

NUVARING®

(etonogestrel + etinilestradiol)

Schering-Plough Indústria Farmacêutica Ltda.

Anel vaginal

11,7 mg de etonogestrel + 2,7 mg de etinilestradiol

NUVARING®
etonogestrel + etinilestradiol

APRESENTAÇÕES

Anel vaginal com

- 11,7 mg de etonogestrel + 2,7 mg de etinilestradiol em embalagem com 1 anel vaginal, que libera 0,120 mg de etonogestrel + 0,015 mg de etinilestradiol diariamente, durante 3 semanas.

USO VAGINAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

NUVARING® 11,7 mg/2,7 mg

Cada anel vaginal contém:

etonogestrel 11,7 mg
etinilestradiol 2,7 mg

Excipientes: copolímero de etileno vinil acetato e estearato de magnésio.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÃO

Anticoncepção.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Resultados de eficácia

Foram realizados estudos clínicos internacionais em mulheres com idades entre 18 e 40 anos. Nesses estudos, o índice geral de Pearl para NUVARING® atingiu 0,96 (IC95%: 0,64 – 1,39) e 0,64 (IC95%: 0,35 – 1,07) para a análise da população com intenção de tratar (ITT) e pelo protocolo (PP), respectivamente.

Esses valores foram semelhantes aos índices de Pearl obtidos nos estudos comparativos de AHCO (anticoncepcionais hormonais combinados orais) contendo 0,150/0,030 mg de levonorgestrel/etinilestradiol (LNG/EE) e AHCO contendo 3/0,030 mg de drospirenona/etinilestradiol (DRSP/EE).

Os anticoncepcionais combinados administrados por via oral, além da proteção contra a gestação, apresentam várias propriedades as quais, juntamente com as propriedades negativas, (ver itens “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES” e “9. REAÇÕES ADVERSAS”) podem ser úteis na decisão sobre a escolha do método de planejamento familiar. O ciclo é mais regular, a menstruação frequentemente menos dolorosa e o sangramento em menor quantidade. Este pode resultar em uma redução na ocorrência de deficiência de ferro. Há, ainda, evidência de diminuição do risco de câncer do endométrio e ovário. Além disso, foi demonstrado que o anticoncepcional oral de maior concentração hormonal (0,05 mg EE) reduz a incidência de cistos de ovário, doenças inflamatórias pélvicas, doença benigna de mama e gestação ectópica. Não foi confirmado se esses benefícios se aplicam à anticoncepcionais de doses mais baixas.¹

Referências bibliográficas:

Roumen *et al.* Efficacy, tolerability and acceptability of a novel contraceptive vaginal ring releasing etonogestrel and ethinyl oestradiol. Human Reproduction vol. 16, n° 3, pp. 469-475, 2001.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: anel vaginal com progestagênio e estrogênio, código ATC: G02BB01.

NUVARING® contém etonogestrel e etinilestradiol. O etonogestrel é um progestagênio derivado da 19-nortestosterona e liga-se com alta afinidade aos receptores de progesterona nos órgãos-alvo. O etinilestradiol é um estrogênio amplamente utilizado em produtos anticoncepcionais. O efeito anticoncepcional de NUVARING® é baseado em vários mecanismos, sendo o mais importante deles a inibição da ovulação.

Padrão de sangramento

As características de sangramento de NUVARING® foram comparadas às de um AHCO contendo 0,150/0,030 mg LNG/EE em mais de 1.000 mulheres durante um ano. Os resultados desse estudo mostraram que a incidência de sangramento inesperado e spotting foi significativamente mais baixa nas usuárias de NUVARING® em comparação com as usuárias de AHCO. Além disso, a incidência de sangramento restrito exclusivamente ao período livre de hormônio foi significativamente mais elevada nas usuárias de NUVARING®.

Efeitos sobre a densidade mineral óssea

Os efeitos de NUVARING® (n = 76) sobre a densidade mineral óssea (DMO) foram estudados em comparação com um dispositivo intrauterino não-hormonal (DIU) (n = 31) em mulheres por um período de 2 anos. Não foram observados efeitos adversos sobre a massa óssea.

Propriedades farmacocinéticas

etonogestrel

Absorção: o etonogestrel liberado por NUVARING® é rapidamente absorvido pela mucosa vaginal. Concentrações séricas máximas de aproximadamente 1700 pg/mL de etonogestrel são atingidas cerca de uma semana após a inserção e apresentam pequenas flutuações decaindo vagarosamente até aproximadamente 1400 pg/mL após 3 semanas. A biodisponibilidade absoluta é de aproximadamente 100%, maior do que após a administração oral. Foram medidos os níveis de etonogestrel cervicais e intrauterinos em um número pequeno de mulheres que estavam utilizando NUVARING® ou um anticoncepcional oral contendo 0,150 mg de desogestrel e 0,020 mg de etinilestradiol. Os níveis observados foram comparáveis.

Distribuição: o etonogestrel liga-se à albumina sérica e à globulina transportadora de hormônio sexual (SHBG). O volume de distribuição aparente do etonogestrel é de 2,3 L/kg.

Metabolismo: o etonogestrel é metabolizado pelas vias conhecidas de metabolismo de esteroides. A depuração aparente do soro é de cerca de 3,5 L/h. Não foi encontrada nenhuma interação direta com a administração concomitante de etinilestradiol.

Eliminação: os níveis séricos de etonogestrel diminuem em duas fases. A fase final de eliminação caracteriza-se por uma meia-vida de, aproximadamente, 29 horas. O etonogestrel e seus metabólitos são excretados em uma razão urinária/biliar de cerca de 1,7:1. A meia-vida da excreção do metabólito é de cerca de 6 dias.

etinilestradiol

Absorção: o etinilestradiol liberado por NUVARING® é rapidamente absorvido pela mucosa vaginal. Concentrações séricas máximas de aproximadamente 35 pg/mL são atingidas cerca de três dias após a inserção e diminuem para 18 pg/mL após 3 semanas. A biodisponibilidade absoluta é de aproximadamente 56%, comparável à administração oral de etinilestradiol. Foram medidos os níveis de etinilestradiol cervicais e intrauterinos em um número pequeno de mulheres que estava utilizando NUVARING® ou um anticoncepcional oral contendo 0,150 mg de desogestrel e 0,020 mg de etinilestradiol. Os níveis observados foram comparáveis.

Os níveis séricos de etinilestradiol foram medidos em um estudo randomizado e comparativo entre NUVARING® (liberação vaginal diária de EE de 0,015 mg), um adesivo transdérmico (norelgestromina/EE; liberação diária de EE de 0,020 mg) e um AHCO (levonorgestrel/EE; liberação diária de EE de 0,030 mg) durante um ciclo, em mulheres saudáveis. A exposição sistêmica mensal de etinilestradiol ($AUC_{0-\infty}$) do NUVARING® foi estatística e significativamente mais baixa do que o adesivo e o AHCO, que foram, respectivamente, de 10,9; 37,4 e 22,5 ng.h/mL.

Distribuição: o etinilestradiol se liga alta, mas não especificamente, à albumina sérica. Foi determinado um volume de distribuição aparente de 15 L/kg.

Metabolismo: o etinilestradiol é metabolizado principalmente por hidroxilação aromática, mas é formada uma ampla variedade de metabólitos hidroxilados e metilados, presentes como metabólitos livres e conjugados com sulfatos e glicuronídeos. A depuração aparente é de cerca de 35 L/h.

Eliminação: os níveis séricos de etinilestradiol diminuem em duas fases. A fase final de eliminação caracteriza-se por uma ampla variação individual da meia-vida, resultando em uma meia-vida média de, aproximadamente, 34 horas. Não há excreção de etinilestradiol inalterado. Os metabólitos do etinilestradiol são excretados a uma razão urinária/biliar de 1,3:1. A meia-vida de eliminação dos metabólitos é de cerca de 1,5 dia.

Dados de segurança pré-clínicos

Com base em estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, potencial carcinogênico e toxicidade para reprodução, os dados não-clínicos com etonogestrel e etinilestradiol não revelam qualquer risco especial para seres humanos, além daqueles já conhecidos. Entretanto, deve-se lembrar que os esteroides sexuais podem promover o crescimento de determinados tecidos e tumores dependentes de hormônios.

4. CONTRAINDICAÇÕES

NUVARING® não deve ser utilizado na presença de quaisquer das condições mencionadas a seguir. Caso ocorram pela primeira vez durante o uso de NUVARING®, o anel deve ser retirado imediatamente.

Este medicamento é contraindicado para uso por mulheres nas seguintes condições:

- Presença ou antecedentes de trombose venosa, com ou sem embolia pulmonar.
- Presença ou antecedentes de trombose arterial (por exemplo, acidente vascular cerebral, infarto do miocárdio) ou condições prodrômicas de trombose (por exemplo, angina pectoris ou ataque isquêmico transitório).
- Predisposição conhecida para trombose venosa ou arterial, com ou sem envolvimento hereditário, tal como resistência à Proteína C Ativada (PCA), deficiência de antitrombina-III, deficiência de proteína C, deficiência de proteína S, hiper-homocisteinemia e anticorpos antifosfolípidos (anticorpos anticardiolipina e anticoagulante lúpico).
- Antecedentes de enxaqueca com sintomas neurológicos focais.
- *Diabetes mellitus* com comprometimento vascular.
- A presença de um fator de risco grave ou de múltiplos fatores para trombose venosa ou arterial também pode constituir contraindicação (ver item “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).
- Pancreatite ou antecedentes de pancreatite, se associada com hipertrigliceridemia grave.
- Presença ou antecedentes de hepatopatias graves desde que os valores da função hepática não tenham retornado ao normal.
- Presença ou antecedentes de tumores hepáticos (benignos ou malignos).
- Condições malignas suspeitas ou conhecidas dos órgãos genitais ou mamas, se influenciadas por esteroides sexuais.
- Sangramento vaginal não diagnosticado.
- Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a quaisquer dos excipientes de NUVARING®.

Este medicamento é contraindicado para uso por mulheres grávidas ou que suspeitam que possam estar.

O uso de NUVARING® não é indicado durante a gravidez. Se ocorrer gravidez com o anel *in situ*, este deverá ser removido. Estudos epidemiológicos extensos mostraram que não há aumento do risco de malformações nas crianças de mães que utilizaram AHCO antes da gravidez, nem efeitos teratogênicos quando os AHCO foram administrados inadvertidamente no início da gestação. Embora isso se aplique a todos os AHCO, não está claro se, também, esse é o caso de NUVARING®.

Um estudo clínico em um pequeno número de mulheres mostrou que, apesar da administração intravaginal, as concentrações intrauterinas dos esteroides anticoncepcionais com NUVARING® são semelhantes aos níveis observados nas usuárias de AHCO (ver item “3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS – Propriedades farmacocinéticas”). Não há relatos de experiência clínica de resultados de gestações expostas a NUVARING®.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Se quaisquer das condições/fatores de risco mencionados a seguir estiverem presentes, os benefícios do uso de NUVARING® devem ser individualmente analisados para cada mulher contra os possíveis riscos, e devem ser discutidos com ela antes de decidir começar a usá-lo. Em caso de agravamento, exacerbação ou aparecimento de qualquer uma dessas condições ou fatores de risco, a mulher deve contatar o seu médico. O médico deve, então, decidir se NUVARING® deve ser descontinuado. Todos os dados apresentados a seguir estão baseados em dados epidemiológicos obtidos com AHCO. Não há dados epidemiológicos disponíveis sobre a via de administração vaginal para os hormônios, mas considera-se que as advertências também se apliquem ao uso de NUVARING®.

1. Distúrbios circulatórios

- Estudos epidemiológicos sugeriram uma associação entre o uso de AHCO e um aumento do risco de doenças tromboticas venosas ou arteriais e doenças tromboembólicas, tais como, infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral, trombose venosa profunda e embolia pulmonar. Esses eventos ocorrem raramente.
- O uso de qualquer anticoncepcional hormonal combinado oral (AHCO) implica em um aumento do risco de tromboembolia venosa (TEV) em relação a mulheres que não usam AHCO. O risco é mais elevado no primeiro ano de uso em mulher que nunca utilizou AHCO. Esse aumento de risco é menor do que aquele de TEV associado à gravidez, que é estimado em 6 casos por 10.000 gestações. O TEV é fatal em 1 a 2 % dos casos.
Não se sabe como NUVARING® influencia o risco quando comparado a outros anticoncepcionais hormonais combinados.
- Há relatos extremamente raros da ocorrência de trombose em outros vasos sanguíneos de usuárias de AHCO como, por exemplo, veias e artérias hepáticas, mesentéricas, renais, cerebrais ou retinianas. Não há consenso quanto à associação desses eventos ao uso de AHCO.
- Sintomas de trombose arterial ou venosa podem incluir: dor e/ou edema unilateral e não habitual na perna; dor torácica intensa e repentina, com ou sem irradiação para o braço esquerdo; dispnéia repentina; início repentino de tosse; qualquer cefaleia não habitual, intensa e prolongada; perda repentina parcial ou total da visão; diplopia; distúrbios na fala ou afasia; vertigem; colapso, com ou sem convulsão focal; fraqueza ou entorpecimento bastante acentuado afetando, repentinamente, um dos lados ou uma parte do corpo; distúrbios motores; abdome “agudo”.
- O risco de tromboembolia venosa aumenta com:
 - Aumento da idade;
 - Antecedentes familiares positivos (ex., tromboembolia venosa em irmãos ou pais em idade relativamente precoce). Caso haja suspeita de predisposição hereditária, a mulher deve consultar um especialista antes de decidir pelo uso de um método anticoncepcivo hormonal;
 - Imobilização prolongada, cirurgia de grande porte, qualquer cirurgia nas pernas ou traumatismo importante. Nessas condições, é recomendável interromper o uso (no caso de cirurgia eletiva, pelo menos quatro semanas antes) e não reintroduzir o tratamento até duas semanas após completa deambulação;
 - Obesidade (índice de massa corporal acima de 30 kg/m²);
 - Possivelmente, também, tromboflebite superficial e veias varicosas.Não há consenso a respeito do possível papel dessas condições na etiologia da trombose venosa.
- O risco de complicações tromboembólicas arteriais aumenta com:
 - Aumento da idade;
 - Tabagismo (com tabagismo intenso e aumento da idade, o risco aumenta mais, especialmente em mulheres com mais de 35 anos de idade);
 - Dislipoproteinemia;
 - Obesidade (índice de massa corporal acima de 30 kg/m²);
 - Hipertensão;
 - Enxaqueca;
 - Doença cardíaca valvular;
 - Fibrilação arterial;
 - Antecedentes familiares positivos (trombose arterial em irmãos ou pais em idade relativamente precoce). Caso haja suspeita de predisposição hereditária, a mulher deve consultar um especialista antes de decidir pelo uso de um método anticoncepcivo hormonal.
- Fatores bioquímicos que podem indicar predisposição hereditária ou adquirida para trombose venosa ou arterial incluem resistência à Proteína C Ativada (PCA), hiper-homocisteinemia, deficiência de antitrombina-III, deficiência de proteína C, deficiência de proteína S, anticorpos antifosfolípidos (anticorpos anticardiolipina e anticoagulante lúpico).
- Outras condições clínicas que foram associadas com eventos adversos circulatórios incluem *diabetes mellitus*, *lúpus eritematoso sistêmico*, *síndrome hemolítico-urêmica* e *doença intestinal inflamatória crônica* (ex. doença de Crohn ou colite ulcerativa) e anemia falciforme.
- O aumento do risco de tromboembolia no puerpério deve ser considerado (ver itens “4. CONTRAINDICAÇÕES” e “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - Lactação”).
- Um aumento na frequência ou intensidade de enxaqueca durante o uso de anticoncepcionais hormonais (que pode ser considerado prodromico de evento cerebrovascular), pode ser uma razão para a descontinuação imediata de anticoncepcionais hormonais.
- Ao considerar a relação risco-benefício, o médico deve levar em conta se o tratamento adequado de uma condição pode reduzir o risco associado de trombose e se o risco associado com a gestação é maior do que o associado ao uso de anticoncepcionais hormonais.

2. Tumores

- O fator de risco mais importante para o câncer do colo do útero é a infecção persistente pelo papilomavírus humano (HPV). Estudos epidemiológicos mostraram que o uso prolongado de AHCO contribui para esse aumento de risco. Entretanto, ainda existem controvérsias sobre até que ponto esses achados podem ser atribuídos a fatores confundidores, como o exame mais frequente do colo do útero, diferenças no comportamento sexual incluindo o uso de anticoncepcionais de barreira, ou a uma associação causal. Não se sabe se esse efeito está relacionado ao uso de NUVARING®.
- A meta-análise de 54 estudos epidemiológicos mostrou que há um discreto aumento do risco relativo (RR = 1,24) de câncer de mama em mulheres que estão utilizando anticoncepcionais orais. O aumento do risco desaparece gradativamente durante o curso de 10 anos após cessar o uso do anticoncepcional oral. Considerando que o câncer de mama é raro em mulheres abaixo de 40 anos de idade, o aumento no número de diagnósticos de câncer de mama em usuárias atuais e recentes de AHCO é pequeno em relação ao risco de câncer de mama durante toda a vida. O câncer de mama diagnosticado em usuárias de anticoncepcionais tende a ser clinicamente menos avançado do que o diagnosticado nas que nunca os utilizaram. O padrão de aumento de risco observado pode ser devido ao diagnóstico mais precoce nas usuárias de anticoncepcionais orais, aos efeitos biológicos destes ou à combinação de ambos.
- Foram relatados em usuárias de AHCO, em raros casos, tumores hepáticos benignos e, ainda mais raramente, tumores hepáticos malignos. Em casos isolados, esses tumores ocasionaram o aparecimento de hemorragia intra-abdominal, que colocou a vida da mulher em risco. Por isso, deve-se considerar a presença de tumor hepático no diagnóstico diferencial de usuárias de NUVARING® que apresentam dor intensa na parte superior do abdome, aumento do fígado ou sinais de hemorragia intra-abdominal.

3. Outras condições

- Mulheres com diagnóstico de hipertrigliceridemia ou com antecedentes familiares, podem estar sob aumento de risco de pancreatite quando em uso de anticoncepcionais hormonais.
- Embora tenham sido relatados pequenos aumentos na pressão arterial em muitas mulheres utilizando anticoncepcionais hormonais, são raros os aumentos clinicamente relevantes. Não foi estabelecida uma relação definitiva entre o uso de anticoncepcionais hormonais e a hipertensão clínica. Entretanto, se uma hipertensão clinicamente sustentada se desenvolver durante o uso de NUVARING®, então, é prudente o médico suspender o uso do anel e tratar a hipertensão. Quando o médico considerar apropriado, o uso de NUVARING® pode ser restabelecido quando os valores normais de pressão puderem ser alcançados com tratamento anti-hipertensivo.
- A ocorrência ou a deterioração das condições mencionadas a seguir foram relatadas tanto durante a gravidez quanto durante o uso de anticoncepcionais hormonais, mas a evidência de uma associação com o uso dos anticoncepcionais não foi conclusiva: icterícia e/ou prurido relacionado à colestase; formação de cálculos biliares; porfiria; lúpus eritematoso sistêmico; síndrome hemolítico-urêmica; coreia de Sydenham; herpes gestacional; perda de audição relacionada à otosclerose; angioedema (hereditário).
- Distúrbios agudos ou crônicos da função hepática podem necessitar da descontinuação do uso de NUVARING® até que os valores das provas de função hepática retornem ao normal. Se houver recorrência de icterícia colestática e/ou prurido relacionado à colestase, ocorridos previamente durante a gravidez ou durante a utilização anterior de esteroides sexuais, o uso de NUVARING® deve ser suspenso.
- Embora os estrogênios e progestagênios possam apresentar um efeito sobre a resistência periférica à insulina e tolerância à glicose, não há evidências de que seja necessário alterar o esquema terapêutico em pacientes diabéticas utilizando anticoncepção hormonal. Entretanto, estas devem ser cuidadosamente monitoradas, especialmente durante os primeiros meses de uso de NUVARING®.
- Foram relatadas piora da doença de Crohn e colite ulcerativa em associação ao uso de anticoncepcionais hormonais.
- Ocasionalmente, pode ocorrer cloasma, especialmente em mulheres com história de cloasma na gravidez. As mulheres com tendência a apresentar cloasma devem evitar exposição solar ou à radiação ultravioleta durante o tratamento com NUVARING®.
- Caso a mulher apresente quaisquer condições a seguir, pode ocorrer a inserção incorreta de NUVARING® ou ele pode ser expulso da vagina: prolapso do colo uterino, cistocele e/ou retoccele, constipação grave ou crônica. Muito raramente, foi relatado que NUVARING® foi inserido inadvertidamente na uretra e, possivelmente, penetrou na bexiga. Portanto, o posicionamento incorreto deve ser considerado no diagnóstico diferencial em caso de sintomas de cistite.
- Ocasionalmente, as pacientes podem apresentar vaginite durante o uso de NUVARING®. Não há indicações de que a eficácia de NUVARING® seja afetada pelo tratamento de vaginite, nem que o uso de NUVARING® afete o tratamento desta (ver item “6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS”).
- Muito raramente, foi relatado que o anel aderiu ao tecido vaginal, exigindo a retirada por um profissional de saúde.

Exame clínico/Consultas médicas

Antes de iniciar ou reiniciar o uso de NUVARING®, a mulher deve ser submetida a uma completa anamnese (incluindo antecedentes familiares) e deve ser excluída a possibilidade de gravidez. A pressão sanguínea e exames clínicos devem ser considerados, com base nas contraindicações (ver item “4. CONTRAINDICAÇÕES”) e advertências (ver item “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”). A mulher deve ser orientada a ler cuidadosamente a bula do produto e a seguir corretamente as instruções de uso. A frequência e natureza das consultas médicas posteriores devem ser baseadas na prática clínica estabelecida e adaptadas a cada mulher.

As pacientes devem ser informadas de que NUVARING® não protege contra infecções por HIV (AIDS) e outras doenças sexualmente transmissíveis.

Redução da eficácia

A eficácia de NUVARING® pode ser reduzida caso não sejam seguidas as recomendações desta bula ou se houver uso concomitante com outros medicamentos (ver itens “8. POSOLOGIA E MODO DE USAR – Desvios do esquema recomendado” e “6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS”).

Controle reduzido do ciclo

Durante o uso de NUVARING®, pode ocorrer sangramento irregular (spotting ou sangramento inesperado). Se ocorrerem sangramentos irregulares após ciclos regulares anteriores, quando NUVARING® foi utilizado de acordo com o esquema recomendado, devem ser consideradas causas não-hormonais e tomadas medidas diagnósticas adequadas para excluir a presença de doenças malignas ou gravidez. Essas medidas podem incluir curetagem.

Em algumas mulheres, pode não ocorrer sangramento de privação durante o período de intervalo sem o anel. Se NUVARING® tiver sido utilizado de acordo com as instruções dos itens “8. POSOLOGIA E MODO DE USAR”, é pouco provável que a mulher tenha engravidado, mas, se ela não seguiu corretamente as instruções de uso antes da primeira ausência de sangramento de privação ou, se por duas vezes seguidas houver ausência do sangramento, deve-se excluir a presença de gravidez antes de continuar o tratamento com NUVARING®.

Exposição dos homens ao etinilestradiol e etonogestrel

A extensão e o possível papel farmacológico da exposição de parceiros sexuais do sexo masculino ao etinilestradiol e desogestrel através da absorção pelo pênis não foram avaliados.

Quebra de anéis

Em ocasiões muito raras, foram relatados casos de deslocamento de NUVARING® durante o uso (ver item “6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS”). Considerando que o núcleo de NUVARING® é sólido, seu conteúdo permanecerá intacto e a liberação dos hormônios não será afetada significativamente. Em caso de deslocamento do anel, poderá ocorrer sua expulsão (ver item “8. POSOLOGIA E MODO DE USAR – O que fazer se o anel ficar temporariamente fora da vagina”). Se houver rompimento de NUVARING®, a mulher deve ser aconselhada a remover o anel quebrado, substituindo-o por um novo.

Expulsão

Foi relatado que NUVARING® foi expulso, por exemplo, se o anel não foi inserido corretamente, na retirada de absorventes internos, durante a relação sexual ou no caso de constipação crônica grave. Portanto, é bom hábito a mulher verificar regularmente a presença do NUVARING®. Se NUVARING® foi expelido acidentalmente, a mulher deve seguir as instruções fornecidas no item “8. POSOLOGIA E MODO DE USAR – O que fazer se o anel ficar temporariamente fora da vagina”.

Lactação

A lactação pode ser influenciada pelos estrogênios, uma vez que eles podem reduzir a quantidade e alterar a composição do leite materno; portanto, o uso de NUVARING® não deve ser recomendado até que a mãe tenha completado o período de amamentação desejado. Pequenas quantidades de esteroides anticoncepcionais e/ou de seus metabólitos podem ser excretados no leite, porém, não há evidências de que isso afete adversamente a saúde dos lactentes.

Efeitos sobre a habilidade de dirigir e operar máquinas

Com base no perfil farmacodinâmico, espera-se que NUVARING® não apresente qualquer influência sobre o estado de alerta e concentração.

Uso em idosos, crianças e em outros grupos de risco**Uso em idosos**

NUVARING® é medicamento de uso exclusivo em mulheres em idade gestacional.

Uso pediátrico

NUVARING® é produto de uso exclusivo em pacientes em idade fértil.

Uso em insuficiência hepática, renal e cardíaca

NUVARING® é contraindicado em pacientes com doença hepática aguda, ou história de doença hepática enquanto as provas de função hepática não retornarem aos níveis normais (ver itens “4. CONTRAINDICAÇÕES” e “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).

Os estrogênios podem causar retenção hídrica, portanto, mulheres com disfunção cardíaca ou renal devem ser cuidadosamente observadas. As pacientes portadoras de insuficiência cardíaca latente ou manifesta, disfunção renal ou hipertensão, deverão ser monitoradas (ver itens “4. CONTRAINDICAÇÕES” e “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interações entre anticoncepcionais hormonais e outros medicamentos podem levar a sangramento inesperado e/ou falha contraceptiva. As interações a seguir foram relatadas na literatura.

Metabolismo hepático: podem ocorrer interações com medicamentos indutores de enzimas microssomais, que podem resultar em aumento da depuração dos hormônios sexuais (por ex., fenitoína, fenobarbital, primidona, carbamazepina, rifampicina e, possivelmente, também, oxcarbazepina, topiramato, felbamato, ritonavir, griseofulvina e produtos contendo erva de São João).

Mulheres em tratamento com qualquer um desses medicamentos devem usar, temporariamente, um método anticoncepcivo de barreira além de NUVARING®, ou optar por outro método anticoncepcivo. Com drogas indutoras de enzimas microssomais hepáticas, o método de barreira deve ser usado durante o período de administração concomitante e por mais 28 dias após a sua descontinuação. Se a administração concomitante de outra droga exceder o período de 3 semanas de uso do anel, o próximo anel deve ser inserido imediatamente, sem o intervalo sem o uso do anel habitual.

Falhas contraceptivas também foram relatadas com antibióticos, como penicilinas e tetraciclina. O mecanismo desse efeito não foi elucidado. Em um estudo farmacocinético de interação, a administração oral de amoxicilina (875 mg, duas vezes ao dia) ou doxiciclina (200 mg no primeiro dia, seguido de 100 mg ao dia) por 10 dias durante o uso de NUVARING®, não afetou significativamente a farmacocinética do etonogestrel e do etinilestradiol (EE). Mulheres em tratamento com antibióticos (exceto amoxicilina e doxiciclina) devem usar um método contraceptivo de barreira até 7 dias após a descontinuação. Se a administração concomitante de outra droga exceder o período de 3 semanas de uso do anel, o próximo deve ser inserido imediatamente, sem o intervalo sem o uso do anel habitual.

Dados farmacocinéticos indicam que é improvável que antimicóticos e espermaticidas administrados por via vaginal afetem a eficácia contraceptiva e a segurança de NUVARING®. Durante o uso concomitante de óvulos antimicóticos, a possibilidade de deslocamento do anel pode ser discretamente aumentada (ver item “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - Quebra de anéis”).

Os anticoncepcionais hormonais podem interferir com o metabolismo de outras drogas. Portanto, as concentrações plasmáticas e tissulares tanto podem aumentar (ex.: ciclosporina) quanto diminuir (ex.: lamotrigina).

Em caso de uso concomitante, recomenda-se a consulta às bulas de outros medicamentos para identificar potenciais interações.

Interações com absorventes internos

Dados farmacocinéticos demonstraram que o uso de absorventes internos não afetou a absorção sistêmica dos hormônios liberados por NUVARING®. Em raras ocasiões NUVARING® pode ser expelido durante a remoção do absorvente interno (ver item “8. POSOLOGIA E MODO DE USAR - O que fazer se o anel ficar temporariamente fora da vagina”).

Alterações de exames laboratoriais

O uso de esteroides anticoncepcionais pode influenciar o resultado de determinados exames laboratoriais, incluindo parâmetros bioquímicos da função hepática, renal, tireoidal e adrenal, níveis plasmáticos de proteínas transportadoras (como, por exemplo, a globulina transportadora de corticosteroides e globulina transportadora de hormônios sexuais), frações de lipídeos/lipoproteína, parâmetros do metabolismo de carboidratos e de fibrinólise e da coagulação. Em geral, as alterações permanecem dentro dos limites da normalidade.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Distribuidoras e farmácias devem conservar o produto sob refrigeração (entre 2 e 8°C). Quando a paciente comprar o produto, o farmacêutico responsável da farmácia deve anotar no cartucho (em local próprio para isso) a data da venda e a data limite para uso. O produto poderá ser mantido em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C) por um período máximo de 4 meses após a compra na farmácia. NUVARING® não deve ser inserido após 4 meses de permanência em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C) ou após o prazo de validade impresso na embalagem ou na bula, devendo ser considerada a data que ocorrer primeiro.

Não usar NUVARING® se forem percebidos alteração da cor do anel ou qualquer sinal de deterioração.

O prazo de validade do medicamento é de 40 meses [(36 meses sob refrigeração (entre 2 e 8°C) mais 4 meses sob temperatura ambiente (entre 15 e 30°C)] a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

NUVARING® é um anel flexível, praticamente transparente, com diâmetro externo de 54 mm e diâmetro seccional de 4 mm.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

A própria mulher pode inserir NUVARING® na vagina. O médico deve orientá-la sobre o modo de inserir e remover NUVARING®. Para a inserção, a mulher deve escolher uma posição que achar mais confortável, por exemplo, em pé com uma das pernas levantada, agachada ou deitada.

NUVARING® deve ser comprimido e inserido na vagina até que seja obtida sensação de conforto. A posição exata de NUVARING® na vagina não é crítica para o efeito anticoncepcional do anel (ver Figuras 1-4).

Uma vez inserido, NUVARING® deve permanecer na vagina durante 3 semanas, continuamente (ver item “8. POSOLOGIA E MODO DE USAR - Como iniciar o uso de NUVARING®”). É um bom hábito que a mulher verifique regularmente a presença de NUVARING®. Caso NUVARING® seja expelido acidentalmente, a mulher deve seguir as instruções dos itens “O que fazer se o anel ficar temporariamente fora da vagina” e “Expulsão”. NUVARING® deve ser removido após 3 semanas de uso, no mesmo dia da semana em que foi inserido. Após um intervalo de uma semana sem o uso do anel, um novo anel é inserido (por ex., quando NUVARING® for inserido em uma quarta-feira por volta de 22h00, o anel deverá ser removido 3 semanas após a inserção, em uma quarta-feira, aproximadamente às 22h00. Na quarta-feira seguinte, deve ser inserido um novo anel). NUVARING® pode ser removido enganchando o dedo indicador sob o anel ou segurando o anel entre os dedos indicador e médio e puxando-o para fora (Figura 5). Uma vez retirado, o anel usado deve ser colocado no sachê (mantenha fora do alcance de animais e crianças) e descartado no lixo comum.

O sangramento de privação normalmente se inicia 2 a 3 dias após a remoção de NUVARING® e pode não ter terminado completamente antes da data da próxima inserção.

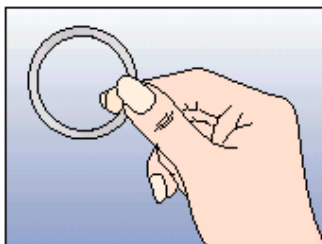


Figura 1: retirar NUVARING® do sachê.

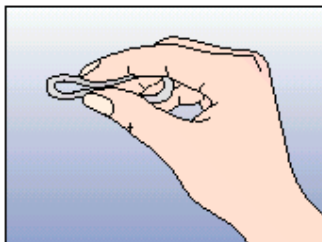
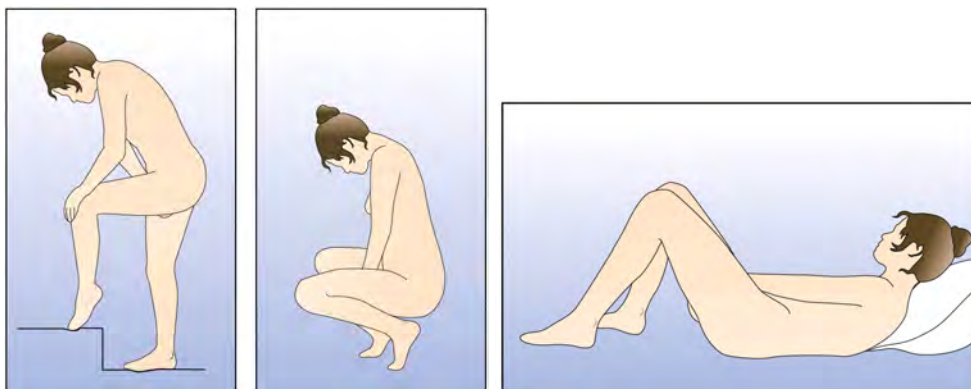


Figura 2: pressionar o anel.



Figuras 3: escolher uma posição confortável para inserir o anel.

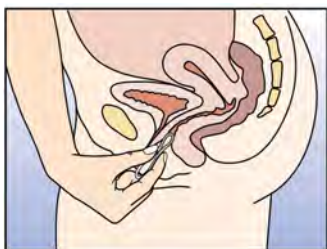


Figura 4A



Figura 4B



Figura 4C

Figura 4: Colocar o anel na vagina com uma das mãos (Fig. 4A). Se necessário, o lábio pode ser afastado com a outra mão. Empurrar o anel para dentro da vagina até senti-lo confortável (Fig. 4B). Deixar o anel no lugar durante 3 semanas (Fig. 4C).

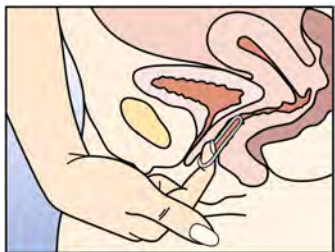


Figura 5: NUVARING® pode ser retirado enganchando o dedo indicador sob o anel ou segurando-o entre os dedos indicador e médio e puxando-o para fora.

Como iniciar o uso de NUVARING®

Sem ter utilizado um anticoncepcional hormonal no ciclo anterior

NUVARING® deve ser inserido no primeiro dia do ciclo natural da mulher (isto é, no primeiro dia da menstruação). É possível iniciar entre os dias 2 e 5, porém, durante os 7 primeiros dias do primeiro ciclo de uso de NUVARING®, recomenda-se a utilização concomitante de um método anticoncepcivo de barreira.

Troca de um anticoncepcional hormonal combinado

Inserir NUVARING®, no mais tardar, no dia seguinte ao intervalo sem medicamento, adesivo ou placebo do anticoncepcional hormonal combinado anterior.

Se a mulher utilizou o método prévio consistente e corretamente e se estiver razoavelmente certa de não estar grávida, ela também pode substituir o seu método anticoncepcivo hormonal combinado anterior em qualquer dia do ciclo.

O intervalo livre de hormônio de seu método anterior nunca deve ser ampliado além da extensão recomendada.

Troca de um método à base de progestagênio isolado (minipílula, implante ou injeção) ou de um sistema intrauterino liberador de progestagênio (SIU)

A mulher pode trocar em qualquer dia após a interrupção do método de progestagênio isolado. No caso de uso de implante ou de sistema intrauterino, NUVARING® deve ser inserido no dia da retirada do implante ou do sistema intrauterino e, em caso de injeção, no dia em que deveria ser tomada a próxima injeção.

Em todos esses casos, a mulher deve utilizar um método adicional de barreira durante os primeiros 7 dias de uso de NUVARING®.

Após aborto no primeiro trimestre de gestação

A mulher pode iniciar imediatamente. Nessa eventualidade, não há necessidade dela utilizar métodos anticoncepcivos adicionais. Caso uma troca imediata não seja considerada desejada, a mulher deve seguir os conselhos dados no item “8. POSOLOGIA E MODO DE USAR - Sem ter utilizado um anticoncepcional hormonal no ciclo anterior”. Durante esse meio tempo, a mulher deve ser aconselhada a utilizar um método anticoncepcivo alternativo.

Após o parto ou aborto no segundo trimestre de gestação

Para mulheres que estejam amamentando, ver item sobre “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES – Lactação”. As mulheres devem ser instruídas a iniciar durante a quarta semana após o parto ou aborto no segundo trimestre da gestação. Quando iniciar mais tarde, a mulher deve ser aconselhada a utilizar, também, um método de barreira durante os primeiros 7 dias de uso de NUVARING®. No entanto, se a mulher já teve alguma relação sexual antes de iniciar o tratamento, deve-se ter certeza de que não está grávida antes de usar NUVARING® ou, então, esperar que ocorra a primeira menstruação.

Desvios do esquema recomendado

A eficácia contraceptiva e o controle do ciclo podem ser comprometidos caso a mulher desvie do esquema recomendado. As recomendações a seguir visam evitar a perda da eficácia contraceptiva em casos de desvio.

• O que fazer caso o intervalo sem o anel seja prolongado

A mulher deve inserir um novo anel assim que lembrar. Um método de barreira, como por ex. o preservativo, deverá ser utilizado, além do anel, nos 7 dias seguintes. Caso tenha havido relação sexual durante o intervalo sem o uso do anel, deve-se considerar a possibilidade de gravidez. Quanto maior o intervalo sem o anel vaginal, maior o risco de gravidez.

• O que fazer se o anel ficar temporariamente fora da vagina

NUVARING® deve permanecer na vagina por um período contínuo de 3 semanas. Caso o anel seja expelido acidentalmente, deve ser lavado com água fria ou morna (não quente) e recolocado imediatamente. Caso NUVARING® tenha ficado fora da vagina por um período **menor que 3 horas**, a eficácia contraceptiva não será reduzida. A mulher deve reinserir o anel assim que possível, porém, no mais tardar, dentro de 3 horas. Caso NUVARING® tenha ficado ou se houver suspeita de que tenha ficado fora da vagina

por **mais de 3 horas durante a 1ª ou 2ª semana** de uso, a eficácia contraceptiva pode ser reduzida. A mulher deve reinserir o anel assim que lembrar e utilizar um método de barreira (como o preservativo) até que NUVARING® tenha permanecido na vagina por um período contínuo de 7 dias. Quanto maior o tempo que NUVARING® ficar fora da vagina e quanto mais próximo esse intervalo for do intervalo sem o uso do anel, maior o risco de gravidez.

Caso NUVARING® tenha permanecido ou se houver suspeita de que tenha ficado fora da vagina por **mais de 3 horas durante a 3ª semana** de um período de uso de 3 semanas, a eficácia contraceptiva pode estar reduzida. A mulher deve descartar o anel e seguir uma das opções abaixo:

1. inserir um novo anel imediatamente.

Nota: a inserção de um novo anel iniciará um novo período de 3 semanas. A mulher pode não apresentar o sangramento de privação do ciclo anterior; entretanto, podem ocorrer spotting ou sangramentos inesperados.

2. Aguardar o sangramento de privação e inserir um novo anel no máximo 7 dias (7 x 24 horas) após a retirada/expulsão do anel anterior.

Nota: essa opção deve ser escolhida somente se o anel foi utilizado continuamente nos 7 dias anteriores.

O que fazer em caso de aumento do período de uso do anel

Desde que NUVARING® tenha sido usado por, **no máximo, 4 semanas**, a eficácia contraceptiva ainda está adequada. A mulher deve manter seu intervalo de uma semana sem o uso do anel e, subsequentemente, inserir um novo anel. Se NUVARING® tiver sido deixado no lugar por um período **maior que 4 semanas**, a eficácia contraceptiva pode ser reduzida e deve-se ter certeza de que a mulher não está grávida antes de inserir um novo anel.

Se a mulher não aderiu ao esquema recomendado e, subsequentemente, não apresentou sangramento de privação após o intervalo sem uso do anel, deve-se excluir a gestação antes de inserir o novo anel.

Como alterar o dia ou atrasar uma menstruação

Para **atrasar** a menstruação a mulher deve inserir um novo anel sem fazer o intervalo sem o uso do anel. O novo anel pode ser usado por até 3 semanas seguidas. A mulher pode apresentar sangramento ou spotting. O uso normal de NUVARING® pode, então, prosseguir após o intervalo habitual de uma semana sem o anel. Para **alterar** a menstruação para outro dia da semana diferente daquele em que ocorrerá com o esquema atual de uso de NUVARING®, ela pode ser orientada a encurtar o próximo período de intervalo sem o uso do anel em quantos dias desejar. Quanto mais curto o intervalo sem o uso do anel, maior o risco de não apresentar sangramento de privação e apresentar sangramento inesperado e spotting durante o uso do próximo anel vaginal.

Como proceder se a mulher quiser usar NUVARING® depois do uso de um anticoncepcivo de emergência (pílula do dia seguinte)

Caso haja suspeita de gravidez e a utilização de um anticoncepcional emergencial for considerada necessária, o uso de NUVARING® deve ser descontinuado e a hipótese de gravidez deve ser afastada antes de inserir um novo NUVARING®.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Os efeitos indesejáveis mais graves relacionados com o uso de anticoncepcionais hormonais são mencionados no item “5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”.

As reações adversas à droga, que foram relatadas em usuárias de NUVARING®, são mencionadas na tabela a seguir. Foram listados os termos MedDRA (versão 11.0) mais apropriados para descrever uma determinada reação adversa.

Classe de Sistemas de Órgãos	Comuns ≥ 1/100	Incomuns < 1/100, ≥ 1/1000	Pós-comercialização ¹
Infecções e infestações	Infecção vaginal	Cervicite, cistite, infecção do trato urinário	
Distúrbios do sistema imune			Hipersensibilidade
Distúrbios do metabolismo e nutrição		Aumento do apetite	
Distúrbios psiquiátricos	Depressão, diminuição da libido	Humor alterado	
Distúrbios do sistema nervoso	Cefaleia, enxaqueca	Tontura, hipoestesia	
Distúrbios oculares		Distúrbios visuais	
Distúrbios vasculares		Rubor	
Distúrbios gastrointestinais	Dor abdominal, náusea	Distensão abdominal, diarreia, vômito, constipação	
Distúrbios da pele e tecido subcutâneo	Acne	Alopecia, eczema, prurido, exantema	Urticária
Distúrbios muscoesqueléticos e do tecido conjuntivo		Dor lombar, espasmos musculares, dor nas extremidades	
Distúrbios renais e urinários		Disúria, urgência miccional, polaciúria	
Distúrbios do sistema reprodutor e das mamas	Sensibilidade mamária, prurido genital feminino, dismenorreia, dor pélvica, secreção vaginal	Amenorreia, desconforto mamário, aumento mamário, massa mamária, pólipos cervical, sangramento ao coito, dispareunia, ectrópio do colo, doença mamária fibrocística, menorragia, metrorragia, desconforto pélvico, síndrome pré-menstrual, espasmo uterino, sensação de ardor vaginal,	Distúrbios do pênis ²

		odor vaginal, dor vaginal, desconforto vulvovaginal, secura vulvovaginal	
Distúrbios gerais e condições do local de administração		Fadiga, irritabilidade, mal estar geral, edema, sensação de corpo estranho	
Investigações	Aumento de peso	Aumento da pressão sanguínea	
Lesões, intoxicação e complicações de procedimentos	Desconforto com dispositivo médico, dispositivo vaginal anticoncepcional expelido	Complicação com o dispositivo vaginal anticoncepcional, quebra do dispositivo	

- 1) Lista de eventos adversos baseada em relatos espontâneos. Não é possível determinar a frequência exata.
- 2) “Distúrbios do pênis” incluem relatos de “reação local no pênis”.

As seguintes reações não relacionadas ao NUVARING®, foram relatadas em casos isolados: reações alérgicas no pênis do parceiro sexual em contato com o produto, e diminuição da visão.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Não há relatos de eventos adversos graves em decorrência de superdose de anticoncepcionais hormonais. Nessa situação, os sintomas que podem ocorrer são: náuseas, vômitos e, em meninas e adolescentes, discreto sangramento vaginal. Não há antídotos e o tratamento deve ser sintomático.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

MS 1.0171.0101

Farm. Resp.: Cristina Matushima – CRF-SP nº 35.496

RA 0550 OS S8 (ref 5.1)

NUVARING_BU 01_VPS

Fabricado por: N.V. Organon, Oss, Holanda

Embalado por: Organon (Ireland) Ltd., Swords, Co. Dublin, Irlanda

Importado e registrado por: Schering-Plough Indústria Farmacêutica Ltda.

Rua João Alfredo, 353 - São Paulo - SP

CNPJ 03.560.974/0001-18 - Indústria Brasileira

Venda sob prescrição médica.

Central de Relacionamento com o Cliente Schering-Plough

0800-7042590

centralderelacionamento@spcorp.com

® = Marca registrada.

