ORGANON

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

NUVARING®
etonogestrel + etinilestradiol

APRESENTAÇÕES
NUVARING® anel vaginal com:
11,7 mg de etonogestrel + 2,7 mg de etinilestradiol em embalagens contendo:
- 1 anel vaginal e 1 aplicador (de uso opcional)

Cada anel 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 (antinconcepcionais 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 positivas 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 último 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 também se aplicam aos anticoncepcionais de doses mais baixas.[1]

Referências bibliográficas:
1. Roumen *et al*. Efficacy, tolerability and acceptability of a novel contraceptive vaginal ring releasing etonogestrel and ethinyl estradiol. Human Reproduction v. 16, n°. 3, p. 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 ou spotting foi significativamente mais baixa nas usuárias de NUVARING® em comparação com às 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 1.600 pg/mL após 1 semana, 1.500 pg/mL após 2 semanas e 1400 pg/mL após 3 semanas de uso. A biodisponibilidade absoluta é de aproximadamente 100%, maior do que após a administração oral. Foram medidas as concentrações 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. As concentrações observadas 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 interação direta com a administração concomitante de etinilestradiol.

Eliminação: as concentrações séricas 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 19 pg/mL após 1 semana, 18 pg/mL após 2 semanas e 18 pg/mL após 3 semanas de uso. A biodisponibilidade absoluta é de aproximadamente 56%, comparável à administração oral de etinilestradiol. Foram medidas as concentrações 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. As concentrações observadas foram comparáveis.

As concentrações séricas de etinilestradiol foram medidas 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 sadias. A exposição sistêmica mensal de etinilestradiol ($AUC_{0\text{-infinito}}$) 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: as concentrações séricas 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.

Populações especiais
População pediátrica: a farmacocinética de NUVARING® em adolescentes sadias pós-menarca com idade inferior a 18 anos não foi estudada.
Efeito de insuficiência renal: não foram realizados estudos para avaliar o efeito da doença renal na farmacocinética de NUVARING®.
Efeito de insuficiência hepática: não foram realizados estudos para avaliar o efeito da doença hepática na farmacocinética de NUVARING®. Entretanto, hormônios esteroides podem não ser suficientemente metabolizados nas mulheres com insuficiência hepática.
Grupos étnicos: nenhum estudo formal foi realizado para avaliar a farmacocinética em grupos étnicos.

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 antifosfolípides (anticorpos anticardiolipina e anticoagulante lúpico).
- Cirurgia de grande porte com imobilização prolongada (ver item "**5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**").
- 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®.

NUVARING® é contraindicado para uso com o regime combinado de tratamento para o vírus da hepatite C (HCV) ombitasvir/paritaprevir/ritonavir com ou sem dasabuvir (veja item "**5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES – 4. Hepatite C**").

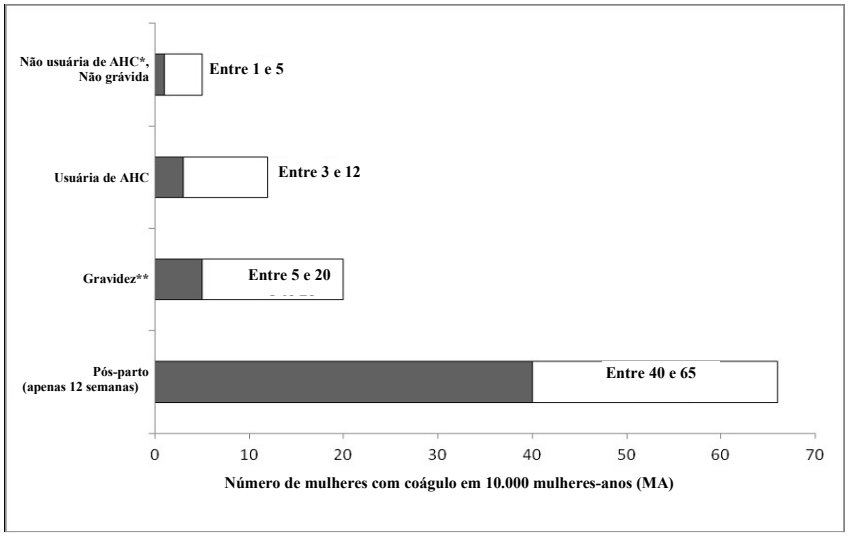
Este medicamento é contraindicado para uso por mulheres grávidas ou que suspeitam que possam estar (ver também item "5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES – Gravidez").

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.

1. Distúrbios circulatórios

- O uso de anticoncepcionais hormonais combinados (AHCs) tem sido associado com a ocorrência de trombose venosa (trombose venosa profunda e embolia pulmonar) e trombose arterial (infarto do miocárdio e derrame) e complicações associadas, às vezes com consequências fatais. NUVARING® deve ser descontinuado caso ocorra algum evento de tromboembolia venosa (TEV) ou de trombose arterial.
- O uso de AHCs implica em um aumento do risco de tromboembolia venosa (TEV) em relação a mulheres que não usam AHC. O risco é mais elevado no primeiro ano de uso em mulher que nunca utilizou AHC. Dados de um grande estudo de coorte prospectivo de segurança de vários anticoncepcionais hormonais combinados orais (AHCOs) sugerem que este aumento de risco, comparados com as das não-usuárias de AHCO, é maior durante os 6 primeiros meses de uso e está presente após o início ou reinício (após 4 semanas ou superior ao intervalo sem comprimidos) de um mesmo ou diferente AHCO. Esse aumento de risco é menor do que aquele de TEV associado à gravidez, que é estimado em 5 a 20 casos por 10.000 mulheres-anos (MA). O TEV é fatal em 1 a 2 % dos casos.
- A figura a seguir mostra o risco de desenvolvimento de uma TEV em mulheres que não estão grávidas e não usam AHCs, em mulheres que usam AHCs, em mulheres grávidas e em mulheres em período pós-parto. Para colocar o risco de desenvolvimento de TEV em perspectiva: se 10.000 mulheres que não estão grávidas e que não usam AHCs forem acompanhadas por um ano, entre 1 e 5 dessas mulheres irão desenvolver TEV.

Probabilidade de desenvolver uma TEV



*AHC = anticoncepcional hormonal combinado
**Dados de gravidez baseado na duração real da gravidez em estudos de referência. Baseado em uma suposição modelo que a duração da gravidez é nove meses, a razão é de sete para 27 por 10.000 mulheres-anos

- Em estudos solicitados ou patrocinados pelas agências reguladoras, usuárias de NUVARING® tiveram um risco de TEV semelhante às usuárias de AHCO (ver tabela a seguir para Taxas de Risco ajustadas). Em um grande estudo observacional prospectivo, o *Transatlantic Active Surveillance on Cardiovascular Safety* (TASC) de NUVARING®, investigou o risco de TEV em novas usuárias, nas que trocaram e nas que reiniciaram o uso de NUVARING® e para AHCO em uma população que é representativa das usuárias da rotina clínica. As mulheres foram acompanhadas por 24 a 48 meses. Os resultados mostraram um risco semelhante de TEV entre usuárias de NUVARING® (incidência de TEV de 8,3 por 10.000 MA) e mulheres que usam AHCOs (incidência de TEV de 9,2 por 10.000 MA). Para mulheres usando AHCOs, excluindo desogestrel (DSG), gestodeno (GSD) e drospirenona (DRSP), a incidência de TEV foi de 8,5 por 10.000 MA.
- Um estudo de coorte retrospectivo usando dados de 4 planos de saúde dos EUA ("*FDA-funded study*") mostrou uma incidência de TEV para novas usuárias de NUVARING® de 11,4 eventos por 10.000 MA e para novas usuárias de um AHCO contendo levonorgestrel (LNG) de 9,2 eventos por 10.000 MA e para usuárias de outros AHCOs (incluindo AHCOs de baixa dose contendo os seguintes progestagênios: norgestimato, noretindrona ou levonorgestrel) disponíveis durante o estudo, de 8,2 eventos por 10.000 MA.

Estimativas (Taxa de Risco) do risco de tromboembolia venosa em usuárias de NUVARING® comparada à usuárias de anticoncepcionais hormonais combinados orais (AHCOs)

Estudo Epidemiológico (autor, ano de publicação) População estudada	Produto(s) comparador(es)	Taxas de Risco (TR) (IC 95%)
TASC (Dinger, 2012) Iniciantes, incluindo novas usuárias, mulheres que trocaram de AHCO e reiniciantes	Todos AHCOs disponíveis durante o curso do estudo* AHCOs disponíveis, excluindo os anticoncepcionais orais contendo DSG, GSD, DRSP	TR†: 0,8 (0,5–1,5) TR†: 0,9 (0,4-2,0)
Estudo "*FDA-funded study*" (Sidney, 2011) Primeiro uso de um anticoncepcional hormonal combinado (AHC) durante o período de estudo	AHCOs disponíveis durante o curso do estudo§ LNG/0,03 mg etinilestradiol	TR¶: 1,09 (0,55-2,16) TR¶: 0.96 (0,47-1,95)

* Inclui AHCOs de doses baixas contendo os seguintes progestagênios: acetato de clomardinona, acetato de ciproterona, desogestrel, dienogeste, drospirenona, diacetato etinodiol, gestodeno, levonorgestrel, noretindrona, norgestimato ou norgestrel.

† Ajustado por idade, Índice de Massa Corporal (IMC), duração de uso, histórico de TEV.

§ Inclui AHCOs de doses baixas contendo os seguintes progestagênios: norgestimato, nortindrona ou levonorgetrel

¶ Ajustado por idade, local, ano de entrada no estudo.

- Há relatos extremamente raros da ocorrência de trombose em outros vasos sanguíneos de usuárias de AHC como, por exemplo, veias e artérias hepáticas, mesentéricas, renais, cerebrais ou retinianas.
- 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; dispneia repentina; início repentino de tosse; qualquer cefaleia não habitual, intensa e prolongada; perda repentina parcial ou total da visão; proptose; diplopia; papiledema; lesões vasculares retinianas; 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 anticonceptivo 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 (ver também item "**4. CONTRAINDICAÇÕES**");
  - Obesidade (índice de massa corporal acima de 30 kg/m^2);
  - 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/m^2);
  - 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 anticonceptivo 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 antifosfolípides (anticorpos anticardiolipina e anticoagulante lúpico).

- Outras condições clínicas que foram associadas com eventos adversos circulatórios incluem *diabetes mellitus*, lúpus eritematoso sistêmico, síndrome hemolítico-urêmica, 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 item "**4. CONTRAINDICAÇÕES**" e, para informações referentes à fertilidade, gravidez ou lactação, ver item "**5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES – "Gravidez" e "Lactação**").
- Caso uma paciente de NUVARING® desenvolva novos episódios de dor de cabeça recorrentes, persistentes ou severos, é indicada a avaliação da causa e, se necessário, a descontinuação de NUVARING®. Um aumento na frequência ou intensidade de enxaqueca durante o uso de anticoncepcionais hormonais (que pode ser considerado prodrômico de evento cerebrovascular) pode ser uma razão para a descontinuação imediata de anticoncepcionais hormonais.
- Mulheres usando anticoncepcionais hormonais combinados (AHCs) devem ser orientadas a procurar seu médico no caso de possível sintomas de trombose. No caso de suspeita ou trombose confirmada, o uso de AHC deve ser descontinuado. Devido à teratogenicidade da terapia anticoagulante (cumarínicos), o anticoncepcional adequado deve ser iniciado.

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.
- Em um outro estudo epidemiológico de 1,8 milhões de mulheres dinamarquesas, seguido em média por 10,9 anos, o RR reportado de câncer de mama entre usuárias de AHCO aumentou com um maior tempo de uso em comparação com mulheres que nunca usaram AHCO (RR geral = 1,19; RR variou de 1,17 para uso por 1 a 5 anos até 1,46 após mais de 10 anos de uso). A diferença de risco absoluto relatada (número de casos de câncer de mama entre não-usuárias comparado com usuárias atuais e recentes de AHCO) foi pequena: 13 por 100.000 mulheres-ano.
- Estudos epidemiológicos não fornecem evidências de causa. O padrão de aumento de risco observado pode ser devido a um diagnóstico mais precoce de câncer de mama em usuárias de AHCO, aos efeitos biológicos destes ou à uma combinação de ambos.
- Foram relatados em usuárias de AHCO, em raros casos, tumores hepáticos benignos e, ainda mais raramente, tumores hepáticos malignos. O uso de NUVARING® é contraindicado em mulheres que tenham tumores de fígado benignos ou malignos (ver item "**4. CONTRAINDICAÇÕES**"). Adenomas hepáticos estão associados ao uso de AHC. Uma estimativa do risco atribuído é 3.3 casos por 100.000 usuárias de AHC. 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. Reações de hipersensibilidade

- Reações de hipersensibilidade de angioedema e anafiláticas foram reportadas durante o uso de NUVARING®. Caso haja suspeita de angiodema e/ou anafilaxia, NUVARING® deve ser descontinuado e tratamento apropriado deve ser administrado.

4. Hepatite C

- Durante estudos clínicos com alguns regimes de combinação de HCV, foram observadas elevações da ALT em mulheres usando medicamentos contendo etinilestradiol (ver item "**6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**"). Por exemplo, o regime combinado de tratamento para HCV ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir com ou sem dasabuvir, elevações da ALT maiores que 5 vezes o limite superior da normalidade (LSN) foi significativamente mais frequente em mulheres utilizando medicamentos

contendo etinilestradiol tais como os AHCOs. NUVARING® deve ser descontinuado antes do início da terapia com o regime combinado dos medicamentos ombitasvir/paritaprevir/ritonavir com ou sem dasabuvir (veja itens "**4. CONTRAINDICAÇÕES**" e "**6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**"). NUVARING® pode ser reiniciado aproximadamente 2 semanas após o término do tratamento com o regime combinado de medicamentos.

5. 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.
- Os estrogênios exógenos podem induzir ou exacerbar os sintomas de angioedema hereditário e adquirido.
- 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.
- 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 e a causalidade com o uso de AHC tenha sido excluída. 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 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 retocele, constipação grave ou crônica.

  Muito raramente, foi relatado que NUVARING® foi inserido inadvertidamente na uretra e, possivelmente, penetrou na bexiga urinária, requerendo remoção cistoscópica. A procura pelo anel na bexiga urinária deve ser realizada em usuárias de NUVARING® que apresentam sintomas urinários persistentes e que não conseguem localizar o anel. 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 sua retirada por um profissional de saúde. Em alguns casos nos quais o tecido cresceu sobre o anel, a remoção de NUVARING® foi possível através do corte do anel, sem a incisão do tecido vaginal sobrejacente.

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 que diminuem a concentração plasmática de etonogestrel (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), especialmente durante os primeiros três meses de uso. Se ocorrerem sangramentos irregulares após ciclos regulares anteriores e NUVARING® tiver sido 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. Caso sejam excluídas a patologia e a gravidez, as irregularidades no sangramento irão se resolver ao longo do tempo ou com a mudança para AHC diferente.
Os padrões de sangramento foram avaliados em três estudos clínicos de grande porte. No estudo *North American* (Estados Unidos e Canadá, N = 1.177), a porcentagem de mulheres que apresentou sangramento inesperado/spotting variou de 7,2% a 11,7% durante os ciclos 1-13. Em outros dois estudos realizados fora dos Estados Unidos, essa porcentagem variou de 2,6% a 6,4% (Europa, N = 1.145) e de 2,0% a 8,7% (Europa, Brasil, Chile, N = 512).
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®.
Ocasionalmente, a ausência de sangramento pode ocorrer com o uso apropriado de NUVARING®. Em estudos clínicos, a porcentagem de mulheres que não tiveram sangramento de privação em um ciclo variou de 0,3% a 3,8%. Algumas mulheres podem apresentar amenorreia ou oligomenorreia após a descontinuação do uso do AHC, especialmente quando alguma destas condições é pré-existente.

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 etonogestrel 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. Foi relatada lesão vaginal associada à quebra do anel. Em caso de deslocamento do anel, poderá ocorrer sua expulsão (ver item "**8. POSOLOGIA E MODO DE USAR – O que fazer se o anel ficou 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, quando 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® (por exemplo, antes e depois das relações sexuais). 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 ficou temporariamente fora da vagina**".

Fertilidade
NUVARING® é indicado para prevenir a gravidez. Se a mulher quiser parar de usar NUVARING® porque deseja engravidar, ela deve ser aconselhada a esperar até que tenha uma menstruação natural antes de tentar conceber e isso ajudará a calcular a provável data de nascimento do bebê.

Gravidez

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 e meta-análise mostraram que não há aumento do risco de malformações genitais ou não-genitais nas crianças de mães que utilizaram AHCO antes da gravidez, nem efeitos teratogênicos, particularmente, até o momento são considerados anomalias cardíacas e membros reduzidos, quando os AHCOs foram administrados inadvertidamente no início da gestação. Embora isso se aplique a todos os AHCOs, 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 as concentrações observadas nas usuárias de AHCO (ver item "**3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS – Propriedades farmacocinéticas**"). Não há relatos de experiência clínica de resultados de gestações expostas a NUVARING®.

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. Os efeitos de NUVARING® em mães que amamentam não foram avaliados e são desconhecidos. 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 na habilidade de dirigir e operar máquinas.

Uso em idosos, crianças e em outros grupos de risco
Uso em idosos
NUVARING® é medicamento de uso exclusivo em mulheres em idade reprodutiva. NUVARING® não foi avaliado em mulheres na pós-menopausa e seu uso não é indicado para essa população.
Uso pediátrico
NUVARING® é produto de uso exclusivo em mulheres em idade fértil.
A segurança e eficácia de NUVARING® em adolescentes abaixo de 18 anos não foram estudadas.

Uso em insuficiência hepática, renal e cardíaca
NUVARING® é contraindicado em pacientes com doença hepática severa, 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**").
Informe ao paciente que este medicamento não protege contra infecções sexualmente transmissíveis, recomendando o uso de preservativo sempre que for necessário.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
Nota: As bulas dos medicamentos de uso concomitante devem ser consultadas para identificação de potenciais interações.
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 ou produtos fitoterápicos indutores de enzimas microssomais, especificamente as enzimas do citocromo P450 (CYP), que podem resultar em aumento da depuração, reduzindo as concentrações plasmáticas dos hormônios sexuais e podem diminuir a eficácia de anticoncepcionais hormonais combinados, incluindo NUVARING® ou aumentar a incidência de sangramentos inesperados. Esses produtos incluem fenitoína, fenobarbital, primidona, bosentana, carbamazepina, rifampicina, rifabutina, rufinamida, aprepitanto e, possivelmente, também, oxcarbazepina, topiramato, felbamato, griseofulvina, alguns inibidores da protease do HIV (por exemplo, ritonavir) e inibidores não-nucleosídeos da transcriptase reversa (por exemplo, efavirenz) e produtos fitoterápicos contendo erva de São João ou *St. John's wort*).

A indução enzimática pode ocorrer após alguns dias de tratamento. A indução enzimática máxima é geralmente observada em algumas semanas. Após a descontinuação da terapia, a indução enzimática pode durar por até 28 dias.
Quando coadministradas com hormônios anticonceptivos, muitas combinações de inibidores de protease do HIV (por exemplo, nelfinavir) e inibidores não-nucleosídeos da transcriptase reversa (por exemplo, nevirapina), e/ou combinações com outros medicamentos utilizados no tratamento de hepatite C (por exemplo, boceprevir, telaprevir) podem aumentar ou diminuir as concentrações plasmáticas dos progestagênios, incluindo o etonogestrel, ou dos estrogênios. O efeito líquido dessas alterações pode ser clinicamente relevante em alguns casos.
Mulheres que estejam recebendo qualquer um dos medicamentos indutores de enzimas hepáticas ou produtos fitoterápicos anteriormente mencionados devem ser informadas que a eficácia de NUVARING® pode estar reduzida. Um método anticoncepcional de barreira deve ser utilizado além de NUVARING® durante a administração do medicamento indutor de enzimas hepáticas e por mais 28 dias após a descontinuação do medicamento indutor de enzimas hepáticas, para garantir confiabilidade anticonceptiva. Nota: NUVARING® não deve ser usado com diafragma, capuz cervical ou preservativo feminino.
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 fazer o intervalo sem o uso do anel habitual.
Para mulheres em tratamento prolongado com medicamentos indutores de enzimas, deve ser considerado o uso de um método anticonceptivo alternativo não afetado por medicamentos indutores de enzimas.
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). Os efeitos de outros antibióticos nas concentrações do etonogestrel e do etinilestradiol não foram avaliados.
A administração concomitante de inibidores fortes (por exemplo, cetoconazol, itraconazol, claritromicina) ou moderados (por exemplo, fluconazol, diltiazem, eritromicina) da CYP3A4 podem aumentar as concentrações séricas de estrogênios e progestagênios, incluindo o etonogestrel.
Houve relatos de quebra de anel durante o uso concomitante de preparações intravaginais, incluindo produtos antimicóticos, antibióticos e lubrificantes (ver item "**5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - Quebra de anéis**"). Dados farmacocinéticos indicam que é improvável que antimicóticos e espermaticidas administrados por via vaginal afetem a eficácia contraceptiva e a segurança de NUVARING®.
Os anticoncepcionais hormonais podem interferir com o metabolismo de outras drogas. Portanto, as concentrações plasmáticas e tissulares tanto podem aumentar (ex.: ciclosporina, prednisolona, teofilina, tizanidina e voriconazol) quanto diminuir (ex.: acetaminofeno, ácido clofíbrico, morfina, ácido salicílico e temazepam).
Uma significante redução na concentração plasmática da lamotrigina tem sido observada). Isso pode diminuir o controle das convulsões, e por esse motivo, podem ser necessários ajustes na dosagem da lamotrigina.
Mulheres em terapia de reposição hormonal tireoidiana podem necessitar de aumento nas doses de hormônios tireoidianos uma vez que a concentração sérica da globulina ligadora de hormônios da tireoide aumenta com o uso de AHCs.
Durante estudos clínicos com o regime combinado de tratamento para HCV ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir com ou sem dasabuvir, elevações da ALT maiores que 5 vezes o limite superior da normalidade (LSN) foi significativamente mais frequente em mulheres utilizando medicamentos contendo etinilestradiol tais como os AHCOs. NUVARING® deve ser descontinuado antes do início da terapia com o regime combinado dos medicamentos ombitasvir/paritaprevir/ritonavir com ou sem dasabuvir (veja itens "**4. CONTRAINDICAÇÕES**" e "**5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES – 4. Hepatite C**"). NUVARING® pode ser reiniciado aproximadamente 2 semanas após o término do tratamento com o regime combinado de medicamentos.

O uso concomitante com alguns outros medicamentos antivirais para o HCV, como os que contêm glecaprevir/pibrentasvir, pode aumentar o risco de elevações da ALT (ver item "**5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - 4. Hepatite C**").

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 ficou temporariamente fora da vagina**").

Uso com diafragma
NUVARING® pode interferir na correta inserção e posição do diafragma. Por esse motivo, o diafragma não é recomendado como método anticonceptivo alternativo durante o uso de NUVARING®.

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, concentrações plasmáticas 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 da coagulação e fibrinólise. Em geral, as alterações permanecem dentro dos limites da normalidade.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO
Distribuidoras e farmácias devem armazenar o produto sob refrigeração (de 2ºC a 8ºC). 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 (de 15°C a 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 (de 15°C a 30°C) ou após o prazo de validade impresso na embalagem, 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 (de 2ºC a 8ºC) mais 4 meses sob temperatura ambiente (de 15°C a 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.
NUVARING® não é feito com látex de borracha natural.
O aplicador é um produto para saúde de plástico, não-estéril e destinado ao uso único (isto é, descartável). Cada aplicador é embalado individualmente.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR
Posologia
Para obter a eficácia anticoncepcional, NUVARING® deve ser usado conforme indicado (ver item "**8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**" - "**Como usar NUVARING®**" e "**Como iniciar o uso de NUVARING®**").

Como usar NUVARING®
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. Uma alternativa opcional é inserir o anel utilizando um aplicador que é distribuído separadamente ou incluído na embalagem. 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®**"). Oriente as mulheres a verificarem regularmente a presença de NUVARING® na vagina (por exemplo, antes e depois das relações sexuais). Caso NUVARING® seja expelido acidentalmente, a mulher deve seguir as instruções dos itens "**8. POSOLOGIA E MODO DE USAR - O que fazer se o anel ficou temporariamente fora da vagina**" e "**5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES - 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 de maneira a evitar contato acidental com outras pessoas. NUVARING® não deve ser descartado no vaso sanitário.
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.

Uso com outros produtos vaginais
outros produtos vaginais
NUVARING® pode interferir na colocação e no posicionamento corretos de certos métodos de barreira femininos tais como diafragma, capuz cervical ou preservativo feminino. Esses métodos não devem ser utilizados como métodos anticoncepcionais adicionais ao NUVARING®.

Como inserir NUVARING® com os dedos apenas:

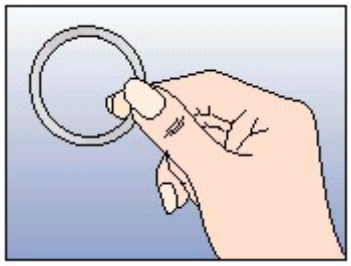


Figura 1: retirar NUVARING® do sachê.

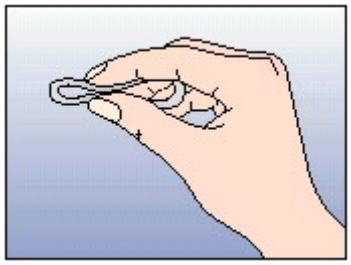
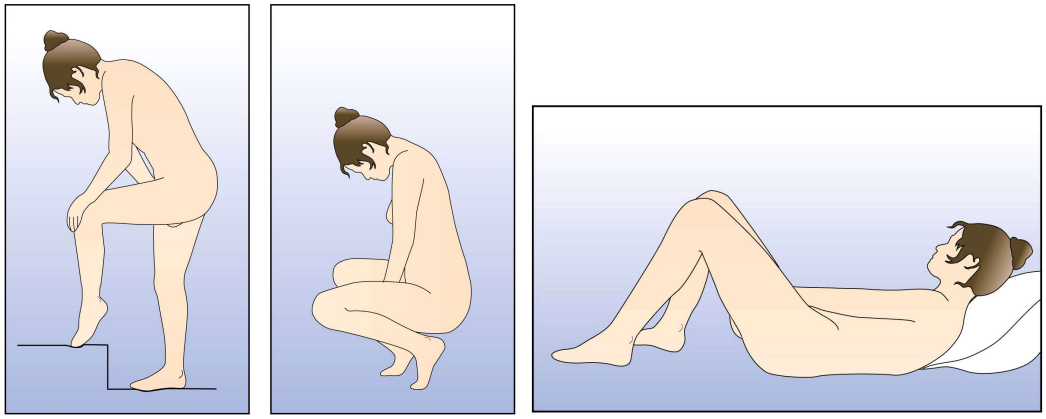


Figura 2: pressionar o anel.



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

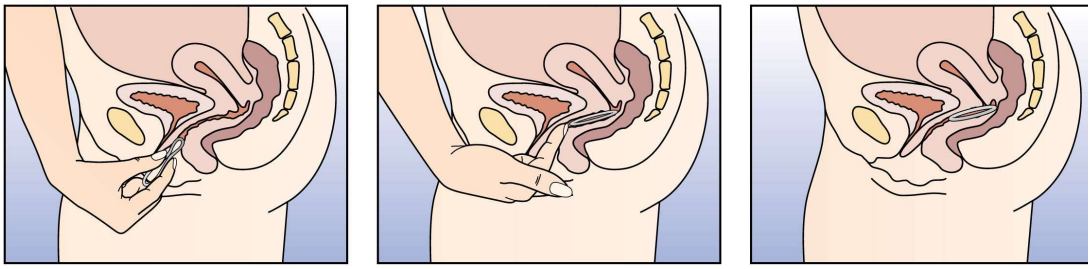


Figura 4A Figura 4B Figura 4C

Figura 4: colocar o anel na vagina com uma das mãos (Fig. 4A). Se necessário, os grandes lábios podem ser afastados 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).

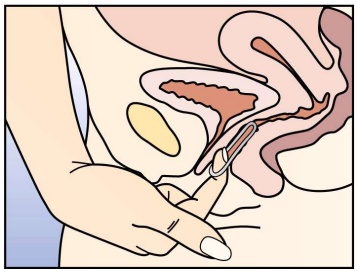


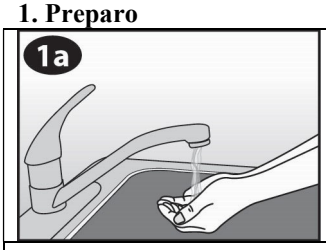
Figura 5: NUVARING® pode ser retirado enganchando o dedo indicador sob o anel, ou segurando-o entre os dedos indicador e médio e puxando-o para fora.

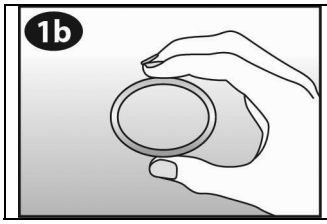
Aplicador

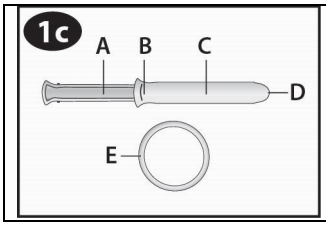
- O aplicador não dever ser reutilizado; ele foi desenvolvido para uso uma única vez.
- Se o aplicador for derrubado acidentalmente, deve ser lavado com água fria ou morna (NÃO utilizar água quente).
- O aplicador deve ser descartado no lixo imediatamente após o uso.
- O aplicador não deve ser descartado no vaso sanitário.

Como inserir NUVARING® com o aplicador:

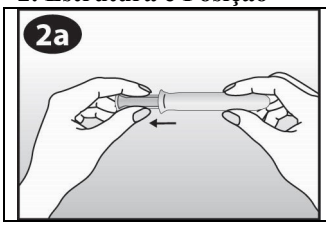
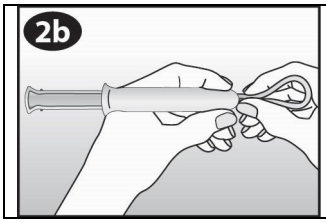
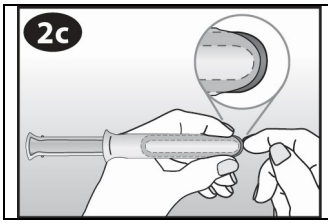
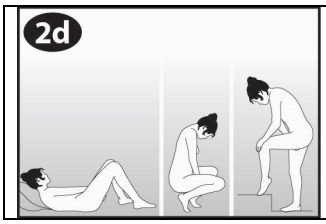
1. Preparo

	Lave as mãos antes de abrir a embalagem. Abra a embalagem SOMENTE no momento do uso. NÃO utilize se o conteúdo ou a embalagem estiverem danificados.

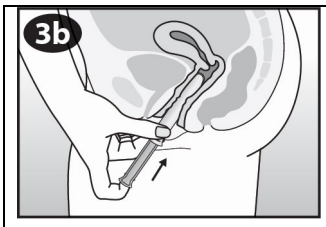
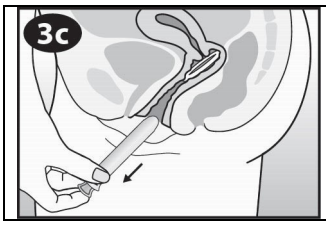
	O aplicador deve ser utilizado SOMENTE com NUVARING®, não o utilize com outros produtos.

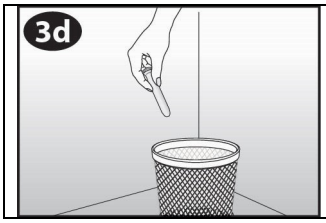
	Veja a figura do aplicador para você se familiarizar com os componentes do aplicador: A. Êmbolo B. Saliência para apoio dos dedos C. Cilindro D. Abertura do cilindro E. NUVARING®

2. Estrutura e Posição

	Puxe o êmbolo suavemente para trás até que ele pare.
	Aperte os lados opostos do anel vaginal unindo-os, e insira o anel na abertura do cilindro.
	Empurre cuidadosamente o anel para dentro do cilindro. A ponta do anel deve ficar um pouco para fora da abertura do cilindro.
	Escolha a posição mais confortável para a inserção do anel: deitada, agachada ou de pé com uma perna para cima.

3. Inserção e Descarte

	Coloque o polegar e o dedo médio na saliência de apoio.
	Insira cuidadosamente o cilindro na vagina até que os dedos (que estão na saliência de apoio) toquem seu corpo. Em seguida, use o dedo indicador para empurrar suavemente todo o êmbolo para dentro do cilindro. Algumas mulheres têm experimentado uma breve sensação de leve compressão ao utilizar o aplicador.
	O anel é empurrado para fora do aplicador. Remova cuidadosamente o aplicador. Consulte também a bula para a paciente para a sua utilização.

		Verifique se o anel NÃO se encontra no aplicador. Descarte o aplicador utilizado no lixo comum. NÃO jogue o aplicador no vaso sanitário. NÃO reutilize o aplicador.

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 anticonceptivo 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 anticonceptivo 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, no 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 anticonceptivos 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 anticonceptivo alternativo.

Após o parto ou aborto no segundo trimestre de gestação
Para mulheres que estejam amamentando, ver item "**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, adicionalmente, 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.
O risco aumentando de TEV durante o período pós-parto deve ser considerado quando reiniciar o uso de NUVARING® (ver item "**5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**").

Desvios do esquema recomendado
A eficácia anticonceptiva 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 anticonceptiva 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 exemplo o preservativo masculino, deverá ser utilizado adicionalmente ao 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 ficou 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 anticonceptiva 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 anticonceptiva pode ser reduzida. A mulher deve reinserir o anel assim que lembrar e utilizar um método de barreira (como o preservativo masculino) 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 anticonceptiva pode estar reduzida. A mulher deve descartar o anel e seguir uma das opções a seguir:

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.
Se NUVARING® ficou fora da vagina por um período de tempo desconhecido, a possibilidade de gravidez deve ser considerada. Um teste de gravidez deve ser feito antes da inserção de um novo anel.

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 anticonceptiva 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® ficar inserido por um período **maior que 4 semanas**, a eficácia anticonceptiva 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 no 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 anticonceptivo 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®.

Este medicamento não deve ser cortado.

9. REAÇÕES ADVERSAS
Os efeitos indesejáveis mais graves relacionados com o uso de anticoncepcionais hormonais (eventos cardiovasculares graves e derrame, eventos vasculares e doença no fígado) são mencionados no item "**5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**". Reações adversas comumente relatadas por usuárias de AHCs são: sangramento uterino irregular, náusea, sensibilidade nas mamas e dor de cabeça.
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.

Todas as reações adversas estão listadas por classe de sistema de órgãos e frequência: comum (≥ 1/100 e <1/10), incomum (≥1/1.000 e < 1/100), raro (≥1/10.000 e <1/1.000) e desconhecido (não é possível estimar a partir dos dados disponíveis).

Classe de sistemas de órgãos	**Comum**	**Incomum**	**Raro**	**Desconhecido[1]**
Infecções e infestações	Infecção vaginal	Cervicite, cistite, infecção do trato urinário		
Distúrbios do sistema imune				Reações de hipersensibilidade, incluindo angioedema e anafilaxia
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	Tromboembolismo venoso[3] Tromboembolismo arterial[3]	
Distúrbios gastrintestinais	Dor abdominal, náusea	Distensão abdominal, diarreia, vômito, constipação		
Distúrbios da pele e tecido subcutâneo	Acne	Alopecia, eczema, prurido, exantema		Exacerbações de angioedema hereditário e adquirido, 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, pólipo cervical, sangramento ao coito, dispareunia, ectrópio do colo, doença mamária fibrocística, menorragia, metrorragia, desconforto		Distúrbios do pênis[2] Galactorreia

		pélvico, síndrome pré-menstrual, espasmo uterino, sensação de ardor vaginal, 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		Lesão vaginal associada à quebra do anel

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".
3) Incidência em estudos de coorte observacionais: ≥ 1/10.000 mulheres-anos para < 1/1.000

O seguinte evento adverso tem sido relatado durante o uso de NUVARING®: ansiedade (frequência desconhecida), trombose venosa profunda e vômito.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

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.

DIZERES LEGAIS

Registro - 1.0029.0213

Produzido por: N.V. Organon - Oss, Holanda

Importado e Registrado por: Organon Farmacêutica Ltda.
Rua 13 de Maio, 815 - Sousas, Campinas/SP
CNPJ: 45.987.013/0001-34 – Brasil

Central de Atendimento: 0800 00 00 149 / contate@organon.com

Venda sob prescrição

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 16/JUL/2024

NUVARING_BU32_112021_VPS

Copyright 2024 Grupo de empresas Organon. Todos os direitos reservados