

WETENSCHAPPELIJKE BIJSLUITER

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

NuvaRing®

Ring voor vaginaal gebruik.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

NuvaRing bevat 11,7 mg etonogestrel en 2,7 mg ethinyloestradiol. De ring heeft een dagelijkse, gemiddelde afgifte van 0,120 mg etonogestrel en 0,015 mg ethinyloestradiol gedurende een periode van drie weken. Hulpstoffen, zie 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Ring voor vaginaal gebruik.

NuvaRing is een flexibele, transparante, kleurloze tot bijna kleurloze ring en heeft een uitwendige diameter van 54 mm en een dwarsdoorsnede van 4 mm.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Anticonceptie

NuvaRing is bestemd voor vrouwen in de vruchtbare leeftijd. De veiligheid en werkzaamheid zijn onderzocht bij vrouwen tussen de 18 en 40 jaar.

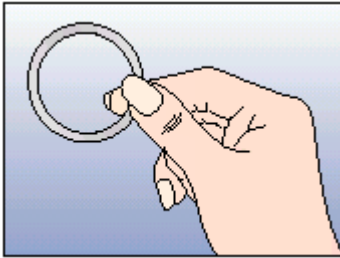
4.2 Dosering en wijze van toediening

Hoe wordt NuvaRing gebruikt

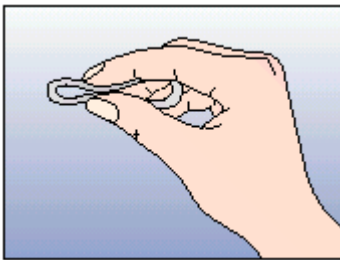
NuvaRing kan door de vrouw zelf worden ingebracht in de vagina. De arts dient de vrouw te instrueren hoe NuvaRing ingebracht en verwijderd moet worden. Voor het inbrengen van de ring kan de vrouw een houding kiezen die zij het meest prettig vindt, bijvoorbeeld staand met één been omhoog, gehurkt, of liggend. NuvaRing moet worden samengedrukt en in de vagina worden ingebracht totdat de ring comfortabel zit. De uiteindelijke locatie in de vagina is niet bepalend voor de werking van de ring. (zie Figuren 1-4).

Als NuvaRing ingebracht is (zie 'HOE BEGINNEN MET NUVARING') dient de ring gedurende een periode van drie weken onafgebroken in de vagina te blijven. Als NuvaRing onopzettelijk uit de vagina raakt (bijvoorbeeld, bij het verwijderen van een tampon), dient deze direct te worden teruggeplaatst, eventueel na te zijn afgespoeld met koud tot lauw water (niet heet). Na deze drie weken moet de ring worden verwijderd op dezelfde dag van de week als waarop de ring werd ingebracht. Na een ringvrije periode van een week moet een nieuwe ring ingebracht worden (*bijvoorbeeld, als NuvaRing op een woensdag om ongeveer 22.00 h wordt ingebracht moet de ring*

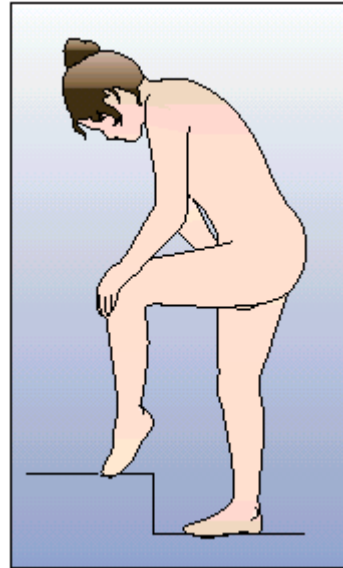
drie weken later op woensdag om ongeveer 22.00 h weer verwijderd worden. De woensdag daarop moet een nieuwe ring ingebracht worden). NuvaRing kan verwijderd worden door de wijsvinger door de ring te haken of door de ring tussen wijs- en middelvinger te pakken en hem er uit te trekken. De ring moet na gebruik terug in het zakje gedaan worden (buiten het bereik van kinderen en huisdieren houden) en weggegooid te worden als aangegeven in sectie 6.6. Twee tot drie dagen na het verwijderen van NuvaRing begint gewoonlijk een onttrekkingsbloeding, die nog niet volledig voorbij hoeft te zijn op de dag dat een nieuwe ring ingebracht moet worden.



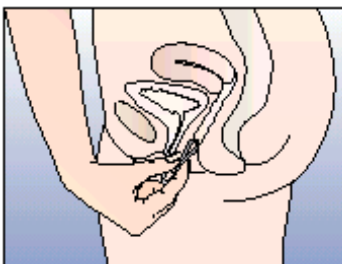
Figuur 1
Haal NuvaRing uit het zakje



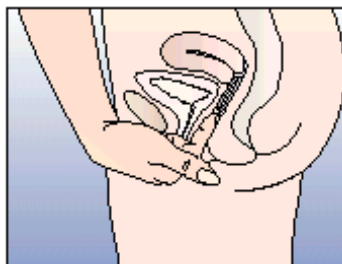
Figuur 2
Druk de ring samen



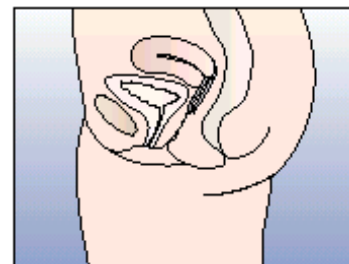
Figuur 3
Kies een prettige houding om de ring in te brengen



Figuur 4A



Figuur 4B



Figuur 4C

Breng de ring met de ene hand in de vagina (Figuur 4A). Indien nodig kunnen de schaamlippen met de andere hand gespreid worden. Duw de ring de vagina in totdat de ring comfortabel zit (Figuur 4B). Laat de ring 3 weken zitten (Figuur 4C).

HOE BEGINNEN MET NUVARING

Geen hormonaal anticonceptivum in de voorafgaande cyclus

NuvaRing moet tussen dag 1 en 5, maar uiterlijk op dag 5 van de cyclus worden ingebracht (dag 1 is de eerste dag van de menstruatie), ongeacht of de bloeding op dat moment voorbij is. Het wordt aangeraden om tijdens de allereerste 7 dagen van het gebruik van NuvaRing aanvullend een barrièremiddel te gebruiken, bijvoorbeeld een condoom.

Overschakelen van een ander combinatie oraal anticonceptivum (OAC)

De vrouw moet NuvaRing uiterlijk op de dag na de gebruikelijke tabletvrije periode of na inname van de laatste placebotablet van het voorafgaande OAC inbrengen.

Overschakelen van een progestageenmethode, (bv. Progestagen only pill, minipil, implantaat of injectiepreparaat)

De vrouw kan overschakelen van de minipil wanneer zij wil. Ze kan van een implantaat overschakelen op de dag van verwijdering en van een injectiepreparaat op de dag waarop de volgende injectie zou moeten worden gegeven. In al deze gevallen moet tijdens de eerste 7 dagen van NuvaRing gebruik aanvullend een barrièremiddel worden gebruikt.

Na een abortus in het eerste trimester

De vrouw kan direct beginnen; in dit geval hoeven geen aanvullende anticonceptieve maatregelen te worden genomen. Als onmiddellijk starten niet wenselijk is moet de vrouw het advies volgen zoals beschreven onder 'Geen hormonaal anticonceptivum in de voorafgaande cyclus'. De vrouw moet dan wel geadviseerd worden om in de tussentijd een alternatieve anticonceptie methode te gebruiken.

Na een bevalling of na een abortus in het tweede trimester

Voor vrouwen die borstvoeding geven: zie Paragraaf 4.6.

Aangeraden wordt om te starten tijdens de vierde week na de partus of na een tweede trimester abortus. Als een vrouw later begint, dan wordt aangeraden om tijdens de eerste 7 dagen aanvullend een barrièremiddel te gebruiken. Mocht in deze situatie inmiddels geslachtsgemeenschap hebben plaatsgevonden, dan moet eerst een eventuele zwangerschap worden uitgesloten of moet de eerste menstruatie worden afgewacht voordat de vrouw met NuvaRing begint.

AFWIJKINGEN VAN HET AANBEVOLEN GEBRUIK

De anticonceptieve werking en de cycluscontrole kunnen verminderd zijn als de vrouw van het aanbevolen schema afwijkt. Om vermindering van de anticonceptieve werking te voorkomen kan bij afwijkend gebruik het volgende advies gegeven worden:

- **Wat te doen bij een te lange ringvrije periode**

De vrouw moet een nieuwe ring inbrengen zodra ze er aan denkt. Gedurende 7 dagen moet aanvullend een barrièremiddel, zoals een condoom worden gebruikt. Als in de ringvrije periode geslachtsgemeenschap plaats heeft gevonden moet rekening gehouden worden met een mogelijke zwangerschap. Hoe langer de ringvrije periode, hoe groter de kans op een zwangerschap.

- **Wat te doen als de ring tijdelijk uit de vagina is geweest**

NuvaRing dient gedurende een periode van drie weken onafgebroken in de vagina te blijven. Mocht de ring onopzettelijk uit de vagina raken maar **korter dan 3 uur**, dan is de anticonceptieve werking van de ring niet verminderd. De vrouw moet de ring zo snel mogelijk opnieuw inbrengen en dit binnen 3 uur.

Als de ring **langer dan 3 uur** uit de vagina is geweest, dan kan de anticonceptieve werking van de ring verminderd zijn. De vrouw moet de ring zo snel mogelijk opnieuw inbrengen. Daarnaast moet zij aanvullend een barrièremiddel zoals een condoom gebruiken totdat de ring minstens 7 dagen aaneengesloten in de vagina heeft gezeten. Als de eerste dag van deze 7 dagen in de derde gebruiksweek valt betekent dit dat NuvaRing meer dan drie weken gebruikt moet worden. Na deze 7 dagen aaneengesloten gebruik moet de ring verwijderd worden en na een ringvrije periode van een week moet een nieuwe ring ingebracht worden.

Als de ring in de eerste gebruiksweek langer dan 3 uur verwijderd is geweest, moet er rekening gehouden worden met een mogelijke zwangerschap.

- **Wat te doen bij te lang ring gebruik**

Zolang de ring **tot maximaal 4 weken** gebruikt wordt, is de anticonceptieve werking van NuvaRing nog steeds goed. De vrouw kan gewoon een ringvrije periode van 1 week aanhouden en vervolgens een nieuwe ring inbrengen. Als NuvaRing **langer dan 4 weken** gebruikt wordt, dan is de anticonceptieve werking van de ring mogelijk verminderd. Voordat een nieuwe ring wordt ingebracht moet een zwangerschap worden uitgesloten.

Als de vrouw zich niet aan het aanbevolen schema heeft gehouden en vervolgens geen onttrekkingsbloeding heeft in de daarop volgende ringvrije periode, moet een zwangerschap worden uitgesloten voordat een nieuwe NuvaRing wordt ingebracht.

UITSTELLEN OF VERSCHUIVEN VAN DE MAANDELIJKSE BLOEDING

Om een maandelijks bloeding **uit te stellen**, kan de vrouw zonder ringvrije periode starten met een nieuwe ring. De volgende ring kan weer drie weken gebruikt worden. Er kan enig bloedverlies optreden ('doorbraakbloeding' of 'spotting'). Het gebruik van NuvaRing kan weer gewoon voortgezet worden na de gebruikelijke ringvrije periode van 1 week.

Om de menstruatie **te verschuiven** naar een andere dag van de week dan de vrouw gewoon is met het actuele schema, kan men haar aanraden haar eerstvolgende ringvrije interval te verkorten met zoveel dagen als ze wil. Hoe korter de ringvrije periode, hoe groter de kans dat ze geen onttrekkingsbloeding zal hebben, en dat ze doorbraakbloeding of spotting zal hebben tijdens het gebruik van de volgende ring.

4.3 Contra-indicaties

NuvaRing mag niet worden gebruikt in aanwezigheid van een van de hieronder vermelde aandoeningen. Als een van deze aandoeningen voor het eerst optreedt tijdens het gebruik van NuvaRing dan moet de ring onmiddellijk worden verwijderd.

- Manifeste of eerder doorgemaakte veneuze trombose, al dan niet gepaard gaande met longembolie.
- Manifeste of eerder doorgemaakte arteriële trombose (b.v. cerebrovasculair accident, myocard infarct) of prodromen van een trombose (b.v. angina pectoris en 'transient ischaemic attack').

- Bekende, al dan niet erfelijke predispositie voor veneuze of arteriële trombose, zoals bijvoorbeeld Activated Protein C (APC) resistentie, antitrombine III-deficiëntie, proteïne-C deficiëntie, proteïne-S deficiëntie, hyperhomocysteinemie en antifosfolipide-antilichamen (anticardiolipinen-antilichamen, lupus anticoagulans)
- Diabetes mellitus met vasculaire symptomen.
- De aanwezigheid van een ernstige risicofactor of van meerdere risicofactoren voor veneuze of arteriële trombose (zoals vermeld onder 'Speciale waarschuwingen en bijzondere voorzorgen bij gebruik') kan eveneens een contra-indicatie vormen.
- Bestaande of eerder doorgemaakte ernstige leveraandoening zolang de leverfunctiewaarden niet genormaliseerd zijn.
- Bestaande of eerder doorgemaakte levertumor (goed - of kwaadaardig)
- Aanwezigheid of vermoeden van geslachtshormoonafhankelijke maligne aandoeningen van de geslachtsorganen of de mammae.
- Vaginale bloedingen waarvan de oorzaak niet is vastgesteld.
- Overgevoeligheid voor de actieve bestanddelen of een van de hulpstoffen van NuvaRing.

4.4 Speciale waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

WAARSCHUWINGEN

Indien er sprake is van een van de hierna vermelde aandoeningen / risicofactoren, moeten in elk individueel geval de voordelen en de risico's verbonden met het gebruik van NuvaRing tegen elkaar worden afgewogen en met de vrouw worden besproken voordat zij besluit NuvaRing te gaan gebruiken. Indien een van deze aandoeningen of risicofactoren verergert of voor het eerst optreedt tijdens het gebruik van NuvaRing, moet de vrouw contact opnemen met haar arts. De arts dient dan te overwegen of het gebruik moet worden gestaakt. Onderstaande waarschuwingen zijn gebaseerd op epidemiologische gegevens verkregen met combinatie – orale anticonceptiva (OAC). Er zijn geen epidemiologische gegevens beschikbaar over het toedienen van dezelfde hormonen via de vaginale route, maar de waarschuwingen worden ook geacht van toepassing te zijn op het gebruik van NuvaRing.

1. Circulatoire aandoeningen

- Het gebruik van hormonale anticonceptiva is in verband gebracht met het optreden van veneuze trombose (diepe veneuze trombose en longembolie) en arteriële trombose en hiermee gepaard gaande complicaties, soms met fatale afloop.
- Het gebruik van alle combinatie orale anticonceptiva is verbonden met een verhoogd risico op veneuze tromboembolische aandoeningen (VTE) in vergelijking met het niet gebruiken. Dit verhoogde risico is lager dan het met zwangerschap verbonden risico, hetgeen geschat wordt op 60 per 100.000 zwangerschapsjaren. VTE loopt in 1 tot 2 % van de gevallen fataal af. Het is niet bekend hoe NuvaRing het VTE risico beïnvloedt in vergelijking met andere combinatie-OACs.
- Heel sporadisch is bij gebruiksters van een combinatie-OAC trombose gerapporteerd in andere bloedvaten, zoals hepatische, mesenterische, renale, cerebrale of retinale venen en arteriën. Er bestaat geen consensus of het optreden van deze tromboses verband houdt met het gebruik van een combinatie-OAC.
- Symptomen van een veneuze of arteriële trombose kunnen zijn: pijn en / of zwelling in één van de benen; plotselinge hevige pijn in de borst, al dan niet uitstralend naar de linkerarm; plotselinge ademnood; plotseling hoesten; ongewone, ernstige, langdurige hoofdpijn; plotseling geheel of gedeeltelijk verlies van het gezichtsvermogen; dubbelzien; moeizaam spreken of afasie; duizeligheid; collaps

met of zonder epileptisch insult; zwakte of een zeer uitgesproken gevoelloosheid die plotseling optreedt aan een kant of in een gedeelte van het lichaam; motorische stoornissen; acuut abdomen.

- Het risico van veneuze trombo-emboliën neemt toe:
 - Met toenemende leeftijd
 - Bij een positieve familieanamnese (dit is een veneuze trombo-embolie op relatief jonge leeftijd bij een eerstegraads familielid). Bij het vermoeden van een erfelijke predispositie moet de vrouw voor advies worden doorverwezen naar een specialist voordat wordt besloten of zij hormonale anticonceptiva mag gebruiken
 - Bij langdurige immobilisatie, een zware operatie, een operatie aan de benen of grote traumata. In deze situaties wordt geadviseerd het gebruik van NuvaRing te staken (bij electieve operaties tenminste 4 weken van tevoren) en niet eerder opnieuw te gebruiken dan twee weken na volledige mobilisatie.
 - Bij obesitas (body mass index groter dan 30 kg /m²)
 - En mogelijk ook bij oppervlakkige tromboflebitis en varices. Er is geen consensus over de eventuele rol van deze aandoeningen in de etiologie van veneuze trombose.
- Het risico van arteriële trombo-embolische complicaties neemt toe:
 - Met toenemende leeftijd
 - Roken (bij zwaarder roken en toenemende leeftijd wordt het risico groter, vooral bij vrouwen die ouder zijn dan 35 jaar)
 - Bij dyslipoproteïnemie
 - Bij obesitas (body mass index groter dan 30 kg/m²)
 - Bij hypertensie
 - Bij een valvulaire hartaandoening
 - Bij atriumfibrillatie
 - Bij een positieve familieanamnese (arteriële trombose op relatief jonge leeftijd bij een eerstegraads familielid). Bij het vermoeden van een erfelijke predispositie moet de vrouw voor advies worden doorverwezen naar een specialist voordat wordt besloten of zij hormonale anticonceptiva mag gebruiken.
- Enkele biochemische factoren die kunnen wijzen op een erfelijke of verworven predispositie voor veneuze of arteriële trombose zijn APC-resistentie, hyperhomocysteinemie, antitrombine-III-deficiëntie, proteïne C-deficiëntie, proteïne S-deficiëntie en antifosfolipide-antilichamen (anticardiolipinen-antilichamen, lupus anticoagulans).
- Andere aandoeningen die in verband zijn gebracht met circulatorie accidenten zijn diabetes mellitus, systemische lupus erythematoses, hemolytisch uremisch syndroom, chronische inflammatoire darmziekten (zoals de ziekte van Crohn of colitis ulcerosa).
- Het verhoogde risico op tromboembolische complicaties in het puerperium moet in aanmerking genomen worden (zie Paragraaf 4.6 voor informatie over 'Zwangerschap en borstvoeding').
- Een verhoging van de frequentie of ernst van migraine aanvallen (hetgeen prodromaal kan zijn voor een cerebrovasculair accident) kan een reden zijn om onmiddellijk met het gebruik van NuvaRing te stoppen.
- Combinatie OAC-gebruiksters moeten er speciaal op gewezen worden om hun arts te raadplegen in geval van mogelijke symptomen van trombose. In geval van vermoede of bevestigde trombose moet het gebruik van het combinatie OAC worden gestaakt. Er moet worden gestart met een andere, geschikte anticonceptiemethode wegens de teratogeniciteit van anticoagulantietherapie (coumarinederivaten).

2. Tumoren

- In sommige epidemiologische studies is een verhoogd risico voor cervixcarcinoom gerapporteerd bij vrouwen die langdurig een combinatie-OAC gebruiken, maar er is verschil van mening over de mate waarin deze bevinding is toe te schrijven aan de gevolgen van seksueel gedrag en andere factoren zoals het voorkomen van het humaan papilloma virus (HPV).
- Een meta-analyse van 54 epidemiologische studies heeft laten zien dat bij vrouwen die een combinatie-OAC gebruiken een licht verhoogd relatief risico bestaat dat borstkanker wordt gediagnosticeerd (RR = 1,24). Dit verhoogde risico verdwijnt geleidelijk in de loop van 10 jaar na het stoppen met het combinatie OAC. Omdat borstkanker zelden voorkomt bij vrouwen beneden de 40 jaar, is het extra aantal borstkankerdiagnoses in vrouwen die een combinatie-OAC gebruiken of in een recent verleden gebruikt hebben klein ten opzichte van het totale risico voor borstkanker. Er is een tendens dat borstkanker, gediagnosticeerd in vrouwen die ooit een combinatie-OAC hebben gebruikt, zich klinisch in een minder vergevorderd stadium bevindt dan kanker gediagnosticeerd in vrouwen die nooit een combinatie-OAC hebben gebruikt. Het waargenomen verhoogde risicopatroon zou het gevolg kunnen zijn van een vroege diagnose van borstkanker bij combinatie-OAC gebruiksters, van de biologische effecten van combinatie-OAC's, of van een combinatie van beide.
- In zeldzame gevallen zijn bij gebruiksters van combinatie-OAC's goedaardige levertumoren gerapporteerd, en in nog zeldzamere gevallen kwaadaardige levertumoren. Incidenteel hebben deze tumoren tot levensbedreigende abdominale bloedingen geleid. Een levertumor moet in de differentiaaldiagnose worden meegenomen als bij vrouwen die NuvaRing gebruiken sprake is van hevige pijn in de bovenbuik, leververgroting of verschijnselen die wijzen op een intra-abdominale bloeding.

3. Andere aandoeningen

- Bij vrouwen met hypertriglyceridemie, of een positieve familieanamnese hiervan kan een verhoogd risico op pancreatitis bestaan als zij hormonale anticonceptiva gebruiken.
- Hoewel bij veel vrouwen die hormonale anticonceptiva gebruiken geringe verhogingen van de bloeddruk worden gerapporteerd, zijn klinisch relevante bloeddrukstijgingen zeldzaam. Een definitieve relatie tussen het gebruik van hormonale anticonceptiva en klinische hypertensie is niet aangetoond. Indien zich tijdens het NuvaRing gebruik een aanhoudende klinisch relevante hypertensie ontwikkelt dient het gebruik van NuvaRing voorzichtigheidshalve te worden gestaakt en dient de arts de verhoogde bloeddruk te behandelen. Indien toepasselijk mag het gebruik van Nuvaring worden hervat als met antihypertensieve therapie normale bloeddrukwaarden worden bereikt.
- Van de volgende aandoeningen is gerapporteerd dat ze kunnen optreden of kunnen verslechteren zowel tijdens de zwangerschap als tijdens het gebruik van hormonale anticonceptiva, maar er is geen eenduidig bewijs dat er verband bestaat met het gebruik van hormonale anticonceptiva: geelzucht en / of aan cholestase gerelateerde pruritus; vorming van galstenen; porfyrie; systemische lupus erythematodes; hemolytisch uremisch syndroom; chorea van Sydenham; herpes gestationis; aan otosclerose gerelateerd gehoorverlies.

- Acute of chronische leverfunctiestoornissen kunnen een onderbreking van het gebruik van NuvaRing noodzakelijk maken totdat de leverfunctiewaarden genormaliseerd zijn. Als cholestatische geelzucht en / of aan cholestase gerelateerde pruritus optreedt nadat dit eerder is opgetreden tijdens een zwangerschap of tijdens vroeger gebruik van geslachtshormonen, dient het gebruik van de ring te worden gestaakt.
- Hoewel oestrogenen en progestagenen een effect kunnen hebben op de perifere insulineresistentie en glucosetolerantie, is er geen bewijs voor een verandering van het therapeutische regime bij diabetespatiënten die een hormonaal anticonceptivum gebruiken. Toch moeten vrouwen met diabetes met name in het begin van het gebruik van NuvaRing zorgvuldig opgevolgd worden.
- Er is melding gemaakt van verslechtering van de ziekte van Crohn en van colitis ulcerosa in verband met hormonaal anticonceptivum gebruik.
- Chloasma kan een enkele maal optreden, met name bij vrouwen met chloasma gravidarum in de anamnese. Vrouwen met een predispositie voor chloasma dienen blootstelling aan zonlicht of UV straling te vermijden zolang ze NuvaRing gebruiken.
- Als een vrouw last heeft van een van de volgende aandoeningen kan ze NuvaRing mogelijk niet goed inbrengen of de ring verliezen: prolaps van de cervix uteri, cystokele en / of rectokele, ernstige of chronische obstipatie.
- Het kan voorkomen dat vrouwen last krijgen van vaginitis tijdens het gebruik van NuvaRing. Er zijn geen aanwijzingen dat de effectiviteit van NuvaRing beïnvloed wordt door de behandeling van vaginitis, noch dat NuvaRing een effect heeft op de behandeling van vaginitis.

MEDISCH ONDERZOEK EN CONTROLE

Voordat met NuvaRing wordt begonnen en ook wanneer het gebruik na een onderbreking wordt hervat, moet een volledige medische anamnese (inclusief een familiale anamnese) worden afgenomen en moet zwangerschap worden uitgesloten. De bloeddruk moet worden gemeten en lichamelijk onderzoek moet worden uitgevoerd op geleide van de contra-indicaties (Paragraaf 4.3) en waarschuwingen (Paragraaf 4.4). De vrouw dient er op gewezen te worden de bijsluiter goed te lezen en de daarin gemelde adviezen te volgen. De frequentie en aard van periodieke opvolging moeten gebaseerd zijn op bewezen klinische praktijken en aangepast aan de individuele vrouw.

Men moet de vrouw erop wijzen dat NuvaRing geen bescherming biedt tegen HIV infecties (AIDS) en andere seksueel overdraagbare aandoeningen.

VERMINDERDE BETROUWBAARHEID

De betrouwbaarheid van NuvaRing kan verminderd zijn bij afwijken van het aanbevolen gebruik (Paragraaf 4.2) of het gelijktijdig gebruik van andere geneesmiddelen (Paragraaf 4.5).

VERMINDERDE CYCLUSCONTROLE

Onregelmatig bloedverlies (spotting of doorbraakbloeding) kan optreden tijdens het gebruik van NuvaRing. Als onregelmatig bloedverlies optreedt nadat eerdere cycli regelmatig waren en NuvaRing volgens de aanwijzingen gebruikt is, moet rekening gehouden worden met een niet-hormonale oorzaak en zijn afdoende diagnostische maatregelen geïndiceerd om maligniteiten of een zwangerschap uit te sluiten. Dit kan curettage betekenen.

Bij sommige vrouwen kan het vóórkomen dat er geen onttrekkingsbloeding optreedt tijdens de ringvrije periode. Als NuvaRing volgens de aanwijzingen in Paragraaf 4.2 is gebruikt, is het onwaarschijnlijk dat de vrouw zwanger is. Als NuvaRing echter niet volgens deze aanwijzingen is gebruikt in de periode voorafgaand aan de eerste uitgebleven onttrekkingsbloeding of als er twee keer geen onttrekkingsbloeding optreedt, moet zwangerschap worden uitgesloten voordat het gebruik van de ring wordt voortgezet.

BLOOTSTELLING VAN DE MAN AAN ETHINYLESTRADIOL EN ETONOGESTREL.

De mate en de mogelijke farmacologische rol van de blootstelling van de mannelijke seksuele partners aan ethinylestradiol en etonogestrel via absorptie door de penis zijn niet onderzocht.

4.5 Interactie met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

INTERACTIES

Interacties tussen hormonale contraceptiva en andere geneesmiddelen kunnen doorbraakbloedingen of falen van de contraceptie tot gevolg hebben. De volgende interacties zijn in de literatuur gerapporteerd.

Lever metabolisme: interacties kunnen optreden met geneesmiddelen die de microsomale enzymen induceren. Dit kan leiden tot een verhoogde klaring van geslachtshormonen (b.v. fenytoïne, fenobarbital, primidon, carbamazepine, rifampicine, en mogelijk ook oxcarbazepine, topiramaat, felbamaat, ritonavir, griseofulvine en producten die Sint-Janskruid (*Hypericum perforatum*) bevatten).

Interferentie met de enterohepatische kringloop: een aantal klinische rapporten suggereert dat de enterohepatische kringloop van oestrogenen kan afnemen wanneer bepaalde antibiotica worden gebruikt (b.v. penicillines, tetracyclines). Dit kan leiden tot een daling van de ethinylestradiol concentraties.

Vrouwen die met één van deze producten worden behandeld dienen tijdelijk naast NuvaRing bijkomstig een barrièremiddel te gebruiken of dienen een andere contraceptieve methode te kiezen. Bij gebruik van geneesmiddelen welke leiden tot inductie van microsomale enzymen dient de barrière methode gebruikt te worden gedurende de periode van gelijktijdig gebruik en gedurende 28 dagen na beëindiging ervan. Vrouwen die met antibiotica worden behandeld (met uitzondering van rifampicine en griseofulvine) dienen een barrière methode te gebruiken tot 7 dagen na het beëindigen van de behandeling. Als de gelijktijdige behandeling langer dan de ring cyclus van 3 weken duurt, dient de volgende ring zonder toepassing van het ring-vrije interval ingebracht te worden.

Op grond van farmacokinetische gegevens is het onwaarschijnlijk dat vaginaal toegediende antimycotica en spermiciden de anticonceptieve werking en veiligheid van NuvaRing zullen beïnvloeden.

LABORATORIUMBEPALINGEN

Het gebruik van anticonceptieve hormonen kan van invloed zijn op de uitslag van bepaalde laboratoriumbepalingen, o.a. biochemische parameters van lever-, schildklier-, bijnier- en nierfunctie, serumeiwitten (zoals corticosteroïdbindend globuline en sexhormoonbindend globuline), lipiden / lipoproteïne fracties, en parameters van koolhydraatmetabolisme, bloedstolling en fibrinolyse. In het algemeen blijven de veranderingen binnen het normaalbereik.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

NuvaRing is niet geïndiceerd tijdens zwangerschap. Indien gedurende het gebruik van NuvaRing zwangerschap optreedt, moet de ring verwijderd worden.

Uitgebreide epidemiologische studies hebben noch een toegenomen risico voor aangeboren afwijkingen aangetoond bij kinderen wier moeders voor de zwangerschap combinatie OAC's hadden gebruikt, noch een teratogeen effect wanneer de combinatie OAC's onbedoeld tijdens het begin van de zwangerschap waren gebruikt.

Vanwege de vaginale toedieningsroute, zijn de intra-uteriene concentraties van de anticonceptieve hormonen waarschijnlijk hoger dan in OAC-gebruiksters. Een effect op de foetus kan dan ook niet worden uitgesloten. Er zijn geen gegevens beschikbaar betreffende het verloop van zwangerschappen welke aan NuvaRing zijn blootgesteld.

De lactatie kan worden beïnvloed door oestrogenen omdat zij de hoeveelheid moedermelk kunnen verminderen en haar samenstelling kunnen wijzigen. Daarom wordt het gebruik van NuvaRing in het algemeen niet aangeraden voordat de zogende moeder haar kind volledig heeft gespeend. Kleine hoeveelheden van de anticonceptieve hormonen en / of hun metaboliëten worden uitgescheiden met de melk, maar er is geen bewijs dat dit een nadelige invloed heeft op de gezondheid van het kind.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Op basis van het farmacodynamisch profiel wordt verwacht dat NuvaRing geen of een verwaarloosbaar effect heeft op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Ongewenste effecten welke in het klinische onderzoek het meest frequent (door 5-6% van de vrouwen) zijn gerapporteerd zijn hoofdpijn, vaginitis en leukorroe. Mogelijk gerelateerde ongewenste effecten zijn vermeld in de onderstaande tabel.

<u>Lichaamssysteem</u>	<u>Frequentie van de ongewenste reacties</u>	
	<u>Vaak</u> <u>≥1/100</u>	<u>Soms</u> <u><1/100, ≥1/1000</u>
Stoornissen van de huid	Acne	Genitale pruritus, huiduitslag
Stoornissen van het centrale en perifere zenuwstelsel	hoofdpijn, migraine	duizeligheid
Psychiatrische stoornissen	depressie, emotionele labiliteit, afgenomen libido	angstig gevoel
Gastro-intestinale stoornissen	pijn in de onderbuik, misselijkheid	diarree, braken
Metabole en voedingsstoornissen	gewichtstoename	
Stoornissen t.h.v. de urinewegen	n.v.t.	blaasontsteking, urineweg infecties
Reproductieve stoornissen (man)	n.v.t.	ring gerelateerde problemen (b.v. problemen bij de coïtus)
Reproductieve stoornissen (vrouw)	Pijn in de onderbuik (gynecologisch), borstpijn, Ring gerelateerde problemen (b.v. expulsie, problemen bij de coïtus en voelen van een vreemd lichaam), Dysmenorroe, Leukorroe, Ongemakkelijk gevoel in de vagina, Vaginitis	cervicitis
Neoplasma	n.v.t.	borst fibroadenose
Algemeen	n.v.t.	opgezette buik, rugpijn, vermoeidheid

Een aantal ongewenste effecten welke werden gerapporteerd bij vrouwen die combinatie-OAC's gebruiken worden meer in detail besproken in sectie 4.4 Speciale waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik. Dit zijn onder meer:

- . Veneuze trombo-embolische aandoeningen;
- . Arteriële trombo-embolische aandoeningen;
- . Verhoogde bloeddruk;
- . Hormoonafhankelijke tumoren (b.v. levertumoren, borstkanker);
- . Chloasma.

4.9 Overdosering

Er zijn geen meldingen van ernstige schadelijke gevolgen van een overdosis van hormonale contraceptiva. Symptomen die in dit geval mogelijk kunnen optreden zijn misselijkheid, braken, en bij jonge meisjes, lichte vaginale bloeding. Er bestaat geen tegengif en verdere behandeling is alleen symptomatisch.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep (ATC): G03AA.

NuvaRing bevat etonogestrel en ethinyloestradiol. Etonogestrel is een progestageen afgeleid van 19-nortestosteron en bindt met hoge affiniteit aan progesteron receptoren in de doelorganen. Ethinyloestradiol is een oestrogeen dat in veel anticonceptiva gebruikt wordt. Het anticonceptieve effect van NuvaRing is gebaseerd op verschillende mechanismen, waarvan de belangrijkste de remming van de eisprong is.

Klinische studies zijn uitgevoerd bij vrouwen tussen de 18 en de 40 jaar. Tijdens dit klinisch onderzoek wat gelijktijdig is uitgevoerd in Europa en in de Verenigde Staten was de totale blootstelling meer dan 23.000 cycli.

In Europa werden de volgende resultaten verkregen:

<u>Analysemethode</u>	<u>Pearl index</u>	<u>95% CI</u>	<u>Aantal cycli</u>
Gebruikster + methode falen	0.6	0.24 – 1.4	12109
Methode falen	0.4	0.08 – 1.2	9880

In de Verenigde Staten werden de volgende resultaten verkregen:

<u>Analysemethode</u>	<u>Pearl index</u>	<u>95% CI</u>	<u>Aantal cycli</u>
Gebruikster + methode falen	1.7	0.98 – 2.9	11188
Methode falen	1.3	0.51 – 2.6	7169

Het verschil in de verkregen resultaten wordt voornamelijk toegeschreven aan het lagere percentage van vrouwen in de Verenigde Staten dat NuvaRing gebruikte volgens het voorgeschreven gebruik. Bovendien werd door vrouwen in de Amerikaanse studie de ring vaker langer dan 3 uur verwijderd, waarvoor niet standaard werd geadviseerd een additioneel anticonceptivum te gebruiken.

Om het risico van ongewenste zwangerschappen tijdens het gebruik van NuvaRing te beperken is het voorgeschreven gebruik aangescherpt ten opzichte van de aanbevelingen welke tijdens de klinische onderzoeken zijn gehanteerd. Dit betreft voornamelijk het advies om de ring gedurende 3 weken **zonder onderbreking** te gebruiken en een barrière methode te gebruiken in het geval van afwijkingen van het voorgeschreven gebruik (zie sectie 4.2).

Met de hogergedoseerde combinatie OAC's (0,050mg éthinylestradiol) is een verminderd risico aangetoond voor kanker van baarmoeder en ovaria. Het blijft nog te bevestigen of dit eveneens van toepassing is op de lager gedoseerde contraceptiva zoals Nuvaring.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Etonogestrel

ABSORPTIE

Het door NuvaRing afgegeven etonogestrel wordt snel geabsorbeerd door de vaginale mucosa. De maximale etonogestrel serumconcentratie van ongeveer 1700

pg/mL wordt ongeveer 1 week na inbrengen bereikt. De serumconcentraties vertonen kleine fluctuaties en nemen langzaam af tot ongeveer 1400 pg/mL na 3 weken. De absolute biologische beschikbaarheid is ongeveer 100%, hetgeen hoger is dan na orale toediening.

DISTRIBUTIE

Etonogestrel wordt gebonden aan serumalbumine en geslachtshormoonbindend globuline (GHBG). Het verdelingsvolume van etonogestrel is 2,3 L/kg.

METABOLISME

Etonogestrel wordt gemetaboliseerd via de bekende routes voor steroïdmetabolisme. De klaring van etonogestrel uit serum is ongeveer 3.5 L/h. Er is geen directe interactie gevonden met het gelijktijdig toegediende ethinyloestradiol.

ELIMINATIE

De serumconcentratie van etonogestrel neemt in twee fasen af. De terminale eliminatiefase wordt gekarakteriseerd door een halfwaardetijd van ongeveer 29 uur. Etonogestrel en zijn metabolieten worden uitgescheiden met de urine en de gal in een verhouding van 1,7:1. De halfwaardetijd voor de uitscheiding van de metabolieten is ongeveer 6 dagen.

Ethinyloestradiol

ABSORPTIE

Het door NuvaRing afgegeven ethinyloestradiol wordt snel geabsorbeerd door de vaginale mucosa. De maximale ethinyloestradiol serum concentratie van ongeveer 35 pg/mL wordt ongeveer 3 dagen na inbrengen bereikt en neemt vervolgens langzaam af tot ongeveer 18 pg/mL na 3 weken. De absolute biologische beschikbaarheid is ongeveer 56%, hetgeen vergelijkbaar is met die na orale toediening.

DISTRIBUTIE

Ethinyloestradiol wordt sterk maar aspecifiek gebonden aan serumalbumine. Een verdelingsvolume van ongeveer 15 L/kg werd vastgesteld.

METABOLISME

Ethinyloestradiol wordt voornamelijk gemetaboliseerd door aromatische hydroxylatie maar er wordt een grote variëteit aan gehydroxyleerde en gemethyleerde metabolieten gevormd. Deze komen voor als vrije metabolieten of als glucuronide- of sulfaatconjugaten. De klaring van ethinyloestradiol uit serum is ongeveer 35 L/h.

ELIMINATIE

De serumconcentratie van ethinyloestradiol neemt in 2 fasen af. De terminale eliminatiefase wordt gekarakteriseerd door een grote individuele variatie in halfwaardetijd, resulterend in een mediane halfwaardetijd van ongeveer 34 uur. Er wordt geen onveranderd ethinyloestradiol uitgescheiden. De metabolieten van ethinyloestradiol worden uitgescheiden met de urine en de gal in een verhouding van 1,3:1. De halfwaardetijd voor de uitscheiding van metabolieten is ongeveer 1,5 dag.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Preklinische gegevens voor ethinyloestradiol en etonogestrel gebaseerd op conventionele studies omtrent de veiligheid, herhaalde dosistoxiciteit, genotoxiciteit, carcinogeen vermogen en reproductietoxiciteit laten geen bijzonder risico voor de mens zien dat niet reeds bekend is voor de mens.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Ethyleen vinylacetaat copolymeer (28% vinylacetaat); ethyleen vinylacetaat copolymeer (9% vinylacetaat); magnesiumstearaat.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Er zijn geen gevallen van onverenigbaarheid bekend.

6.3 Houdbaarheid

36 maanden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voorafgaand aan verstrekking: 32 maanden bewaren bij 2 °C - 8 °C.

Op het moment van aflevering: de apotheker plaatst de leveringsdatum op de doos. Het product mag ingebracht worden tot 4 maanden na de leveringsdatum of tot aan de houdbaarheidsdatum. De datum die het eerst verstrijkt dient te worden aangehouden.

Na levering: 4 maanden, niet bewaren boven 30 °C.

In de oorspronkelijke verpakking bewaren.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Een zakje met één NuvaRing. Het zakje is gemaakt van aluminiumfolie met een binnenlaag van low density polyethyleen en een buitenlaag van polyester. Het is hersluitbaar en waterdicht. Het zakje is samen met de bijsluitertekst verpakt in een kartonnen doosje (1 of 3 zakjes per doosje).

6.6 Instructies voor gebruik, manipulatie en afvalverwerking

Zie Paragraaf 4.2: 'Dosering en wijze van toediening'. De apotheker moet op het doosje de datum van levering aangeven en de uiterste gebruiksdatum. Na verwijdering uit de vagina moet NuvaRing teruggeplaatst worden in het hersluitbaar zakje. NuvaRing dient via het normale huishoudelijk afval afgevoerd te worden op een wijze welke accidenteel contact met anderen verijd. NuvaRing mag niet via het toilet worden doorgespoeld.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Organon Europe BV, Kloosterstraat 6, 5349 AB Oss, Nederland

VERDELER

Organon België n.v., Terhulpssteenweg 166, 1170 Brussel, België

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

9. DATUM VAN GOEDKEURING/VERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

September 2003