

Información Local para Prescribir

NUVARING®
etonogestrel/etinilestradiol
Anillo Vaginal
0.120 mg/0.015 mg cada 24 horas

1. NOMBRE DEL PRODUCTO MEDICINAL

NuvaRing®

0.120 mg/0.015 mg en 24 horas, anillo vaginal.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

NuvaRing contiene 11.7 mg de etonogestrel y 2.7 mg de etinilestradiol.

El anillo libera etonogestrel y etinilestradiol en una cantidad promedio de 0.120 mg y 0.015 mg, respectivamente durante 24 horas, en un período de 3 semanas.

Para la lista completa de excipientes, ver Sección 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

Posología

Para lograr la efectividad anticonceptiva, NuvaRing debe ser utilizado según las indicaciones (ver '¿Cómo usar NuvaRing?' y '¿Cómo iniciar el uso de NuvaRing?').

Población pediátrica

La seguridad y eficacia de NuvaRing en adolescentes menores de 18 años no han sido estudiadas.

4.2.1 ¿Cómo usar NuvaRing?

La mujer por si sola puede insertar NuvaRing en la vagina. El médico debe asesorar a la mujer sobre como insertar y extraer NuvaRing. Para la inserción la mujer debe elegir una posición que le sea más cómoda para ella, por ejemplo, de pie con una pierna levantada, en cuclillas o recostada. NuvaRing debe ser comprimido e insertarlo en la vagina hasta que lo sienta cómodo. La posición exacta de NuvaRing en la vagina no es crítica 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 de manera continua durante 3 semanas. Aconseje a las mujeres que comprueben regularmente la presencia de NuvaRing en la vagina (por ejemplo, antes y después del coito). Si NuvaRing es expulsado accidentalmente, la mujer deberá seguir las instrucciones proporcionadas en la Sección 4.2.3 '¿Qué hacer si el anillo estuvo temporalmente fuera de la vagina?' (para más información, ver también Sección 4.4.7 'Expulsión').

NuvaRing debe ser extraído después de 3 semanas de uso en 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 un nuevo anillo (por ejemplo, *si NuvaRing es insertado un Miércoles alrededor de las 22:00 h, el anillo deberá ser extraído también un Miércoles, 3 semanas después aproximadamente a las 22:00 h. El Miércoles siguiente se deberá insertar un nuevo anillo*). NuvaRing puede ser extraído engancho el dedo índice bajo el anillo o sujetando el anillo entre los dedos índice y medio y tirando hacia afuera (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 la Sección 6.6. El sangrado por supresión usualmente comienza 2-3 días después de la extracción de NuvaRing y puede no haber finalizado completamente antes de que le toque insertar el siguiente anillo.

Uso con otros productos vaginales

NuvaRing puede interferir con la colocación y posición correctas de ciertos métodos femeninos de barrera como un diafragma, capuchón cervical o condón femenino. Estos métodos no deben utilizarse como métodos de respaldo con NuvaRing.

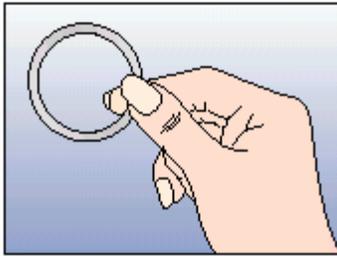


Figura 1
Retirar NuvaRing del sobre

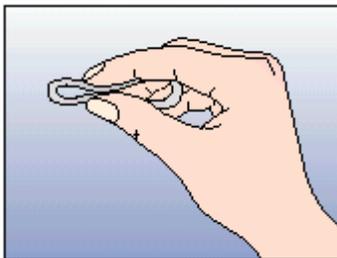
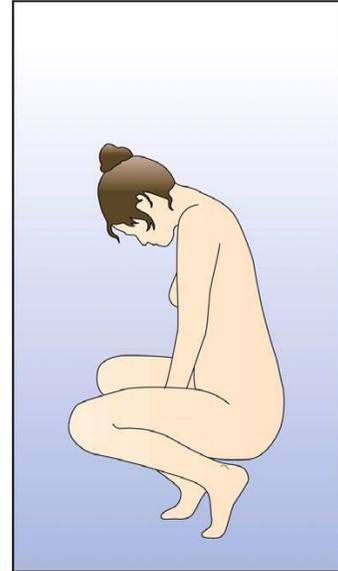
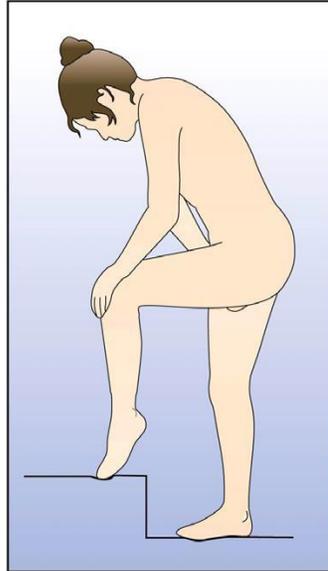


Figura 2
Comprimir el anillo

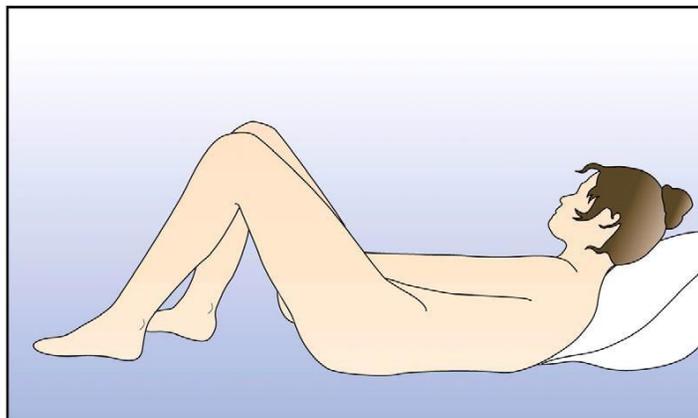


Figura 3
Elegir una posición cómoda para insertar el anillo

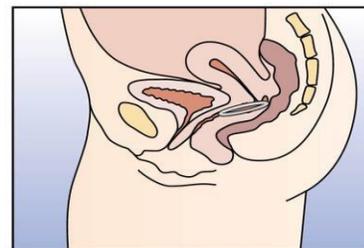
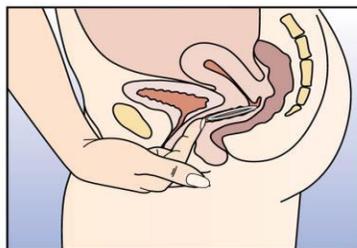
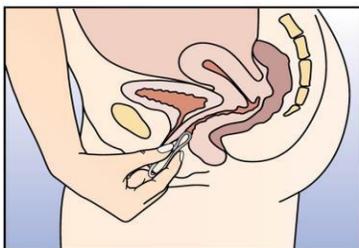
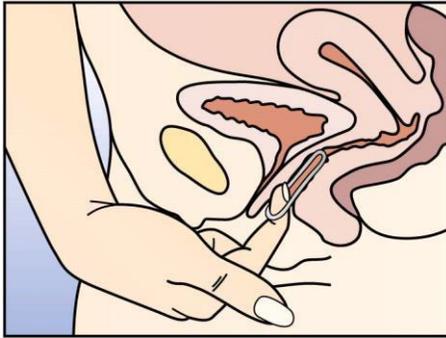


Figura 4A

Figura 4B

Figura 4C

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



*Figura 5:
NuvaRing puede ser extraído
enganchando el dedo índice bajo el
anillo o sujetando el anillo entre los
dedos índice y medio y tirando del
mismo hacia afuera.*

4.2.2 ¿Cómo iniciar el uso de NuvaRing?

Sin uso de anticonceptivos hormonales en el ciclo precedente

NuvaRing tiene que ser insertado en el primer día del ciclo natural de la mujer (es decir, el primer día de la menstruación). Es permitido empezar los días 2-5, 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 de un anticonceptivo hormonal combinado

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

Si la mujer ha estado usando su método anterior consistente y correctamente y si está razonablemente segura de que no está embarazada, también puede cambiar de su anticonceptivo hormonal combinado anterior cualquier día del ciclo.

El intervalo sin uso de hormonas del método anterior nunca deberá prolongarse más allá del tiempo recomendado.

Cambio de un método con progestágeno solo (minipíldora, implante o inyección) o de un sistema intrauterino (SIU) de liberación de progestágeno

La mujer puede cambiar en cualquier día de la minipíldora (de un implante o SIU en el día de su extracción, de un inyectable cuando se deba aplicar la siguiente inyección) pero en todos estos casos debe utilizar un método de barrera adicional durante los primeros 7 días de uso de NuvaRing.

Después de un aborto en el primer trimestre

La mujer puede empezar inmediatamente. Al hacerlo, ella no necesita tomar medidas anticonceptivas adicionales. Si se considera que un cambio inmediato no es aconsejable, la mujer debe seguir las recomendaciones proporcionadas en la Sección '*sin uso de anticonceptivos hormonales en el ciclo precedente*'. Mientras tanto, se le debe aconsejar que utilice un método anticonceptivo alternativo.

Después del parto o de un aborto en el segundo trimestre

Para mujeres en período de lactancia, ver Sección 4.6.

Se debe 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 debe 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, se debe excluir el embarazo o la mujer tiene que esperar su primer período menstrual, antes de empezar a usar NuvaRing.

El riesgo incrementado de tromboembolismo venoso (TEV) durante el período post-parto debe ser considerado cuando se reinicie el uso de NuvaRing (ver Sección 4.4).

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 una desviación, se puede recomendar lo siguiente:

- **Qué hacer en caso de un intervalo prolongado sin anillo**

La mujer debe insertarse un nuevo anillo tan pronto lo recuerde. Además, durante los 7 días siguientes debe utilizar un método de barrera, como un condón masculino. Si ha mantenido relaciones sexuales durante el intervalo sin anillo, se debe considerar la posibilidad de un embarazo. Cuanto mayor sea el intervalo sin anillo, mayor será el riesgo de un embarazo.

- **Qué hacer si el anillo estuvo temporalmente fuera de la vagina**

NuvaRing debe dejarse en la vagina durante un período continuo de 3 semanas. Si el anillo es expulsado accidentalmente se lo puede enjuagar con agua fría o tibia (no caliente) y puede ser reinsertado inmediatamente.

Si NuvaRing estuvo fuera de la vagina durante **menos de 3 horas**, la eficacia anticonceptiva no se disminuye. La mujer debe reinsertarse el anillo lo más pronto posible, pero a más tardar dentro de 3 horas.

Si NuvaRing ha estado fuera de la vagina, o se sospecha que estuvo fuera de la vagina durante **más de 3 horas durante la primera o la segunda semana** de uso, la eficacia anticonceptiva puede verse reducida. La mujer debe reinsertar el anillo tan pronto lo recuerde. Se debe utilizar un método de barrera, como un condón masculino, hasta que NuvaRing haya permanecido en la vagina de forma continua durante 7 días. Cuanto mayor haya sido el tiempo que NuvaRing ha estado fuera de la vagina y cuanto más cerca esté del intervalo sin uso del anillo, mayor es el riesgo de un embarazo.

Si NuvaRing ha estado fuera de la vagina, o se sospecha que estuvo fuera de la vagina por **más de 3 horas durante la tercera semana** del período de uso

de tres semanas, la eficacia anticonceptiva puede verse reducida. 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 tres semanas. La mujer puede no experimentar sangrado por supresión de su ciclo anterior. Sin embargo, puede ocurrir manchado o sangrado inesperado.

2. Tener sangrado por supresión e insertar un nuevo anillo en un lapso no superior a 7 días (7x24 horas) desde el momento en que el anillo anterior fue removido o expulsado.

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

Si NuvaRing estuvo fuera de la vagina durante un periodo de tiempo desconocido, la posibilidad de embarazo debe ser considerada. Se debe realizar una prueba de embarazo antes de insertar un nuevo anillo.

- **Qué hacer en caso de uso prolongado 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 un nuevo anillo. Si NuvaRing ha estado colocado durante **más de 4 semanas**, la eficacia anticonceptiva puede verse reducida y se debe excluir la posibilidad de embarazo antes de insertar un nuevo NuvaRing.

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

4.2.4 Cómo cambiar períodos o retrasar un período

Para **retrasar** un período, la mujer puede insertar un nuevo anillo sin tener un intervalo sin anillo. El siguiente anillo puede ser utilizado hasta 3 semanas nuevamente. La mujer puede experimentar sangrado o manchado. Luego se reanuda el uso regular de NuvaRing después del intervalo usual de una semana sin uso del anillo.

Para **cambiar** su período a otro día de la semana diferente al que la mujer está acostumbrada 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 listadas a continuación. En caso de aparecer por primera vez cualquiera de estas

condiciones durante el uso de NuvaRing, se lo deberá extraer inmediatamente.

- Presencia o antecedentes de trombosis venosa, con o sin embolismo pulmonar.
- Presencia o antecedentes de trombosis arterial (por ejemplo, accidente cerebrovascular, infarto de miocardio) o pródromos de una trombosis (por ejemplo, angina de pecho o ataque isquémico transitorio).
- Predisposición conocida para trombosis venosa o arterial, con o sin compromiso hereditario como por ejemplo resistencia a la Proteína C Activada (PCA), deficiencia de antitrombina III, deficiencia de proteína C, deficiencia de proteína S, hiperhomocisteinemia y anticuerpos antifosfolipídicos (anticuerpos anticardiolipina, anticoagulante lúpico).
- Cirugía mayor con inmovilización prolongada (ver Sección 4.4).
- 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 pueden constituir una contraindicación (ver en 'Advertencias y precauciones especiales de uso').
- Pancreatitis o antecedentes de la misma si se asociada con hipertrigliceridemia severa.
- Presencia o antecedentes de enfermedad hepática severa siempre que los valores de la función hepática no se hayan normalizado.
- Presencia o antecedentes de tumores hepáticos (benignos o malignos).
- Conocimiento o sospecha de neoplasias malignas de los órganos genitales o de las mamas si son influenciadas por los esteroides sexuales.
- Sangrado vaginal no diagnosticado.
- Conocimiento o sospecha de embarazo.
- Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes listados en la sección 6.1 de NuvaRing.

NuvaRing está contraindicado para usarse con el régimen de medicamentos combinados contra el virus de la Hepatitis C (VHC) ombitasvir/paritaprevir /ritonavir con o sin dasabuvir (ver sección 4.4).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de uso

4.4.1 Advertencias

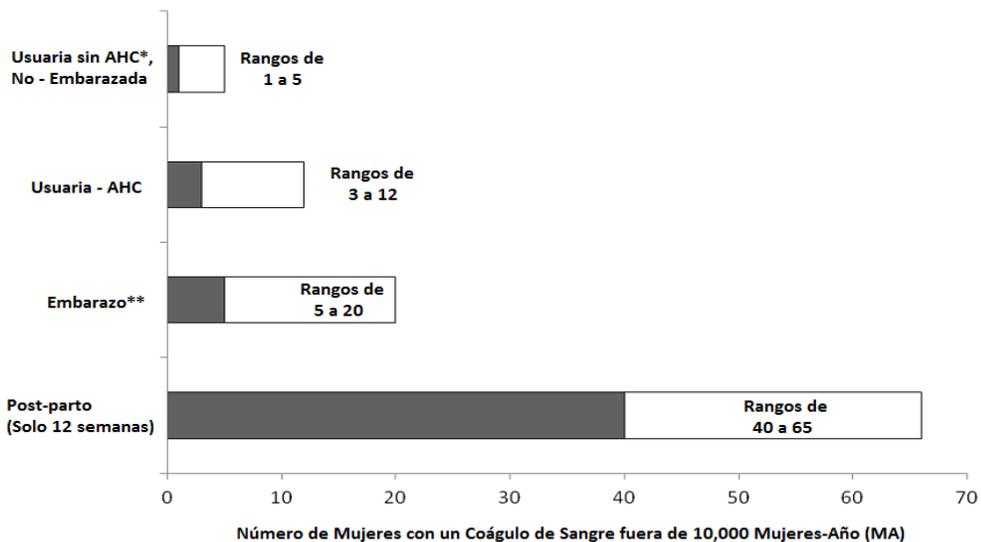
Si se presentan cualquiera de las condiciones/factores de riesgo mencionados a continuación, se deber considerar los beneficios del uso de NuvaRing frente a los posibles riesgos para cada mujer en particular y discutirlos con la paciente antes de que decida empezar a utilizarlo. En el caso de que se agrave, exacerbe o aparezca por primera vez cualquiera de estas condiciones o factores de riesgo, la mujer debe consultar a su médico.

El médico debe entonces, decidir si debe ser discontinuado el uso de NuvaRing.

1. *Trastornos Circulatorios*

- El uso de anticonceptivos hormonales combinados (AHCs) ha sido asociado con la aparición de trombosis venosa (trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar) y trombosis arterial y complicaciones asociadas, a veces con consecuencias fatales.
- El uso de AHCs conlleva un incremento del riesgo de tromboembolismo venoso (TEV) en comparación con el no uso. El riesgo excesivo de TEV es más elevado durante el primer año que una mujer utiliza un AHC. Los datos de un estudio de seguridad de cohorte prospectivo de gran tamaño de varios anticonceptivos orales combinados (AOCs) sugieren que este aumento en el riesgo, en comparación al de las usuarias sin AOC, es mayor durante los primeros 6 meses de uso del AOC y está presente inicialmente después de iniciar un AOC o reiniciar (después de un intervalo sin píldora de 4 semanas o más) el mismo o un AOC diferente. Este riesgo aumentado es menor que el riesgo de TEV asociado con el embarazo, el cual se estima que es de 5 a 20 casos por cada 10.000 mujeres-año (MA). El TEV es fatal en el 1-2% de los casos.
- La siguiente figura muestra el riesgo de desarrollar un TEV en mujeres que no estén embarazadas y que no usen AHCs, en mujeres que usen AHCs, en mujeres embarazadas, y en mujeres en el período post-parto. Para poner el riesgo de desarrollar un TEV en perspectiva: Si 10.000 mujeres que no estén embarazadas y que no usen AHCs son seguidas durante un año, entre 1 y 5 de estas mujeres desarrollarán un TEV.

Probabilidad de Desarrollar un TEV



*AHC = anticonceptivo hormonal combinados

** Datos de embarazos basados en la duración real del embarazo en los estudios de referencia. Basados en un modelo de asunción de que la duración del embarazo es de 9 meses, la tasa es de 7 a 27 por 10,000 MA.

- En los estudios requeridos o patrocinados por las agencias reguladoras, las usuarias de NuvaRing tuvieron un riesgo de TEV similar al de usuarias de AOC (ver tabla abajo para los cocientes de riesgo ajustados). Un gran estudio prospectivo, observacional, la Vigilancia Activa Transatlántica sobre Seguridad Cardiovascular de NuvaRing (TASC, por sus siglas en inglés), investigó el riesgo de TEV para las nuevas usuarias, las que cambian y las que reinician con NuvaRing y AOCs en una población representativa de las usuarias clínicas de rutina. Se realizó un seguimiento de las mujeres durante 24 a 48 meses. Los resultados mostraron un riesgo similar de TEV entre usuarias de NuvaRing (incidencia de TEV 8.3 por 10.000 MA) y mujeres que utilizan AOCs (incidencia de TEV 9.2 por 10.000 MA). En las mujeres que utilizan AOCs, con exclusión de desogestrel (DSG), gestodeno (GSD) y drospirenona (DRSP), la incidencia de TEV fue de 8.5 por 10.000 MA.
- Un estudio retrospectivo de cohorte con datos de 4 planes de salud en los EE.UU. ("estudio financiado por la FDA ") mostró una incidencia de TEV para las nuevas usuarias de NuvaRing de 11.4 casos por 10.000 MA y para las nuevas usuarias de AOC que contienen levonorgestrel (LNG) de 9.2 casos por 10.000 MA.

Estimaciones (Niveles de riesgo) del Riesgo de Tromboembolismo Venoso en Usuarias de NuvaRing Comparado con Usuarias de Anticonceptivos Orales Combinados (AOCs)

Estudio Epidemiológico (Autor, Año de Publicación) Población Estudiada	Comparador de Producto (s)	Niveles de Riesgo (NR) (95% IC)
TASC (Dinger , 2012) Iniciadoras, incluyendo nuevas usuarias, las que cambian y las que reinician	Todos los AOCs disponibles durante el transcurso del estudio* AOCs disponibles excluyendo DSG, GSD, AOs que contienen DRSP	NR [†] : 0.8 (0.5 – 1.5) NR [†] : 0.9 (0.4 – 2.0)
"Estudio financiado por la FDA" (Sidney, 2011) Primer uso de un Anticonceptivo hormonal combinado (AHC) durante el período de estudio	AOCs disponibles durante el curso del estudio [§] LNG/0.03 mg etinilestradiol	NR [†] : 1.09 (0.55 – 2.16) NR [†] : 0.96 (0.47 – 1.95)

* Incluye AOCs de baja dosis que contienen las siguientes progestinas: acetato de clormadinona, acetato de ciproterona, desogestrel, dienogest, drospirenona, diacetato de etinodiol, gestodeno, levonorgestrel, noretindrona, norgestimato, o norgestrel.

† Ajustado por edad, IMC, tiempo de uso, antecedentes de TEV

§ Incluye dosis bajas de AOCs que contienen las siguientes progestinas: norgestimato, noretisterona, o levonorgestrel

¶ Ajustado por edad, lugar, año de entrada al estudio

- En casos extremadamente raros se ha reportado casos de trombosis en otros vasos sanguíneos, por ejemplo, venas y arterias hepáticas, mesentéricas, renales, cerebrales o retinales, en las usuarias de AHC.
- Los síntomas de trombosis venosa o arterial pueden incluir: dolor y/o hinchazón unilateral inusual en la pierna; dolor intenso y repentino en el pecho, con o sin irradiación al brazo izquierdo; disnea repentina; aparición repentina de tos; cualquier cefalea inusual, severa y prolongada; pérdida repentina parcial o completa de la visión; diplopía; dificultad para hablar o afasia; vértigo; síncope con o sin convulsión focal; debilidad o entumecimiento muy marcado que afecta repentinamente un lado o una parte del cuerpo; alteraciones motoras, abdomen 'agudo'.
- El riesgo de tromboembolismo venoso aumenta con:
 - aumento de la edad;
 - un antecedente familiar positivo (es decir, tromboembolismo venoso en un hermano o padre a una edad relativamente joven). Si se sospecha una predisposición hereditaria, la mujer debe ser remitida a un especialista para asesoramiento antes de decidir sobre el uso de cualquier anticonceptivo hormonal;
 - inmovilización prolongada, cirugía mayor, cualquier cirugía en las piernas, o trauma mayor. En estos casos se recomienda suspender el uso (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. Ver también Sección 4.3 'Contraindicaciones'.
 - obesidad (índice de masa corporal superior a 30 kg/m²);
 - y posiblemente también con tromboflebitis superficial y venas varicosas. No hay consenso sobre el posible papel de estas condiciones en la etiología de la trombosis venosa.
- El riesgo de complicaciones tromboembólicas arteriales aumenta con:
 - aumento de la edad;
 - tabaquismo (el riesgo es mayor cuanto mayor sea el consumo de tabaco y la edad, especialmente en mujeres mayores de 35 años de edad);
 - dislipoproteinemia;
 - obesidad (índice de masa corporal superior a 30 kg/m²);
 - hipertensión;
 - migraña;
 - enfermedad cardíaca valvular;
 - fibrilación auricular;
 - un antecedente familiar positivo (trombosis arterial en un hermano o padre a una edad relativamente joven). Si se sospecha una predisposición hereditaria, la mujer deberá ser remitida a un especialista para asesoramiento antes de decidir sobre el uso de cualquier anticonceptivo hormonal.
- Los factores bioquímicos que pueden ser indicadores de predisposición hereditaria o adquirida para trombosis venosa o arterial incluyen resistencia a la Proteína C Activada (PCA), hiperhomocisteinemia, deficiencia de

antitrombina III, deficiencia de proteína C, deficiencia de proteína S, anticuerpos antifosfolipídicos (anticuerpos anticardiolipina, anticoagulante lúpico).

- Otras condiciones médicas que se han asociado con eventos adversos circulatorios incluyen diabetes mellitus, lupus eritematoso sistémico, síndrome urémico hemolítico, enfermedad inflamatoria crónica intestinal (por ejemplo, enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa), y enfermedad de células falciformes.
- Debe considerarse el aumento de riesgo de tromboembolismo en el puerperio (para información, ver Sección 4.6 'Fertilidad, embarazo y lactancia').
- Un aumento en la frecuencia o gravedad de la migraña durante el uso de anticonceptivos hormonales (que puede ser prodrómico de un evento cerebrovascular) puede ser una razón para suspender de inmediato el uso de anticonceptivos hormonales.
- Las mujeres que usan anticonceptivos hormonales combinados (AHCs) deben ser aconsejadas de ponerse en contacto con su médico en caso de posibles síntomas de trombosis. En caso de sospecha o confirmación de trombosis, el uso de AHC debe ser suspendido. Una adecuada anticoncepción debe ser iniciada debido a la teratogenicidad del tratamiento anticoagulante (cumarinas).

2. Tumores

- El factor de riesgo más importante para cáncer de cuello uterino es la infección persistente del virus del papiloma humano (VPH). Los estudios epidemiológicos han indicado que el uso de AOCs a largo plazo contribuyen a este aumento del riesgo, pero sigue habiendo incertidumbre sobre el grado en que este hallazgo es atribuible a efectos de confusión, como el aumento de la detección cervical y la diferencia en el comportamiento sexual incluyendo el uso de anticonceptivos de barrera, o una asociación causal. Se desconoce como este efecto se relaciona con NuvaRing.
- Un meta análisis de 54 estudios epidemiológicos informó que existe un riesgo relativo ligeramente mayor (RR = 1.24) de que se diagnostique cáncer de mama en mujeres que actualmente están usando AOC. El exceso de riesgo desaparece gradualmente en el transcurso de los 10 años posteriores al cese del uso. Debido a que el cáncer de seno es poco frecuente en mujeres menores de 40 años, el número excesivo de diagnósticos de cáncer de seno en las usuarias actuales y recientes de AOC es pequeño en relación con el riesgo general de cáncer de seno. Los cánceres de mama diagnosticados en usuarias habituales tienden a ser menos avanzados clínicamente que los cánceres diagnosticados en usuarias no habituales.
- En otro estudio epidemiológico de 1,8 millones de mujeres danesas seguidas de un promedio de 10,9 años, el RR reportado de cáncer de mama entre las usuarias de AOC aumentó con el uso de mayor duración en comparación con

las mujeres que nunca usaron AOC (RR total 1.19; 1 a menos de 5 años de uso a 1.46 después de más de 10 años de uso). La diferencia de riesgo absoluto informada (número de casos de cáncer de mama entre los que nunca han sido usuarios en comparación con los usuarios actuales y recientes de AOC) fue pequeña: 13 por cada 100,000 mujeres-año.

- Los estudios epidemiológicos no proporcionan evidencia de causalidad. El patrón observado de aumento del riesgo puede deberse a un diagnóstico más temprano de cáncer de mama en usuarios de AOC, a los efectos biológicos de AOC o a una combinación de ambos.

En casos raros, han sido reportados tumores hepáticos benignos y, aún más raramente, tumores hepáticos malignos en usuarias de AOCs. En casos aislados, estos tumores han dado lugar a hemorragias intraabdominales potencialmente mortales. Por lo tanto, se debe considerar un tumor hepático en el diagnóstico diferencial cuando ocurre dolor abdominal superior severo, hepatomegalia o signos de hemorragia intraabdominal en mujeres que utilizan NuvaRing.

3. Reacciones hipersensibles

- Se han informado reacciones de hipersensibilidad de angioedema y anafilaxia durante el uso de NuvaRing. Si se sospecha angioedema y/o anafilaxia, NuvaRing debe suspenderse y administrarse el tratamiento apropiado.

4. Hepatitis C

- Durante los ensayos clínicos algunos regímenes de medicamentos combinados contra el VHC, se observó una elevación de ALT en mujeres que utilizaban medicamentos que contenían etinilestradiol (véase la Sección 4.5.1). Por ejemplo, con el régimen de medicamentos combinados contra el VHC ombitasvir /paritaprevir /ritonavir con o sin dasabuvir, las elevaciones de ALT superiores a 5 veces el límite superior de la normalidad (LSN) fueron significativamente más frecuentes en las mujeres que utilizan medicamentos que contienen etinilestradiol tales como los Anticonceptivos Hormonales Combinados (AHC). NuvaRing debe suspenderse antes de iniciar el tratamiento con el régimen de medicamentos combinados ombitasvir /paritaprevir /ritonavir con o sin dasabuvir (ver Secciones 4.3 y 4.5). NuvaRing puede reiniciarse aproximadamente 2 semanas después de completar el tratamiento con el régimen de medicamentos combinados.

5. Otras condiciones

- Las mujeres con hipertrigliceridemia, o antecedentes familiares de la misma, pueden tener un mayor riesgo de pancreatitis cuando usan anticonceptivos hormonales.
- Los estrógenos exógenos pueden inducir o exacerbar los síntomas del angioedema hereditario y adquirido.

- A pesar de que han sido reportados pequeños aumentos en la presión arterial en muchas mujeres que utilizan anticonceptivos hormonales, los incrementos clínicamente relevantes son raros. No se ha establecido una relación definitiva entre el uso de anticonceptivos hormonales y la hipertensión clínica. Sin embargo, si durante el uso de NuvaRing se desarrolla una hipertensión clínicamente significativa y 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 alcanzan valores normotensos con el tratamiento antihipertensivo.
- Se ha informado que las siguientes condiciones ocurren o empeoran tanto con el embarazo como durante el uso de anticonceptivos hormonales, pero la evidencia de una asociación con su uso no es concluyente: 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 otosclerosis
- Los trastornos agudos o crónicos 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 colestática y/o prurito relacionado con colestasis, que se produjo por primera vez durante el embarazo o el uso previo de esteroides sexuales requiere la discontinuación del anillo.
- Aunque los estrógenos y los progestágenos pueden tener un efecto sobre la resistencia periférica a la insulina y la tolerancia a la glucosa, no hay evidencia de la necesidad de alterar el régimen terapéutico en pacientes diabéticas que utilizan anticoncepción hormonal. Sin embargo, las mujeres diabéticas deben ser monitoreadas cuidadosamente mientras utilizan NuvaRing, especialmente en los primeros meses de uso.
- La enfermedad de Crohn y la colitis ulcerativa se han reportado en asociación con el uso de anticonceptivos hormonales.
- Puede presentarse cloasma ocasionalmente, en especial en mujeres con antecedentes de cloasma gravídico. Las mujeres con tendencia al cloasma deben evitar la exposición al sol o a la radiación ultravioleta durante el uso de NuvaRing.
- Si una mujer tiene cualquiera de las siguientes condiciones, puede que no sea capaz de insertarse NuvaRing correctamente o puede de hecho perder el anillo: prolapso uterino, cistocele y/o rectocele, estreñimiento severo o crónico.

Se ha reportado muy rara vez que NuvaRing es insertado inadvertidamente en la uretra y posiblemente termina en la vejiga. Por lo tanto, debe considerarse un posicionamiento incorrecto en el diagnóstico diferencial en el caso de síntomas de cistitis.

- Durante el uso de NuvaRing, las mujeres pueden experimentar vaginitis ocasionalmente. No hay 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 (ver Sección 4.5.1 'Interacciones').
- Se ha reportado muy rara vez la adhesión del anillo al tejido vaginal, que requiera la extracción por un profesional de la salud. En algunos casos, cuando el tejido ha crecido sobre el anillo, se consiguió la extracción cortando el anillo sin realizar incisión del tejido vaginal superpuesto.

4.4.2 Examen/consulta médica

Antes de iniciar o reanudar el uso de NuvaRing se debe tomar una historia clínica completa (incluyendo los antecedentes médicos familiares) y se debe excluir al embarazo. Se deben tomar la presión arterial y el examen físico, guiados por las contraindicaciones (Sección 4.3) y advertencias (Sección 4.4.1). Se debe recomendar a la mujer que lea cuidadosamente el prospecto y que siga las recomendaciones proporcionadas. La frecuencia y naturaleza de los controles periódicos debe basarse en la práctica clínica establecida y adaptada a cada mujer.

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

4.4.3 Eficacia reducida

La eficacia de NuvaRing puede reducirse en el caso de incumplimiento (Sección 4.2.3), o cuando se utilizan medicamentos concomitantes que disminuyen la concentración plasmática de etonogestrel (Sección 4.5.1).

4.4.4 Control de ciclos reducidos

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

En algunas mujeres, puede que no se presente un sangrado por supresión durante el intervalo sin anillo. Si NuvaRing ha sido utilizado de acuerdo con las instrucciones descritas en la Sección 4.2, es improbable que la mujer esté embarazada. Sin embargo, si NuvaRing no ha sido utilizado de acuerdo a estas instrucciones antes de la primera falta de sangrado por supresión o si se han producido dos faltas de sangrado por supresión, 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 ha examinado el alcance y el posible papel farmacológico de la exposición de las parejas sexuales masculinas al etinilestradiol y al etonogestrel por absorción a través del pene.

4.4.6 Anillos rotos

En raras ocasiones se ha reportado que NuvaRing se desconecte durante el uso (ver Sección 4.5.1 'Interacciones'). Debido a que el núcleo de NuvaRing es sólido, su contenido se mantendrá intacto y la liberación de las hormonas no se verá significativamente afectada. Se ha reportado una lesión vaginal asociada con la rotura del anillo. En el caso de desconexión del anillo, es probable que ocurra expulsión (ver Sección 4.2.3 'Qué hacer si el anillo estuvo temporalmente fuera de la vagina'). Si NuvaRing está roto, la mujer debe desechar el anillo y reemplazarlo con un anillo nuevo.

4.4.7 Expulsión

Se ha informado expulsión de NuvaRing, por ejemplo, si el anillo no fue insertado correctamente, al retirar un tampón, durante las relaciones sexuales, o en caso de estreñimiento severo o crónico. Por lo tanto, es un buen hábito que la mujer verifique regularmente la presencia de NuvaRing (por ejemplo, antes y después del coito). Si NuvaRing es expulsado accidentalmente, la mujer debe seguir las instrucciones proporcionadas en la Sección 4.2.3 'Qué hacer si el anillo estuvo temporalmente fuera de la vagina'.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

4.5.1 Interacciones con otros medicamentos

Nota: La información para prescribir de medicamentos concomitantes debe ser consultada para identificar interacciones potenciales.

Las interacciones entre anticonceptivos hormonales y otros medicamentos pueden dar lugar a hemorragia inesperada y/o falla anticonceptiva. En la literatura se han reportado las siguientes interacciones.

Metabolismo hepático: Pueden ocurrir interacciones con medicamentos o productos herbarios que inducen las enzimas microsomales, específicamente las enzimas del citocromo P450 (CYP), lo cual puede dar como resultado un aumento de la depuración reduciendo las concentraciones plasmáticas de las hormonas sexuales y puede disminuir la efectividad de anticonceptivos hormonales combinados, incluyendo NuvaRing. Estos productos incluyen fenitoína, fenobarbital, primidona, bosentán, carbamazepina, rifampicina, y posiblemente también oxcarbazepina, topiramato, felbamato, griseofulvina y algunos inhibidores de la proteasa del VIH (por ejemplo, ritonavir) y los inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos (por ejemplo, efavirenz) y los productos que contienen el remedio herbario la hierba de San Juan.

La inducción enzimática puede ocurrir después de unos pocos días de

tratamiento. La máxima inducción enzimática se observa generalmente en unas pocas semanas. Después de interrumpir la terapia con el medicamento, la inducción enzimática puede durar hasta unos 28 días.

Cuando se coadministra con anticonceptivos hormonales, muchas combinaciones de inhibidores de la proteasa del VIH (por ejemplo, nelfinavir) y los inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos (por ejemplo, nevirapina), y/o combinaciones con medicamentos para el virus de la Hepatitis C (VHC) (por ejemplo, boceprevir, telaprevir), pueden incrementar o disminuir las concentraciones plasmáticas de las progestinas, incluyendo etonogestrel, o estrógenos. El efecto neto de estos cambios puede ser clínicamente relevante en algunos casos.

Las mujeres que reciben cualquiera de los medicamentos o productos herbarios inductores de enzimas hepáticas mencionados anteriormente deben ser advertidas de que la eficacia de NuvaRing puede verse reducida. Se debe utilizar un método anticonceptivo de barrera en adición a NuvaRing durante la administración de un medicamento inductor de enzimas hepáticas, y durante 28 días después de la discontinuación del medicamento inductor de enzimas hepáticas. Nota: NuvaRing no debe utilizarse con un diafragma, capuchón cervical, o condón femenino.

Si la administración concomitante del medicamento se extiende más allá de 3 semanas de un ciclo con anillo, se debe insertar el siguiente anillo inmediatamente, sin tener el intervalo habitual sin el anillo.

Para mujeres en terapia a largo plazo con medicamentos de inducción enzimática, debe considerarse un método anticonceptivo alternativo que no se vea afectado por los medicamentos de inducción enzimática.

En un estudio de interacción farmacocinética, la administración oral de amoxicilina (875 mg, dos veces al día) o doxiciclina (200 mg el día 1, seguido por 100 mg diarios) por 10 días durante el uso de NuvaRing, no afectó significativamente la farmacocinética de etonogestrel y etinilestradiol (EE). Los efectos de otros antibióticos en las concentraciones de etonogestrel o etinilestradiol no fueron evaluados.

La administración concomitante de inhibidores del CYP3A4 fuertes (ej., ketoconazol, itraconazol, claritromicina) o moderados (ej., fluconazol, diltiazem, eritromicina) puede aumentar las concentraciones séricas de estrógenos o progestinas, incluyendo etonogestrel.

Se han notificado casos de rotura de anillo durante el uso concomitante de preparados intravaginales, que incluyen productos antimicóticos, antibióticos y lubricantes (ver Sección 4.4.6 "Anillos rotos"). Basado en 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 otros

medicamentos. En consecuencia, las concentraciones plasmáticas y tisulares pueden ya sea aumentar (por ejemplo, ciclosporina) o disminuir (por ejemplo, lamotrigina).

Durante los ensayos clínicos con el régimen de medicamentos combinados contra el VHC ombitasvir /paritaprevir /ritonavir con o sin dasabuvir, las elevaciones de ALT superiores a 5 veces el límite superior de la normalidad (LSN) fueron significativamente más frecuentes en las mujeres que utilizan medicamentos que contienen etinilestradiol tales como los Anticonceptivos Hormonales Combinados (AHC). NuvaRing debe suspenderse antes de iniciar el tratamiento con el régimen de medicamentos combinados ombitasvir /paritaprevir /ritonavir con o sin dasabuvir (ver secciones 4.3 y 4.4). NuvaRing puede reiniciarse aproximadamente 2 semanas después de la completar el tratamiento con el régimen de medicamentos combinados.

El uso concomitante con algunos otros medicamentos antivirales contra el VHC, como los que contienen glecaprevir/pibrentasvir, puede aumentar el riesgo de una elevación de ALT (ver Sección 4.4.1).

4.5.2 Pruebas de laboratorio

El uso de esteroides anticonceptivos puede influir en los resultados de ciertas pruebas de laboratorio, incluyendo los parámetros bioquímicos de la función hepática, tiroidea, suprarrenal y renal, los niveles plasmáticos de proteínas transportadoras (por ejemplo, globulina fijadora de corticoesteroides y globulina fijadora de hormonas sexuales), fracciones de lípidos/lipoproteínas, parámetros del metabolismo de los carbohidratos y parámetros de la coagulación y fibrinólisis. Los cambios generalmente permanecen dentro del rango normal de laboratorio.

4.5.3 Interacción con tampones

Los datos farmacocinéticos indican que el uso de tampones no tiene efecto en 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*' en la Sección 4.2.3).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Fertilidad

NuvaRing está indicado para la prevención del embarazo. Si la mujer quiere suspender el uso de NuvaRing porque quiere quedar embarazada, se le aconseja esperar hasta que tenga un período natural antes de intentar concebir, ya que esto ayudará a calcular la fecha aproximada de nacimiento del bebé.

Embarazo

NuvaRing no está indicado durante el embarazo. Si se produce un embarazo con NuvaRing in situ, se debe extraer el anillo. Los estudios epidemiológicos extensos no han revelado ni un aumento del riesgo de defectos de nacimiento en niños

nacidos de mujeres que usaban AOCs antes del embarazo, ni un efecto teratogénico cuando los AOCs fueron utilizados inadvertidamente durante los primeros meses del embarazo. Si bien esto probablemente se aplique a todos los AOCs, no está claro si esto es también el caso de NuvaRing.

Un estudio clínico en un pequeño número de mujeres mostró que, a pesar de la administración intravaginal, las concentraciones intrauterinas de los esteroides anticonceptivos con NuvaRing son similares a los niveles observados en las usuarias de AOCs (ver Sección 5.2). No se ha reportado experiencia clínica de los resultados de embarazos expuestos a NuvaRing.

Lactancia

Los estrógenos pueden influir en la lactancia debido a que estos pueden reducir la cantidad y modificar la composición de la leche materna. Por consiguiente, en general no se debe recomendar el uso de NuvaRing hasta que la madre haya finalizado completamente el período de lactancia de su hijo. Pequeñas cantidades de los esteroides anticonceptivos y/o sus metabolitos pueden ser excretados con la leche; pero no hay evidencia de que esto afecte de manera adversa la salud del bebé.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y operar maquinaria

Sobre la base del perfil farmacodinámico, se espera que NuvaRing no influya en la capacidad para conducir vehículos y operar maquinaria.

4.8 Efectos no deseados

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

En la tabla siguiente se listan las reacciones adversas al medicamento que han sido reportadas en usuarias de NuvaRing. Se lista el término MedDRA (versión 11.0) más apropiado para describir un determinado evento adverso.

Todas las reacciones adversas están listadas según la clasificación por órganos y sistemas y frecuencia: comunes ($\geq 1/100$ a $<1/10$), poco comunes ($\geq 1/1000$ a $<1/100$), raras ($\geq 1/10,000$ a $<1/1,000$), y desconocidas (no pueden estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación por Órganos y Sistemas	Comunes	Poco Comunes	Raras	Desconocidas¹
Infecciones e infestaciones	Infección vaginal	Cervicitis, Cistitis, Infección de las vías urinarias		
Trastornos del sistema inmunológico				Hipersensibilidad reacciones, incluyendo angioedema y anafilaxia

Trastornos metabólicos y nutricionales		Aumento de apetito		
Trastornos psiquiátricos	Depresión, Libido disminuida	Alteración del estado de ánimo		
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea, Migraña	Mareos, hipoestesia		
Trastornos oculares		Alteración de la visión		
Trastornos vasculares		Sofocos	Tromboembolismo venoso ³ , Tromboembolismo arterial ³	
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal, Náuseas	Distensión abdominal, Diarrea, Vómitos, Estreñimiento		
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Acné	Alopecia, Eczema, Prurito, Erupción cutánea		Exacerbaciones del angioedema hereditario y adquirido Urticaria
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo		Dolor de espalda, Espasmos musculares, Dolor en extremidades		
Trastornos renales y urinarios		Disuria, Urgencia miccional, Polaquiuria		
Trastornos del aparato reproductor y las mamas	Sensibilidad en las mamas, Prurito genital en mujeres, Dismenorrea, Dolor pélvico, Secreción vaginal	Amenorrea, Malestar en los senos, Agrandamiento de las mamas, Masa en las mamas, Pólipo cervical, Sangrado durante el coito, Dispareunia, Ectropión del cuello uterino, Enfermedad fibroquística de la mama, Menorragia, Metrorragia, Molestia pélvica, Síndrome premenstrual, Espasmo uterino, Sensación de ardor vaginal, Olor vaginal, Dolor vaginal, Molestia vulvovaginal, Sequedad vulvovaginal		Trastornos del pene ² Galactorrea
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración		Fatiga, Irritabilidad, Malestar, Edema, Sensación de cuerpo extraño		

Investigaciones	Aumento de peso	Aumento de la presión Arterial		
Lesión, intoxicación y complicaciones de procedimientos	Molestia causada por el dispositivo médico, Expulsión del dispositivo anticonceptivo vaginal	Complicación del dispositivo anticonceptivo, Rotura del dispositivo		Lesión vaginal asociada con rotura del anillo
<p>1) Listado de eventos adversos basado en la notificación espontánea. No es posible determinar la frecuencia exacta. 2) 'Trastornos del pene' incluye reportes de 'reacción local en el pene' 3) Incidencia en estudios cohorte observacionales de $\geq 1/10000$ a $< 1/1000$ mujeres-años.</p>				

4.9 Sobredosis

No ha habido reportes de efectos perjudiciales serios de una sobredosis de anticonceptivos hormonales. Los síntomas que pueden presentarse en este caso son: náuseas, vómitos y, en jovencitas, hemorragia vaginal leve. No existen antídotos y el tratamiento debe ser sintomático.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Anillo vaginal con progestágeno y estrógeno, código ATC: G02BB01

MECANISMO DE ACCIÓN

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 está basado en varios mecanismos, de los cuales el más importante es la inhibición de la ovulación.

EFICACIA

Se realizaron estudios clínicos a nivel mundial en mujeres entre 18 y 40 años de edad. En estos estudios, el Índice de Pearl global para NuvaRing asciende a 0.96 (IC 95%: 0.64-1.39) y 0.64 (IC 95%: 0.35-1.07) para el análisis ITT y PP, respectivamente.

Estos valores fueron similares a los Índices de Pearl obtenidos en los estudios comparativos para el AOC con levonorgestrel/etinilestradiol (LNG/EE) 0.150/0.030 mg y el AOC con drospirenona/etinilestradiol (DRSP/EE) 3/0.030 mg.

Los anticonceptivos combinados administrados por vía oral tienen, junto a la protección contra el embarazo, varias propiedades positivas que, junto con las propiedades negativas (ver Advertencias, Efectos no deseados), pueden ser útiles en la decisión del método de control de la natalidad. El ciclo es más regular y la menstruación es a menudo menos dolorosa y el sangrado es más leve. Esto último puede resultar en una disminución de la aparición de deficiencia de hierro. A parte de esto, hay evidencia de un riesgo reducido de cáncer de endometrio y cáncer de ovario. Por otra parte, se ha demostrado que los AOCs de mayor dosis (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 dosis.

PATRÓN DE SANGRADO

Las características de sangrado de NuvaRing fueron comparadas con un AOC con 0.150/0.030 mg LNG/EE en más de 1000 mujeres durante un año. Los resultados de este estudio demuestran que la incidencia de manchado o sangrado inesperado fue significativamente más baja en las usuarias de NuvaRing en comparación con las usuarias de AOC. Por otra parte, la incidencia de sangrado restringido exclusivamente al período sin uso de hormonas fue significativamente mayor en las usuarias de NuvaRing.

EFFECTOS SOBRE LA DENSIDAD MINERAL ÓSEA

Los efectos de NuvaRing (n=76) sobre la densidad mineral ósea (DMO) fueron estudiados 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.

POBLACIÓN PEDIÁTRICA

La seguridad y eficacia de NuvaRing en adolescentes menores de 18 años no ha sido estudiada.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Etonogestrel

ABSORCIÓN

El etonogestrel liberado por NuvaRing es rápidamente absorbido por la mucosa vaginal. Las concentraciones séricas máximas de etonogestrel de aproximadamente 1700 pg/mL son alcanzadas en aproximadamente 1 semana después de la inserción. Las concentraciones séricas muestran pequeñas fluctuaciones y disminuyen lentamente hasta alrededor de 1600 pg/mL después de 1 semana, 1500 pg/mL después de 2 semanas y 1400 pg/mL después de 3 semanas de uso. La biodisponibilidad absoluta es de alrededor del 100%, la cual es más elevada que luego de la administración por vía oral. Se midieron los niveles cervicales e intrauterinos de etonogestrel en un pequeño número de mujeres que utilizaban NuvaRing o un anticonceptivo oral que contenía 0.150 mg de desogestrel y 0.020 mg de etinilestradiol. Los niveles observados fueron comparables.

DISTRIBUCIÓN

El etonogestrel se une a la albúmina sérica y a la globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG, por sus siglas en inglés). 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. La depuración aparente del suero es de alrededor de 3.5 L/h. No se ha encontrado 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 liberado por NuvaRing es rápidamente absorbido por la mucosa vaginal. Las concentraciones séricas máximas de aproximadamente 35 pg/mL se alcanzan 3 días después de la inserción y disminuyen a 19 pg/mL después de 1 semana, 18 pg/mL después de 2 semanas y 18 pg/mL después de 3 semanas de uso. La biodisponibilidad absoluta es aproximadamente del 56%, la cual es comparable a la administración oral de etinilestradiol. Los niveles cervicales e intrauterinos de etonogestrel fueron medidos en un pequeño número de mujeres usuarias de NuvaRing o un anticonceptivo oral que contenía 0.150 mg de desogestrel y 0.020 mg de etinilestradiol. Los niveles observados fueron comparables.

Los niveles de etinilestradiol fueron medidos en un ensayo aleatorizado comparativo con NuvaRing (liberación vaginal diaria de 0.015 mg de EE), un parche transdérmico (norelgestromina/EE, liberación diaria de 0.020 mg de EE) y un AOC (levonorgestrel/EE, liberación diaria de 0.030 mg de EE) durante un ciclo en mujeres sanas. La exposición sistémica mensual a etinilestradiol ($AUC_{0-\infty}$) de NuvaRing fue estadísticamente significativamente menor que la del parche y del AOC, siendo 10.9, 37.4 y 22.5 ng.h/mL, respectivamente.

DISTRIBUCIÓN

El etinilestradiol se une en gran medida, pero no específicamente 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 forman una gran variedad de metabolitos hidroxilados y metilados. Estos están presentes como metabolitos libres y como conjugados de sulfato y glucurónidos. La depuración aparente es de alrededor de 35 L/h.

ELIMINACIÓN

Los niveles séricos de etinilestradiol disminuyen en 2 fases. La fase de eliminación terminal se caracteriza por una gran variación individual en la vida media, lo que resulta en una mediana de vida media de aproximadamente 34 horas. El etinilestradiol sin cambios no es excretado; 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.

POBLACIONES ESPECIALES

Población pediátrica

La farmacocinética de NuvaRing en adolescentes mujeres sanas pospuberales menores de 18 años no ha sido estudiada.

Efecto de la insuficiencia renal

No se han realizado estudios para evaluar el efecto de la enfermedad renal en la farmacocinética de NuvaRing.

Efecto de la insuficiencia hepática

No se han realizado estudios para evaluar el efecto de la enfermedad hepática en la farmacocinética de NuvaRing. Sin embargo, las hormonas esteroides pueden ser mal metabolizadas en mujeres con insuficiencia hepática.

Grupos étnicos

No se han realizado estudios formales para evaluar la farmacocinética en los grupos étnicos.

5.3 Datos preclínicos de seguridad

Los datos no clínicos con etonogestrel y etinilestradiol no revelaron peligros especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad de dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico y toxicidad para la reproducción, además de los ya conocidos para los seres humanos. Sin embargo, se debe tener en mente que los esteroides sexuales pueden promover el crecimiento de ciertos tejidos y tumores hormonodependientes.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Copolímero de etileno y acetato de vinilo, acetato de vinilo 28%;
Copolímero de etileno y acetato de vinilo, acetato de vinilo 9%;
estearato de magnesio.

6.2 Incompatibilidades

No aplicable.

6.3 Período de vida útil

40 meses.

6.4 Precauciones especiales de almacenamiento

Antes de la dispensación: 36 meses, conservar en refrigeración a una temperatura entre 2 °C y 8 °C.

Al momento de la dispensación:

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

Después de la dispensación: 4 meses, conservar a una temperatura no mayor 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 una lámina de aluminio

con una capa interna de polietileno de baja densidad y una capa externa de poliéster. El sobre es resellable y a prueba de agua. El sobre está envasado junto con el prospecto en una caja de cartón impresa. Cada caja contiene 1 anillo.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otro tipo de manipulación

Ver Sección 4.2: 'Posología y método de administración'. El farmacéutico tiene que indicar la fecha de dispensación en el empaque. NuvaRing no debe ser insertado después de transcurridos 4 meses desde la fecha de dispensación o la fecha de vencimiento, lo que ocurra primero.

Después de su extracción, NuvaRing debe ser colocado nuevamente en el sobre resellable y eliminado en el cesto de basura común del hogar de una manera que evite el contacto accidental con los demás. NuvaRing no debe ser arrojado al inodoro.

7. TITULAR

N.V. ORGANON,
Oss – Holanda.

8. FECHA DE REVISIÓN DEL TEXTO

Noviembre 2021