität einer Antikoagulant-Therapie (Cumarine) sollten andere geeignete kontrazeptive Methoden angewendet werden.

2. Tumorerkrankungen

- Einige epidemiologische Studien weisen darauf hin, dass die Langzeit-Anwendung von oralen Kontrazeptiva bei Frauen, die mit humanem Papillomavirus (HPV) infiziert sind, einen Risikofaktor für die Entwicklung eines Zervixkarzinoms darstellt. Es besteht allerdings Uneinigkeit darüber, in welchem Ausmaß dieses Ergebnis durch andere Faktoren (z. B. Unterschiede in der Anzahl an Sexualpartnern oder in der Anwendung von mechanischen Verhütungsmethoden) beeinflusst wird. Es liegen keine epidemiologischen Daten zum Risiko eines Zervixkarzinoms bei Anwenderinnen von NuvaRing vor (siehe auch „Ärztliche Untersuchung/Beratung“).
- Eine Metaanalyse von 54 epidemiologischen Studien hat ergeben, dass das relative Risiko der Diagnosestellung eines Mammakarzinoms bei Frauen, die kombinierte orale Kontrazeptiva einnehmen, geringfügig erhöht (RR=1,24) ist und innerhalb von 10 Jahren nach Absetzen kombinierter oraler Kontrazeptiva allmählich verschwindet. Da Mammakarzinome bei Frauen vor dem 40. Lebensjahr selten sind, ist bei Frauen, die ein kombiniertes orales Kontrazeptivum einnehmen oder bis vor kurzem eingenommen haben, die zusätzlich diagnostizierte Anzahl von Mammakarzinomen im Verhältnis zum Mammakarzinom-Gesamtrisiko gering. Mammakarzinome bei Frauen, die ein kombiniertes orales Kontrazeptivum eingenommen haben, waren zum Zeitpunkt der Diagnosestellung tendenziell weniger weit fortgeschritten als bei Frauen, die nie

ein kombiniertes orales Kontrazeptivum eingenommen haben. Die beobachtete Risikoerhöhung kann sowohl auf eine frühzeitigere Erkennung bei Anwenderinnen von kombinierten oralen Kontrazeptiva als auch auf deren biologische Wirkungen oder auf beide Faktoren zusammen zurückgeführt werden.

- In seltenen Fällen wurde unter Anwendung von kombinierten oralen Kontrazeptiva über das Auftreten von gutartigen und noch seltener bösartigen Lebertumoren berichtet. In Einzelfällen haben diese Tumoren zu lebensbedrohlichen intraabdominalen Blutungen geführt. Kommt es daher unter der Anwendung von NuvaRing zu starken Schmerzen im Oberbauch, zu einer Lebervergrößerung oder zu Hinweisen auf intraabdominale Blutungen, muss differenzialdiagnostisch ein Lebertumor in Erwägung gezogen werden.
- ### 3. Sonstige Erkrankungen
- Bei Frauen mit bestehender oder familiärer Hypertriglyceridämie ist unter der Einnahme von hormonellen Kontrazeptiva möglicherweise mit einem erhöhten Pankreatitis-Risiko zu rechnen.
 - Obwohl unter der Anwendung von hormonellen Kontrazeptiva bei vielen Frauen über einen geringfügigen Blutdruckanstieg berichtet wird, sind klinisch relevant erhöhte Blutdruckwerte selten. Es gibt keinen gesicherten Zusammenhang zwischen der Anwendung von hormonellen Kontrazeptiva und klinisch manifester Hypertonie. Kommt es jedoch unter Anwendung von NuvaRing zu einer deutlichen Blutdruckerhöhung, sollte dieser zunächst entfernt und eine antihypertensive Behandlung eingeleitet werden. Die neuerliche Anwendung von NuvaRing kann erwogen werden, sobald sich die Blutdruckwerte unter antihypertensiver Behandlung normalisiert haben.
 - Über Auftreten oder Verschlechterung folgender Erkrankungen wurde sowohl bei Schwangeren als auch unter Anwendung von hormonellen Kontrazeptiva berichtet, doch lassen die verfügbaren Daten keine kausalen Schlüsse zu: Cholestatischer Ikterus und/oder Pruritus; Cholelithiasis; Porphyrie; systemischer Lupus erythematoses; hämolytisch-urämisches Syndrom; Chorea minor; Herpes gestationis; Otosklerose-bedingter Hörverlust.
 - Akute und chronische Leberfunktionsstörungen können ein Absetzen von NuvaRing erforderlich machen, bis sich die Leberfunktionsparameter wieder normalisiert haben. Beim Wiederauftreten eines cholestatischen Ikterus und/oder durch Cholestase bedingten Pruritus, der erstmalig während einer Schwangerschaft oder während einer früheren Einnahme von Sexualsteroidhormonen aufgetreten ist, muss der Ring entfernt werden.
 - Obwohl Östrogene und Gestagene die periphere Insulinresistenz und Glukosetoleranz beeinflussen können, scheint eine Änderung des Therapieschemas bei Diabetikerinnen nicht erforderlich. Dennoch sollten Frauen mit Diabetes während der Anwendung von NuvaRing sorgfältig

NuvaRing® vaginales Freisetzungssystem



überwacht werden, besonders in den ersten Monaten.

- Im Zusammenhang mit der Anwendung von hormonellen Kontrazeptiva wurde über eine Verschlechterung von Morbus Crohn und Colitis ulcerosa berichtet.
- Insbesondere bei Frauen mit anamnestisch bekanntem Chloasma gravidarum kann es gelegentlich zu einem Chloasma kommen. Bei Chloasma-Neigung sind daher unter der Anwendung von NuvaRing Sonnenlicht und UV-Strahlung zu meiden.
- Bei Vorliegen folgender Umstände kann die Anwenderin möglicherweise NuvaRing nicht richtig einlegen, oder sie verliert NuvaRing: Uterusprolaps, Cysto- und/oder Rectocele, schwere oder chronische Obstipation.
- Während der Anwendung von NuvaRing kann die Anwenderin gelegentlich eine Vaginitis entwickeln. Es gibt keine Hinweise, dass die Wirksamkeit von NuvaRing durch die Behandlung einer Vaginitis beeinflusst wird, noch dafür, dass die Anwendung von NuvaRing die Behandlung der Vaginitis beeinflusst.

Ärztliche Untersuchung/Beratung

Vor der ersten bzw. neuerlichen Anwendung von NuvaRing ist eine ausführliche Anamnese (einschließlich der Familienanamnese) vorzunehmen, und eine Schwangerschaft muss ausgeschlossen werden. Unter Berücksichtigung der Gegenanzeigen (Abschnitt 4.3) und Warnhinweise (Abschnitt 4.4) ist der Blutdruck zu messen und eine gründliche somatische Untersuchung durchzuführen. Die Anwenderin ist anzuweisen, die Packungsbeilage sorgfältig zu lesen und sich an die gegebenen Instruktionen zu halten. Der Umfang und die Häufigkeit weiterer regelmäßiger Kontrollen sollten sich anhand der tatsächlichen Anwendungspraxis stets am Einzelfall orientieren.

Es muss darüber aufgeklärt werden, dass NuvaRing keinen Schutz vor HIV-Infektionen (AIDS) und anderen sexuell übertragbaren Krankheiten bietet.

Verminderte Wirksamkeit

Die Wirksamkeit von NuvaRing kann beeinträchtigt sein bei Abweichungen von der Anwendungsvorschrift (Abschnitt 4.2) oder gleichzeitiger Anwendung weiterer Arzneimittel (Abschnitt 4.5).

Beeinträchtigung der Zykluskontrolle

Bei der Anwendung von NuvaRing kann es zu unregelmäßigen Blutungen (Schmier- bzw. Durchbruchblutungen) kommen. Treten Blutungsunregelmäßigkeiten nach zuvor regelmäßigen Zyklen auf und wurde NuvaRing entsprechend der Anwendungsvorschrift angewendet, müssen auch nicht hormonell bedingte Ursachen in Betracht gezogen werden. Demnach sind entsprechende diagnostische Maßnahmen zum Ausschluss einer Schwangerschaft oder einer malignen Erkrankung, ggf. auch eine Kürettage, angezeigt.

Bei einigen Anwenderinnen kann die Entzugsblutung während des NuvaRing-freien Intervalls ausbleiben. Falls NuvaRing entsprechend den unter 4.2 gegebenen Anweisungen angewendet wurde, ist eine Schwangerschaft unwahrscheinlich. Wurde NuvaRing allerdings vor der ersten ausgebliebenen Entzugsblutung nicht vorschriftsmäßig angewendet oder sind zwei Entzugsblutungen ausgeblieben, muss vor der weiteren Anwendung von NuvaRing eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden.

Auswirkungen von Ethinylestradiol und Etonogestrel auf männliche Sexualpartner

Das Ausmaß und die mögliche pharmakologische Auswirkung eines Kontaktes von männlichen Sexualpartnern mit Ethinylestradiol und Etonogestrel durch Absorption durch den Penis wurden nicht untersucht.

Gebrochene Ringe

In sehr seltenen Fällen wurde darüber berichtet, dass NuvaRing während der Anwendung bricht. Die Frau sollte den gebrochenen NuvaRing so bald wie möglich entfernen und einen neuen NuvaRing einlegen. Zusätzlich soll in den nächsten 7 Tagen eine mechanische Verhütungsmethode, wie z. B. ein Kondom, angewendet werden. Die Möglichkeit einer Schwangerschaft soll berücksichtigt werden und die Frau soll ihren Arzt konsultieren.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkungen

Wechselwirkungen zwischen hormonellen Kontrazeptiva und anderen Arzneimitteln können zu Durchbruchblutungen und/oder zu kontrazeptivem Versagen führen. Über die folgenden Wechselwirkungen wird in der Literatur berichtet.

Leberstoffwechsel: Wechselwirkungen können mit Arzneimitteln auftreten, die mikrosomale Enzyme induzieren (z. B. Phenytoin, Phenobarbital, Primidon, Carbamazepin, Rifampicin und möglicherweise bei Oxcarbazepin, Topiramate, Felbamate, Ritonavir, Griseofulvin und Johanniskrautpräparaten). Dies kann zu einer erhöhten Clearance der Sexualhormone führen.

Frauen, die solche Arzneimittel einnehmen, sollen zusätzlich zu NuvaRing vorübergehend ein mechanisches Verhütungsmittel anwenden oder eine andere Verhütungsmethode wählen. Unter einer Behandlung mit Arzneimitteln, die mikrosomale Enzyme induzieren, soll die mechanische Verhütungsmethode während der Behandlung und für weitere 28 Tage nach ihrem Absetzen angewendet werden.

Wird die gleichzeitige medikamentöse Behandlung über den 3-wöchigen Ring-Zyklus hinaus fortgesetzt, soll der nächste NuvaRing ohne Unterbrechung, d. h. ohne das übliche Ring-freie Intervall, eingesetzt werden.

Ein Versagen der kontrazeptiven Wirkung wurde auch bei gleichzeitiger Anwendung von Antibiotika wie Penicillin oder Tetracyclin berichtet. Der Mechanismus dieser Wirkung ist nicht bekannt. In einer pharmakokineti-

schen Interaktionsstudie beeinflusste die Einnahme von Amoxicillin (875 mg, zweimal täglich) oder Doxycyclin (200 mg am Tag 1 und anschließend 100 mg pro Tag) über 10 Tage während der Anwendung von NuvaRing die Pharmakokinetik von Etonogestrel und EE nicht signifikant. Frauen, die andere Antibiotika anwenden als Amoxicillin und Doxycyclin, sollen während der Behandlung und 7 Tage über das Behandlungsende hinaus die mechanische Verhütungsmethode anwenden. Wenn die gleichzeitige Anwendung über die 3 Wochen der Anwendung des Rings hinausgeht, soll sofort, d. h. ohne das übliche Ring-freie Intervall, ein neuer Ring eingesetzt werden.

Basierend auf pharmakokinetischen Daten scheinen vaginal angewandte Antimykotika und Spermizide die kontrazeptive Sicherheit und Wirksamkeit von NuvaRing nicht zu beeinflussen.

Labortests

Die Anwendung kontrazeptiver Steroide kann die Ergebnisse bestimmter Labortests beeinflussen, u. a. biochemische Parameter der Leber-, Schilddrüsen-, Nebennieren- und Nierenfunktion, ferner Plasmaspiegel von (Carrier-)Proteinen (z. B. Corticosteroid und sexualhormonbindendes Globulin, Lipid- bzw. Lipoproteinfraktionen, Parameter des Kohlenhydratstoffwechsels sowie der Blutgerinnung und Fibrinolyse. Diese Änderungen bewegen sich im Allgemeinen innerhalb des entsprechenden Normalbereichs.

Gleichzeitige Anwendung von Tampons

Pharmakokinetische Daten zeigen, dass die Anwendung von Tampons keinen Effekt auf die systemische Absorption der von NuvaRing freigesetzten Hormone hat. In seltenen Fällen kann es vorkommen, dass NuvaRing beim Entfernen des Tampons ausgestoßen wird (siehe Hinweis „Was ist zu tun, wenn NuvaRing zeitweise außerhalb der Vagina war?“).

4.6 Anwendung während Schwangerschaft und Stillzeit

NuvaRing darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden. Tritt während der Anwendung von NuvaRing eine Schwangerschaft ein, so muss NuvaRing entfernt werden.

In umfangreichen epidemiologischen Untersuchungen fand sich weder ein erhöhtes Risiko für Missbildungen bei Kindern, deren Mütter vor der Schwangerschaft kombinierte orale Kontrazeptiva eingenommen hatten, noch eine teratogene Wirkung bei versehentlicher Einnahme von kombinierten oralen Kontrazeptiva in der Frühschwangerschaft.

Auf Grund der intravaginalen Anwendung sind die intrauterinen Konzentrationen der kontrazeptiven Steroide in NuvaRing wahrscheinlich höher als bei Anwenderinnen von kombinierten oralen Kontrazeptiva. Auswirkungen auf den Fötus können deshalb nicht ausgeschlossen werden. Es liegen keine klinischen Erfahrungen über die Auswirkungen auf Schwangerschaften vor, wenn während der Schwangerschaft NuvaRing angewandt wurde.



NuvaRing® vaginales Freisetzungssystem

Die Laktation kann durch Östrogene beeinflusst werden, da sie die Menge der Muttermilch reduzieren und deren Zusammensetzung verändern können. Daher sollte die Anwendung von NuvaRing generell nicht empfohlen werden, bis die stillende Mutter ihr Kind vollständig abgestillt hat. Zwar können geringe Mengen der kontrazeptiv wirksamen Steroide und/oder deren Metaboliten mit der Milch ausgeschieden werden, Hinweise auf nachteilige Auswirkungen auf die Gesundheit des Kindes liegen jedoch nicht vor.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Aufgrund des pharmakodynamischen Profils von NuvaRing sind keine oder nur vernachlässigbare Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen zu erwarten.

4.8 Nebenwirkungen

Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen, die in klinischen Studien mit NuvaRing berichtet wurden, waren Kopfschmerzen, Vaginitis und Ausfluss, jeweils bei 5–6 % der Frauen. Möglicherweise im Zusammenhang mit NuvaRing stehende Nebenwirkungen sind in der folgenden Tabelle aufgelistet. Zur Beschreibung einer bestimmten Nebenwirkung ist hier die geeignetste MedDRA-Bezeichnung (Version 6.1) aufgeführt. Synonyme oder ähnliche Symptome sind nicht aufgeführt, sollten jedoch auch in Betracht gezogen werden.

Körpersystem	Häufig ≥ 1/100	Gelegentlich < 1/100, ≥ 1/1000
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	Bauchschmerzen, Übelkeit	Diarrhoe, Erbrechen, Zunahme des Bauchumfangs
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Müdigkeit
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Vaginitis	
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Ausstoßung von NuvaRing, Unbehagen beim Tragen des Ringes	
Untersuchungen	Gewichtszunahme	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		Rückenschmerzen
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen, Migräne	Schwindel
Psychiatrische Erkrankungen	Depression, Affektlabilität, verminderte Libido	Angstzustände
Erkrankungen der Niere und Harnwege		Zystitis, Infektionen der Harnwege
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Schmerzen im Beckenbereich, Brustschmerzen, Fremdkörpergefühl in der Vagina, Dysmenorrhoe, vaginaler Ausfluss, vulvovaginales Unbehagen	Zervizitis, Fibroadenome der Brust
Erkrankungen der Haut und des Unterhaut-Zellgewebes	Akne	genitaler Pruritus, Ausschlag

Einige Nebenwirkungen, die bei Frauen, die KOK einnahmen, beobachtet wurden, werden genauer im Abschnitt 4.4 „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ abgehandelt. Diese beinhalten:

- venöse thromboembolische Erkrankungen
- arterielle thromboembolische Erkrankungen
- Bluthochdruck
- hormonabhängige Tumoren (z. B. Leberkarzinom, Brustkrebs)
- Chloasma

4.9 Überdosierung

Es liegen keine Meldungen über schwerwiegende Folgen bei Überdosierung von hormonellen Kontrazeptiva vor. Symptome einer Überdosierung sind: Übelkeit, Erbrechen sowie geringfügige vaginale Blutungen bei jungen Mädchen. Ein Antidot ist nicht bekannt, die Behandlung hat symptomatisch zu erfolgen.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe (ATC): G02BB01

Vaginalring mit Gestagenen und Estrogenen

NuvaRing enthält Etonogestrel und Ethinylestradiol. Etonogestrel ist ein strukturell vom 19-Nortestosteron abgeleitetes Gestagen und weist eine hohe Bindungsaffinität zu den Gestagenrezeptoren der Zielorgane auf. Ethinylestradiol ist ein Estrogen mit großer Anwendungsbreite in Kontrazeptiva. Die empfängnisverhütende Wirkung von NuvaRing beruht auf verschiedenen Mechanismen, als deren wichtigste die Ovulationshemmung anzusehen ist.

Wirksamkeit

Klinische Studien wurden mit Frauen zwischen 18 und 40 Jahren durchgeführt. In diesen klinischen Untersuchungen, die parallel in Europa und in den USA durchgeführt wurden, wurden mehr als 23.000 Zyklen erfasst. In Europa wurden die folgenden Resultate erzielt:

Analytische Methode	Pearl Index	95 % CI	Anzahl der Zyklen
ITT (Anwendungs- + Methodenfehler)	0,6	0,24–1,4	12.109
PP (Methodenfehler)	0,4	0,08–1,2	9.880

In den USA gab es folgende Ergebnisse:

Analytische Methode	Pearl Index	95 % CI	Anzahl der Zyklen
ITT (Anwendungs- + Methodenfehler)	1,7	0,98–2,9	11.188
PP (Methodenfehler)	1,3	0,51–2,6	7.169

Die unterschiedlichen Ergebnisse werden hauptsächlich der schlechteren Compliance mit der empfohlenen Anwendung in

der US-Studie zugeschrieben. Außerdem war das zeitweilige Entfernen des NuvaRing für mehr als 3 Stunden (für welche keine Standard-Zusatzverhütung empfohlen wurde) in der US-Studie häufiger.

Um das Risiko einer unerwünschten Schwangerschaft während der Anwendung einzuschränken, wurden die Anwendungsempfehlungen im Vergleich zu denen in den klinischen Studien verschärft. Das betrifft hauptsächlich den Rat, NuvaRing **ununterbrochen** 3 Wochen lang zu tragen und im Fall einer Abweichung von den Empfehlungen eine mechanische Verhütungsmethode zu verwenden (siehe Abschnitt 4.2).

Mit der Anwendung von höher dosierten KOK (0,050 mg Ethinylestradiol) sinkt das Risiko von Endometrium- und Ovarialkarzinomen. Ob das auch auf niedriger dosierte Kontrazeptiva wie NuvaRing zutrifft, muss noch festgestellt werden.

Blutungsmuster

Eine große Vergleichsstudie mit einem kombinierten oralen Kontrazeptivum (150/30 µg LNG/EE) [n=512 (NuvaRing) vs n=518 (OC)] zur Erfassung der Blutungscharakteristika über 13 Zyklen zeigte eine geringe Inzidenz von Durchbruch- oder Schmierblutungen bei der Anwendung von NuvaRing (2,0–6,4 %). Darüber hinaus traten vaginalen Blutungen bei den meisten Frauen nur während des NuvaRing-freien Intervalls auf (58,8–72,8 %).

Auswirkungen auf die Knochenmineraldichte

Die Auswirkungen von NuvaRing (n=76) auf die Knochenmineraldichte (BMD) wurde mit einem nicht-hormonhaltigen Intrauterin-ressor IUP (n=31) bei Frauen über einen Zeitraum von 2 Jahren verglichen. Es wurden keine unerwünschten Wirkungen auf die Knochenmasse beobachtet.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Etonogestrel

Resorption

Etonogestrel wird nach Freisetzung aus dem NuvaRing rasch von der Vaginalschleimhaut resorbiert. Maximale Etonogestrel-Serum-Konzentrationen von ca. 1700 pg/ml werden ca. 1 Woche nach Applikation erreicht. Die Serum-Konzentrationen schwanken leicht und gehen nach 3 Wochen langsam auf ca. 1400 pg/ml zurück. Die absolute Bioverfügbarkeit beträgt ca. 100 % und ist damit höher als bei oraler Verabreichung.

Verteilung

Etonogestrel wird sowohl an Albumin als auch an sexualhormonbindendes Globulin (SHBG) gebunden. Das scheinbare Verteilungsvolumen von Etonogestrel beträgt 2,3 l/kg.

Metabolismus

Etonogestrel wird über die bekannten Wege des Steroidabbaus metabolisiert. Die metabolische Clearance aus dem Serum beträgt 3,5 l/h. Es gibt keine direkten metabolischen Interaktionen auf Grund der gleichzeitigen Verabreichung von Ethinylestradiol.

Elimination

Die Etonogestrel-Serumspiegel nehmen zweiphasig mit einer Halbwertszeit von 29 Stunden in der terminalen Eliminationsphase ab. Etonogestrel und seine Metaboliten werden mit dem Harn und der Galle in einem Verhältnis von ca. 1,7 : 1 ausgeschieden. Die Halbwertszeit für die Ausscheidung der Metaboliten beträgt ca. 6 Tage.

Ethinylestradiol

Resorption

Ethinylestradiol wird nach Freisetzung aus dem NuvaRing rasch von der Vaginalschleimhaut resorbiert. Maximale Serumkonzentrationen von ca. 35 pg/ml werden 3 Tage nach Applikation erreicht und nehmen nach 3 Wochen auf 18 pg/ml ab. Die absolute Bioverfügbarkeit beträgt ca. 56 %, vergleichbar mit der oralen Verabreichung von Ethinylestradiol.

Verteilung

Ethinylestradiol ist sehr stark, aber unspezifisch an Serumalbumin gebunden. Ein scheinbares Verteilungsvolumen von ca. 15 l/kg wurde festgestellt.

Metabolismus

Ethinylestradiol wird primär durch aromatische Hydroxilierung verstoffwechselt und in eine Vielzahl von hydroxilierten und methylierten Metaboliten umgewandelt, die sowohl in freier Form als auch als Sulfate und Glucuronide vorliegen. Die scheinbare Clearance beträgt ca. 35 l/h.

Elimination

Der Ethinylestradiol-Serumspiegel nimmt zweiphasig ab. Die terminale Eliminationsphase ist charakterisiert durch eine große individuelle Variationsbreite in der Halbwertszeit mit einer mittleren Halbwertszeit von ca. 34 Stunden. Ethinylestradiol wird nicht in unveränderter Form ausgeschieden. Die Metaboliten von Ethinylestradiol werden mit dem Harn und der Galle im Verhältnis von 1,3 : 1 mit einer Halbwertszeit von ca. 1,5 Tagen eliminiert.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den üblichen Studien zur Sicherheitspharmakologie, zur Toxizität nach wiederholter Gabe, Genotoxizität, karzinogenem Potenzial und Reproduktionstoxizität von Ethinylestradiol und Etonogestrel gibt es keine Hinweise auf spezielle Risiken für die Anwendung beim Menschen außer den bereits bekannten.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Hilfsstoffe

Poly(ethylen-co-vinylacetat) (72 : 28), Poly(ethylen-co-vinylacetat) (91 : 9), Magnesiumstearat (Ph.Eur.).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Lagerungshinweise

Vor Abgabe:

32 Monate. Bei 2 °C bis 8 °C lagern.

Bei Abgabe:

Die Apotheke vermerkt das Abgabedatum auf der Packung (Beutel und Faltschachtel).

Nach Ablauf von 4 Monaten nach dem Abgabedatum oder nach dem Verfallsdatum (je nachdem, welches Datum zuerst erreicht wird) darf NuvaRing nicht mehr in die Vagina eingelegt werden.

Nach Abgabe:

4 Monate. Nicht über 30 °C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Beutel mit einem NuvaRing. Der Beutel besteht aus Aluminiumfolie mit einer Innenbeschichtung aus LDPE und einer Außenbeschichtung aus Polyester. Er ist wiederverschließbar und wasserdicht. Der Beutel ist verpackt in einer beschrifteten Faltschachtel zusammen mit der Gebrauchsinformation. Jede Faltschachtel enthält

1 (= **N1**) oder 3 (= **N2**) Ringe.

6.6 Hinweise für die Handhabung und Entsorgung

Siehe Abschnitt 4.2: „Dosierung, Art und Dauer der Anwendung“. Der Apotheker hat das Abgabedatum und das Datum, bis zu dem NuvaRing angewendet werden darf, auf der Packung (Beutel und Faltschachtel) zu vermerken. Nach Ablauf von 4 Monaten nach dem Abgabedatum oder nach dem Verfallsdatum (je nachdem, welches Datum zuerst erreicht wird) darf NuvaRing nicht mehr in die Vagina eingelegt werden. Nach dem Entfernen sollte NuvaRing in den wiederverschließbaren Beutel zurückgegeben werden. NuvaRing kann mit dem normalen Hausmüll entsorgt werden, dabei muss jedoch vermieden werden, dass andere Personen zufällig damit in Berührung kommen. NuvaRing darf nicht in der Toilette hinuntergespült werden.

7. Pharmazeutischer Unternehmer

Organon GmbH
85762 Oberschleißheim
Telefon: 089 31562-00
Telefax: 089 31562-218

8. Zulassungsnummer

51730.00.00

9. Datum der Zulassung

1. Februar 2002

10. Stand der Information

August 2004

11. Verschreibungsstatus/ Apothekenpflicht

Verschreibungspflichtig

Dieses Arzneimittel enthält einen Stoff, dessen Wirkungen in der medizinischen Wissenschaft noch nicht allgemein bekannt sind. Der pharmazeutische Unternehmer hat deshalb der zuständigen Bundesoberbehörde einen Erfahrungsbericht nach § 49 Abs. 6 AMG vorzulegen.

Zentrale Anforderung an:

BPI Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 12 55

88322 Aulendorf