

JON/ECA/shl
Nº Ref.:MT404307/12

**MODIFICA A SCHERING-PLOUGH CIA. LTDA.,
RESPECTO DEL PRODUCTO FARMACÉUTICO NUVARING
ANILLO VAGINAL, REGISTRO SANITARIO Nº
F-13186/08**

RESOLUCIÓN EXENTA RW Nº 5812/13
Santiago, 19 de marzo de 2013

VISTO ESTOS ANTECEDENTES: la presentación de Schering-Plough Cía. Ltda., por la que solicita **nuevo texto de folleto de información al profesional** para el producto farmacéutico **NUVARING ANILLO VAGINAL**, registro sanitario NºF-13186/08; y

TENIENDO PRESENTE: las disposiciones de los artículos 94º y 102º del Código Sanitario; del Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos, aprobado por el Decreto Supremo Nº 3 de 2010 del Ministerio de Salud y los artículos 59º letra b) y 61º letra b), del D.F.L. Nº 1 de 2005, y las facultades delegadas por la Resolución Exenta Nº 1553 de 13 de julio de 2012, del Instituto de Salud Pública de Chile, dicto la siguiente:

R E S O L U C I Ó N

1.- **AUTORIZÁSE** el texto de folleto de información al profesional para el producto farmacéutico **NUVARING ANILLO VAGINAL**, registro sanitario Nº F-13186/08, concedido a Schering-Plough Cía. Ltda., el cual debe conformar al anexo timbrado de la presente resolución, copia del cual se adjunta a ella para su cumplimiento.

ANÓTESE Y COMUNÍQUESE

Jefa Subdepto. Registro y Autorizaciones Sanitarias
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE

DRA. Q.F. HELEN ROSENBLUTH LÓPEZ
JEFA SUBDEPARTAMENTO REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE

DISTRIBUCIÓN:
INTERESADO
UNIDAD DE PROCESOS
GESTIÓN DE TRÁMITES


Transcrito Fielmente
Ministro de Fe


1. The first part of the report is a general introduction to the subject of the study. It discusses the importance of the problem and the objectives of the research.

2. The second part of the report is a detailed description of the methodology used in the study. It includes a discussion of the data sources and the statistical methods employed.

3. The third part of the report presents the results of the study. It includes a discussion of the findings and their implications for the field of research.

4. The fourth part of the report is a conclusion and a discussion of the limitations of the study. It also includes some suggestions for further research.

5. The fifth part of the report is a list of references. It includes a list of the books, articles, and other sources used in the study.

6. The sixth part of the report is an appendix. It includes a list of the tables and figures used in the study.

7. The seventh part of the report is a list of abbreviations. It includes a list of the abbreviations used in the study.

8. The eighth part of the report is a list of symbols. It includes a list of the symbols used in the study.

9. The ninth part of the report is a list of footnotes. It includes a list of the footnotes used in the study.

10. The tenth part of the report is a list of appendices. It includes a list of the appendices used in the study.

11. The eleventh part of the report is a list of references. It includes a list of the books, articles, and other sources used in the study.

12. The twelfth part of the report is a list of symbols. It includes a list of the symbols used in the study.

13. The thirteenth part of the report is a list of footnotes. It includes a list of the footnotes used in the study.

14. The fourteenth part of the report is a list of appendices. It includes a list of the appendices used in the study.

15. The fifteenth part of the report is a list of references. It includes a list of the books, articles, and other sources used in the study.

16. The sixteenth part of the report is a list of symbols. It includes a list of the symbols used in the study.

17. The seventeenth part of the report is a list of footnotes. It includes a list of the footnotes used in the study.

18. The eighteenth part of the report is a list of appendices. It includes a list of the appendices used in the study.

	Instituto de Salud Pública Ministerio de Salud
	Gobierno de Chile

ENTREGA DE DOCUMENTOS

FECHA... 26/3/13

NOMBRE DE LA EMPRESA... Schering Plough

RETIRADO POR: ... *for Dr. C...*

CEDULA DE IDENTIDAD: ... 7656 8940

TELEFONO: ... 2655 8800

DESCRIPCION DE DOCUMENTOS

REF. MA 470147 Res/Cer/Ofic/Guía... 5128 CA

REF. MT 423831 Res/Cer/Ofic/Guía... 5867 CA

REF. MT 40430f Res/Cer/Ofic/Guía... 5812 CA

REF. Res/Cer/Ofic/Guía...

REF. Res/Cer/Ofic/Guía...

REF. Res/Cer/Ofic/Guía...

REF. Res/Cer/Ofic/Guía...

REF. Res/Cer/Ofic/Guía...

Entregado por

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE
SECCION GESTION DE TRÁMITE
PAQUEL ITURRIAGA MOLINA
DUPLICADO CLIENTE

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NUVARING ANILLO VAGINAL**Nuvaring
Anillo Vaginal

CCDS-MK8342A-RNG-092012

1. NOMBRE DEL PRODUCTO MEDICINAL

Nuvaring® anillo vaginal

2. COMPOSICIÓN CUALICUANTITATIVA

Nuvaring contiene 11,7 mg de etonogestrel y 2,7 mg de etinilestradiol.

El anillo libera etonogestrel y etinilestradiol a razón de 0,120 mg y 0,015 mg en promedio, respectivamente, las 24 horas durante un período de 3 semanas.

Para una lista completa de excipientes, ver punto 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Anillo vaginal.

Nuvaring es un anillo flexible, transparente, incoloro a casi incoloro, con un diámetro externo de 54 mm y un diámetro transversal de 4 mm.

4. DATOS CLÍNICOS**4.1 Indicaciones terapéuticas**

Anticoncepción.

4.2 Posología y modo de administraciónPosología

Para lograr la efectividad anticonceptiva Nuvaring debe ser usado según las indicaciones (Ver "Como usar Nuvaring" y "Como iniciar el uso de Nuvaring").

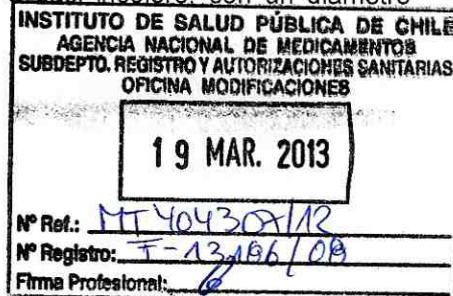
Población pediátrica

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

4.2.1 Cómo usar Nuvaring

Nuvaring puede ser insertado en la vagina por la misma mujer. El médico deberá informar a la mujer respecto de la forma de insertar y extraer Nuvaring. La mujer deberá elegir la posición que le sea más cómoda para su inserción, por ejemplo, de pie con una pierna levantada, en cuclillas o recostada. Deberá comprimir el anillo Nuvaring e insertarlo en la vagina hasta que lo sienta cómodo. La posición exacta de Nuvaring en la vagina no es decisiva para el efecto anticonceptivo del anillo (ver Figuras 1-4).

Una vez que Nuvaring haya sido insertado (ver "Cómo iniciar el uso de Nuvaring") se lo deja en la vagina en forma continua durante 3 semanas. Es un buen hábito que la mujer verifique regularmente la presencia de Nuvaring. Si Nuvaring es expulsado accidentalmente, la mujer deberá seguir las instrucciones proporcionadas en el Punto 4.2.3 "Qué hacer si el anillo está temporalmente fuera de la vagina" (para más información, ver también el Punto 4.4.7 "Expulsión").

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**NUVARING ANILLO VAGINAL**

Nuvaring debe ser extraído después de 3 semanas de uso el mismo día de la semana en el que el anillo fue insertado. Después de un período de una semana sin usar el anillo, se inserta otro anillo (por ejemplo, si Nuvaring se inserta un miércoles alrededor de las 22:00hrs, el anillo deberá ser extraído también un miércoles, 3 semanas después, aproximadamente a las 22:00hrs. El miércoles siguiente se deberá insertar un nuevo anillo). Nuvaring puede ser extraído enganchando el anillo con el dedo índice o sujetando el anillo entre los dedos índice y medio y tirando del mismo (Figura 5). El anillo usado deberá ser colocado en el sobre (mantener fuera del alcance de los niños y mascotas) y ser desechado como se describe en el Punto 6.6. El sangrado por supresión usualmente comienza dos a tres días después de la extracción de Nuvaring y puede no haber finalizado completamente antes de insertar el siguiente anillo.

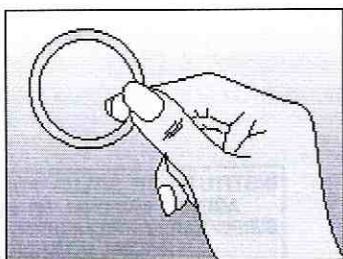


Figura 1
Retirar Nuvaring del sobre

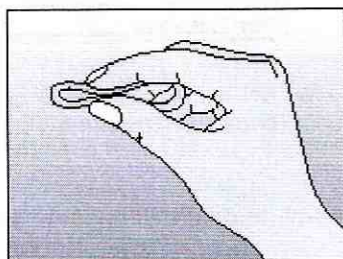


Figura 2
Comprimir el anillo

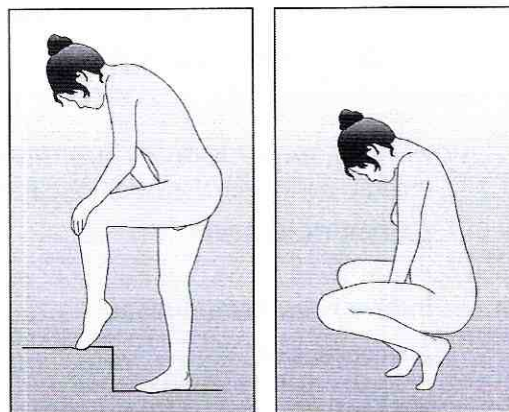
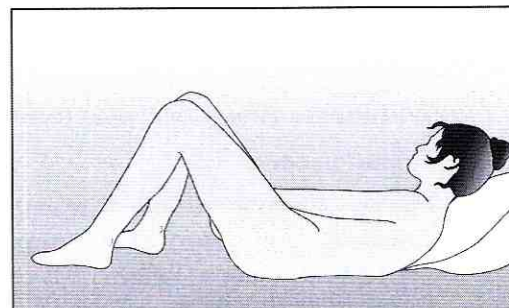


Figura 3
Elegir una posición cómoda para insertar el anillo



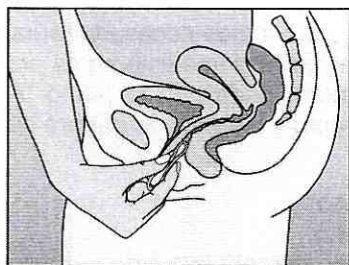
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**NUVARING ANILLO VAGINAL**

Figura 4A

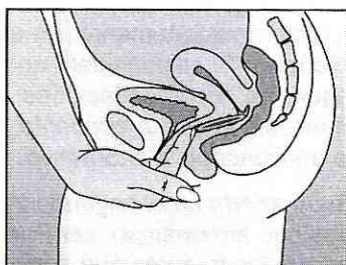


Figura 4B

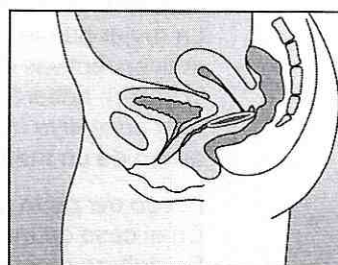


Figura 4C

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

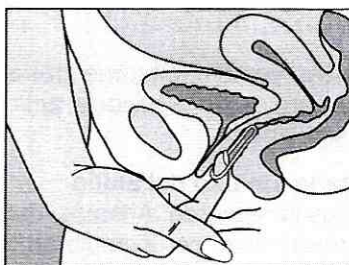


Figura 5:
Nuvaring puede ser extraído enganchando el anillo con el dedo índice o sujetando el anillo entre los dedos índice y medio y tirando del mismo.

4.2.2 Cómo iniciar el uso de Nuvaring*Sin uso de anticonceptivo hormonal en el ciclo precedente*

Nuvaring debe ser insertado el primer día del ciclo natural de la mujer (es decir, el primer día de la menstruación). Se puede comenzar los días 2-5, pero durante el primer ciclo se recomienda el uso adicional de un método de barrera durante los primeros 7 días de uso de Nuvaring.

Cambio desde un anticonceptivo hormonal combinado

La mujer deberá insertar Nuvaring como máximo al día siguiente del intervalo usual sin comprimidos, sin parche o con placebo del anticonceptivo hormonal combinado anterior.

Si la mujer utilizó su método anterior de manera sistemática y correcta y está razonablemente segura de que no está embarazada, también puede cambiar de su anticonceptivo hormonal combinado anterior cualquier día del ciclo.

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

Cambio desde un método con progestágeno solo (minipíldora, implante o inyección) o de dispositivo intrauterino con liberación de progestágeno (DIU).

La mujer puede cambiar cualquier día si toma la minipíldora (de un implante o DIU deberá cambiar el día de su extracción y de un inyectable, cuando se debería aplicar la siguiente inyección) pero en todos estos casos deberá utilizar un método de barrera adicional durante los primeros 7 días de uso de Nuvaring.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

NUVARING ANILLO VAGINAL

Después de un aborto en el primer trimestre

La mujer puede empezar inmediatamente. En este caso, no es necesario tomar medidas anticonceptivas adicionales. Si se considera que un cambio inmediato no es aconsejable, la mujer deberá seguir las recomendaciones proporcionadas en el punto '*sin uso de anticonceptivo hormonal en el ciclo precedente*'. Mientras tanto, se le deberá recomendar el uso de un método anticonceptivo alternativo.

Luego del parto o de un aborto en el segundo trimestre

En el caso de mujeres que amamantan, ver Punto 4.6.

Se deberá recomendar a las mujeres que comiencen durante la cuarta semana posterior al parto o a un aborto en el segundo trimestre. Si se empieza más tarde, se deberá recomendar a la mujer que use un método de barrera adicional durante los primeros 7 días de uso de Nuvaring. Sin embargo, si ya ha tenido relaciones sexuales, deberá excluirse la posibilidad de embarazo o la mujer deberá esperar hasta su primer período menstrual, antes de comenzar a usar Nuvaring.

4.2.3 Desviaciones del régimen recomendado

La eficacia anticonceptiva y el control del ciclo pueden verse comprometidos si la mujer se desvía del régimen recomendado. Para evitar la pérdida de la eficacia anticonceptiva en el caso de desviación, se puede recomendar lo siguiente:

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

La mujer deberá insertarse un nuevo anillo apenas lo recuerde. Además, durante los 7 días siguientes deberá utilizar un método de barrera, como por ejemplo un condón. Si ha mantenido relaciones sexuales durante el intervalo sin uso del anillo, se deberá considerar la posibilidad de un embarazo. Cuanto mayor sea el intervalo sin uso del anillo, mayor es el riesgo de embarazo.

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

Nuvaring deberá permanecer en la vagina en forma continua durante un período de 3 semanas. Si el anillo es expulsado accidentalmente se puede enjuagar con agua fría a tibia (no caliente) y reinsertar de inmediato.

Si Nuvaring estuvo fuera de la vagina durante **menos de 3 horas**, no disminuye la eficacia anticonceptiva. La mujer deberá volver a insertar el anillo cuanto antes, pero a más tardar dentro de las 3 horas.

Si Nuvaring ha estado fuera de la vagina, o se sospecha que estuvo fuera de la vagina durante **más de 3 horas en la primera o la segunda semana de uso**, la eficacia anticonceptiva puede disminuir. La mujer deberá volver a insertar el anillo apenas lo recuerde. Se deberá utilizar un método de barrera, como por ejemplo un condón, hasta que Nuvaring haya permanecido en la vagina en forma continua durante 7 días. Cuanto mayor sea el tiempo que Nuvaring haya estado fuera de la vagina y cuanto más cerca esté del intervalo sin uso del anillo, mayor es el riesgo de embarazo.

Si Nuvaring ha estado fuera de la vagina, o se sospecha que estuvo fuera de la vagina por **más de 3 horas durante la tercera semana** del período de uso de tres semanas, la eficacia anticonceptiva puede disminuir. La mujer deberá desechar ese anillo y elegir una de las siguientes dos opciones:

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

NUVARING ANILLO VAGINAL

1. Insertar un nuevo anillo inmediatamente

Nota: La inserción de un nuevo anillo dará inicio al siguiente período de uso de 3 semanas. La mujer puede no experimentar sangrado por supresión del ciclo anterior. Sin embargo, puede ocurrir manchado o sangrado inesperado.

2. Tener sangrado por supresión e insertar un nuevo anillo en un lapso no superior a 7 días después (7x24 horas) de la extracción o la expulsión del anillo anterior.

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

- **Qué hacer en el caso de prolongación del período de uso del anillo**

Siempre y cuando Nuvaring haya sido utilizado **durante 4 semanas como máximo**, la eficacia anticonceptiva continúa siendo adecuada. La mujer puede mantener su intervalo de una semana sin uso del anillo y posteriormente insertarse uno nuevo. Si Nuvaring ha estado colocado durante **más de 4 semanas**, la eficacia anticonceptiva puede disminuir y se deberá excluir la posibilidad de embarazo antes de insertar un nuevo Nuvaring.

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

4.2.4 **Cómo cambiar períodos o retrasar un sangrado**

Para **retrasar** un sangrado, la mujer puede insertar un nuevo anillo sin dejar un intervalo de descanso. Nuevamente, el siguiente anillo puede ser utilizado hasta 3 semanas. La mujer puede experimentar sangrado o manchado. A continuación, se reanuda el uso habitual de Nuvaring después del intervalo usual sin uso del anillo.

Para **cambiar** su sangrado a otro día de la semana diferente al que la mujer está habituada con su esquema actual, se le puede recomendar que acorte el siguiente intervalo sin anillo cuantos días desee. Cuanto más corto sea el intervalo sin anillo, mayor será el riesgo de no tener sangrado por supresión y experimentar sangrado inesperado y manchado durante el uso del siguiente anillo.

4.3 **Contraindicaciones**

Nuvaring no deberá ser utilizado en presencia de cualquiera de las condiciones que se enumeran a continuación. En el caso de aparecer por primera vez cualquiera de estas condiciones durante el uso de Nuvaring, se lo deberá extraer de inmediato.

- Presencia o antecedentes de trombosis venosa, con o sin embolia pulmonar.
- Presencia o antecedentes de trombosis arteriales (por ej., accidente vascular encefálico, infarto de miocardio) o prodromos de una trombosis (por ej., angina de pecho o ataque isquémico transitorio).
- Predisposición conocida para trombosis venosa o arterial, con o sin compromiso hereditario como por ejemplo resistencia a la Proteína C, deficiencia de la proteína S, hiperhomocisteinemia y anticuerpos antifosfolípidos (anticuerpos anticardiopina, anticoagulante lúpico)
- Antecedentes de migraña con síntomas neurológicos focales.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**NUVARING ANILLO VAGINAL**

- Diabetes mellitus con compromiso vascular.
- La presencia de un factor de riesgo severo o de múltiples factores de riesgo para trombosis venosa o arterial también puede constituir una contraindicación (ver en 'Advertencias y precauciones especiales de uso').
- Pancreatitis o antecedentes de la misma si está asociada con hipertrigliceridemia severa.
- Presencia o antecedentes de enfermedad hepática severa en la medida en que los valores de la función hepática no se hayan normalizado.
- Presencia o antecedentes de tumores hepáticos (benignos o malignos).
- Conocimiento o sospecha de condiciones malignas de los órganos genitales o las mamas sin son influenciadas por los esteroides sexuales.
- Sangrado vaginal no diagnosticado.
- Conocimiento o sospecha de embarazo.
- ~~Fumadoras de más de 15 cigarrillos al día, mayores de 35 años.~~
- Hipersensibilidad a las sustancias activas o a cualquiera de los componentes de Nuvaring descritos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de uso**4.4.1 Advertencias**

Si se presentan cualquiera de las condiciones/factores de riesgo mencionados a continuación, se deberán considerar los beneficios del uso de Nuvaring frente a los posibles riesgos para cada mujer en particular y discutirlos con la paciente antes de que decida comenzar a utilizarlo. En el caso de que se agrave, exacerbe o aparezca por primera vez cualquiera de estas condiciones o factores de riesgo, la mujer deberá consultar al médico. El médico deberá, entonces, decidir si se debe discontinuar su uso. ~~Todos los datos que se presentan a continuación se basan en datos epidemiológicos obtenidos con anticonceptivos orales combinados (AOC). No hay datos epidemiológicos disponibles sobre la administración de hormonas por vía vaginal, pero se considera que las advertencias también son aplicables al uso de NuvaRing.~~

1. Trastornos circulatorios

- ~~Los estudios epidemiológicos han sugerido una asociación entre el uso de AOCs y un aumento del riesgo de enfermedades trombóticas y tromboembólicas arteriales y venosas como infarto del miocardio, accidente vascular encefálico, trombosis venosa profunda, embolia pulmonar y complicaciones asociadas, a veces con consecuencias fatales.~~
- El uso de anticonceptivos hormonales ha sido asociado con la ocurrencia de Trombosis venosa (Trombosis venosa profunda y embolia pulmonar) y trombosis arterial y complicaciones asociadas, algunas veces con consecuencias fatales.

El uso de cualquier anticonceptivo oral combinado conlleva mayor riesgo de tromboembolia venosa (TEV) en comparación con el no uso. El mayor riesgo de TEV es más elevado durante el primer año de uso de un anticonceptivo oral combinado. Los datos de un gran estudio prospectivo de cohortes de seguridad de varios anticonceptivos orales combinados sugieren que este aumento en el riesgo, en comparación a la de los no-usuarios de AOC, es mayor durante

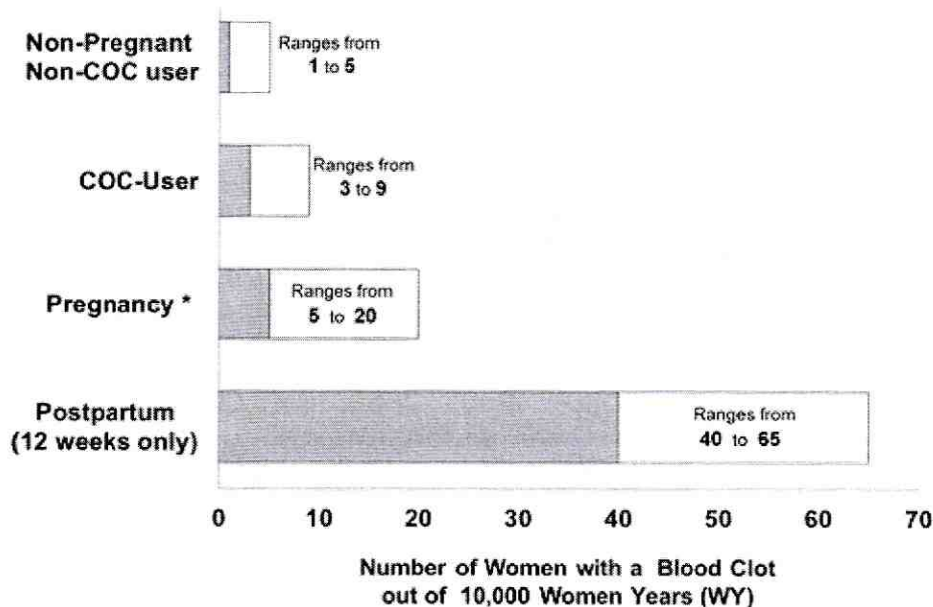
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**NUVARING ANILLO VAGINAL**

los primeros 6 meses de uso de AOC y está presente inicialmente después de iniciar o reiniciar un AOC (a raíz de 4 semanas o un mayor intervalo libre de píldora) el mismo AOC o uno diferente. Este riesgo aumentado es inferior al riesgo de TEV asociado con el embarazo, el cual se calcula que es de 5 a 20 casos cada 10.000 mujeres-año. El TEV es fatal en el 1-2% de los casos.

~~Se desconoce la influencia de NuvaRing sobre el riesgo de TEV en comparación con otros anticonceptivos hormonales combinados.~~

- La siguiente figura muestra el riesgo de desarrollar una TEV en mujeres que no están embarazadas y no usan anticonceptivos orales, mujeres que usan anticonceptivos orales, mujeres embarazadas y mujeres en período de postparto. Para poner el riesgo de desarrollar una TEV en perspectiva: si 10.000 mujeres que no están embarazadas y que no usan anticonceptivos orales son seguidas durante un año, entre 1 y 5 de estas mujeres desarrollarán una TEV.

Probabilidad de desarrollar un TEV



* Pregnancy data based on actual duration of pregnancy in the reference studies. Based on a model assumption that pregnancy duration is nine months, the rate is 7 to 27 per 10,000 WY.

- En los estudios necesarios o patrocinados por las agencias reguladoras, las usuarias de Nuvaring tuvieron un riesgo de TEV similares a las usuarias de AOC (ver tabla abajo para los cocientes de riesgo ajustados). Un gran estudio prospectivo, observacional, el Vigilancia Activa Transatlántica sobre la Seguridad Cardiovascular de Nuvaring (TASC por sus siglas en inglés), investigaron el riesgo de TEV para las nuevas usuarias,

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**NUVARING ANILLO VAGINAL**

cambiantes y las que recomienzan con Nuvaring y AOC en una población representativa de las usuarias clínicas de rutina. Las mujeres fueron seguidas durante 24 a 48 meses. Los resultados mostraron un riesgo similar de TEV entre los usuarios de Nuvaring (incidencia TEV 8,3 por 10.000 mujeres-año) y mujeres que utilizan anticonceptivos orales combinados (incidencia TEV 9,2 por 10.000 mujeres-año). Para las mujeres que utilizan anticonceptivos orales combinados, con exclusión de desogestrel (DSG), gestodeno (GSD) y drospirinona (DRSP), la incidencia de TEV fue de 8,9 por 10.000 mujeres-año.

- Un estudio de cohorte retrospectivo con datos de cuatro planes de salud en los EE.UU. ("estudio financiado por FDA") mostró una incidencia de TEV para los nuevos usuarios de Nuvaring de 11,4 casos por 10.000 mujeres-año y para las nuevas usuarias de levonorgestrel (LNG)-que contiene AOC de 9,2 casos por 10.000 mujeres-año.

Estimaciones (Cuocientes de riesgo) de tromboembolismo venoso en usuarias de NuvaRing En comparación con los usuarios de los anticonceptivos orales combinados (AOC)

Estudio Epidemiológico (Autor, Año de publicación) Población estudiada	Producto(s) comparador(es)	Cuocientes de riesgo (CR) (95% CI)
TASC (Dinger, 2012) Iniciadores, incluidos los nuevos usuarios, usuarios que cambian y los que vuelven a empezar	Todos los disponibles durante el curso del estudio AOC * AOC disponibles excepto DSG-, GSD, DRSP que contienen los anticonceptivos orales	CR†: 0,8 (0,5-1,5) CR†: 0,9 (0,4-2,0)
Estudio financiado por la FDA " (Sidney, 2011) El primer uso de un anticonceptivo hormonal combinado (AHC) durante el periodo de estudio.	Disponible durante el curso del estudio AOC § LNG/0.03 mg de etinilestradiol	CR¶: 1,09 (0,55-2,16) CR¶: 0,96 (0,47-1,95)

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**NUVARING ANILLO VAGINAL**

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

† Ajustado por edad, IMC, tiempo de uso, la historia de TEV

§ Incluye dosis bajas de anticonceptivos orales combinados que contienen las siguientes progestinas: norgestimato, noretisterona o levonorgestrel.

¶ Ajustado por edad, lugar, año de entrada en estudio.

- Muy raramente se han informado casos de trombosis en otros vasos sanguíneos, por ej. venas y arterias hepáticas, mesentéricas, renales, cerebrales o retinales, en las usuarias de AOCs. No hay consenso acerca de si la aparición de estos eventos está asociada con el uso de AOCs.
- Los síntomas de trombosis venosas o arterial pueden incluir: dolor y/o edematización unilateral en miembros inferiores; dolor torácico severo repentino, con o sin irradiación al brazo izquierdo; dificultad respiratoria repentina; tos de comienzo súbito; cualquier cefalea inusual, severa, prolongada; pérdida repentina de la visión en forma parcial o total; diplopia; lenguaje cercenado o afasia, vértigo, síncope con o sin epilepsia focal, debilidad o entumecimiento muy marcado que afecta repentinamente un lado o una parte del cuerpo, trastornos motores, abdomen 'agudo'.
- El riesgo de tromboembolia aumenta con:
 - el avance de la edad;
 - antecedentes familiares positivos (es decir, un hermano o progenitor que alguna vez haya tenido tromboembolia venosa a una edad relativamente joven). Si se sospecha predisposición hereditaria, la mujer deberá ser derivada a un especialista para asesoramiento antes de que ella tome una decisión sobre el uso de cualquier anticonceptivo hormonal;
 - inmovilización prolongada, cirugía mayor, cualquier cirugía de miembros inferiores, o trauma mayor. En estos casos, se recomienda interrumpir el uso (en el caso de cirugía electiva por lo menos con cuatro semanas de anticipación) y no reanudarlo hasta dos semanas después de recuperar la movilidad por completo.
 - obesidad (índice de masa corporal superior a 30 kg/m²)
 - y posiblemente también con tromboflebitis superficial y venas varicosas. No existe consenso acerca del posible papel de estas condiciones en la etiología de la trombosis venosa.
- El riesgo de complicaciones tromboembólicas arteriales aumenta con:
 - el avance de la edad;
 - el tabaquismo (el riesgo es mayor cuanto mayor sea el consumo de tabaco y la edad, especialmente en mujeres mayores de 35 años);
 - dislipoproteinemia;
 - obesidad (índice de masa corporal superior a 30 kg/m²);

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**NUVARING ANILLO VAGINAL**

- hipertensión;
 - migraña;
 - cardiopatías valvular;
 - fibrilación auricular;
 - antecedentes familiares positivos (es decir, un hermano o progenitor que alguna vez haya tenido tromboembolia arterial a una edad relativamente joven). Si se sospecha predisposición hereditaria, la mujer deberá ser derivada a un especialista para asesoramiento antes de que ella tome una decisión sobre el uso de cualquier anticonceptivo hormonal;
- Los factores bioquímicos que pueden ser indicadores de predisposición hereditaria o adquirida para trombosis venosa o arterial incluyen resistencia a la Proteína C Activada (APC), hiperhomocisteinemia, deficiencia de antitrombina-III, deficiencia de proteína C, deficiencia de proteína S, anticuerpos antifosfolípidos (anticuerpos anticardiolipina, anticoagulante lúpico).
 - Otras condiciones médicas que estuvieron asociadas con eventos adversos circulatorios incluyen diabetes mellitus, lupus eritematoso sistémico, síndrome urémico hemolítico, enfermedad inflamatoria crónica intestinal (por ej., enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa) y anemia de células falciformes.
 - Debe considerarse el aumento de riesgo de tromboembolia en el puerperio (para información, ver el Punto 4.6 "Embarazo y lactancia").
 - Un aumento de la frecuencia o la severidad de la migraña durante el uso de anticonceptivos hormonales (que puede ser prodrómico de un evento vascular encefálico) puede ser una razón para interrumpir de inmediato el uso de anticonceptivos hormonales.
 - ~~Al evaluar la relación riesgo/beneficio, el médico deberá tener en cuenta que el tratamiento adecuado de una condición puede reducir el riesgo asociado de trombosis y que el riesgo asociado con el embarazo es mayor que el asociado con el uso de anticonceptivos hormonales.~~
 - Las mujeres que usan anticonceptivos hormonales combinados (AHC) deben ser aconsejadas para contactar a su médico en caso de posibles síntomas de trombosis. En caso de sospecha o confirmación de trombosis, el uso de AHC debe interrumpirse. Un método anticonceptivo adecuado debe ser iniciado debido a la teratogenicidad del tratamiento anticoagulante (cumarinas).
2. Tumores
- El factor de riesgo más importante para cáncer de cuello de útero es la infección por virus papiloma humano (HPV) persistente. Los estudios epidemiológicos han indicado que el uso de AOCs a largo plazo contribuye a este aumento del riesgo pero todavía existe incertidumbre acerca del grado en el cual este hallazgo es atribuible a efectos confusos, como un aumento del screening cervical y diferencias en la conducta

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

NUVARING ANILLO VAGINAL

sexual, incluido el uso de anticonceptivos de barrera, o una asociación causal. Se desconoce la relación entre este efecto y Nuvaring.

- Un metaanálisis de 54 estudios epidemiológicos informó que existe un ligero aumento del riesgo relativo ($RR = 1,24$) de que se diagnostique cáncer de mama en mujeres que actualmente emplean AOCs. Este aumento del riesgo desaparece gradualmente durante el curso de los 10 años posteriores al cese del uso de AOCs. Debido a que el cáncer de mama es raro en mujeres de menos de 40 años, el aumento en el número de diagnósticos de cáncer de mama en usuarias actuales y recientes de AOCs es bajo en relación con el riesgo global de cáncer de mama. Los casos de cáncer de mama diagnosticados en usuarias de AOCs tienden a ser clínicamente menos avanzados que los diagnosticados en mujeres que nunca los utilizaron. El patrón observado de riesgo aumentado puede deberse a un diagnóstico más precoz de cáncer de mama entre las usuarias de AOCs, los efectos biológicos de los mismos o a una combinación de ambos.
- En raros casos, se han observado tumores hepáticos benignos y, aún más raramente, malignos, en usuarias de AOCs. En casos aislados, estos tumores han causado hemorragias intraabdominales con riesgo de vida. Por lo tanto, en el diagnóstico diferencial de usuarias de Nuvaring que presentaran dolor severo en abdomen alto, hepatomegalia o signos de hemorragia intraabdominal, se deberá considerar la existencia de un tumor hepático.

3. Otras condiciones

- Las mujeres con hipertrigliceridemia, o antecedentes familiares de la misma, pueden tener mayor riesgo de pancreatitis durante el uso de anticonceptivos hormonales.
- Si bien en muchas mujeres que usan anticonceptivos hormonales se han observado pequeños aumentos de la presión arterial, rara vez estos son clínicamente relevantes. No se ha establecido una relación definitiva entre el uso de anticonceptivos hormonales y la hipertensión clínica. Sin embargo, si durante el uso de Nuvaring se presenta hipertensión clínicamente significativa de manera sostenida, es prudente que el médico suspenda el uso del anillo y trate la hipertensión. Cuando se considere apropiado, se puede reanudar el uso de Nuvaring si se logran valores normales de la presión arterial con el tratamiento antihipertensivo.
- Se ha informado la manifestación o agravamiento de las siguientes condiciones tanto durante el embarazo como durante el uso de anticonceptivos hormonales, aunque no se ha demostrado en forma concluyente una asociación con su uso: ictericia y/o prurito relacionado con colestasis; formación de cálculos biliares; porfiria; lupus eritematoso sistémico; síndrome urémico hemolítico; corea de Sydenham; herpes gestacional; pérdida de la audición por otoesclerosis; angioedema (hereditario).
- Las alteraciones agudas o crónicas de la función hepática pueden requerir la interrupción del uso de Nuvaring hasta que los marcadores de la función hepática se normalicen. La recurrencia de ictericia colestásica y/o prurito relacionado con colestasis, que aparecieron por primera vez durante el embarazo o coincidieron con el uso previo de esteroides sexuales requiere la discontinuación del anillo.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**NUVARING ANILLO VAGINAL**

- Si bien los estrógenos y los progestágenos pueden tener un efecto sobre la resistencia periférica a la insulina y la tolerancia a la glucosa, no se ha demostrado la necesidad de alterar el régimen terapéutico en pacientes con diabetes que utilizan anticonceptivos hormonales. Sin embargo, las mujeres con diabetes que usan Nuvaring deberán ser monitoreadas con cuidado, especialmente durante los primeros meses de uso.
- La enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa han estado asociadas con el uso de anticonceptivos hormonales.
- Ocasionalmente, puede presentarse cloasma, en especial en mujeres con antecedentes de cloasma gravídico. Las mujeres con tendencia al cloasma deberán evitar la exposición al sol o a los rayos ultravioleta durante el uso de Nuvaring.
- Si una mujer padece cualquiera de las siguientes condiciones no podrá insertarse Nuvaring en forma correcta o podrá de hecho perder el anillo: prolapso uterino, cistocele y/o rectocele, estreñimiento severo o crónico

Muy rara vez se informó la inserción accidental de Nuvaring en la uretra y que posiblemente llegue a la vejiga. Por lo tanto, en caso de síntomas de cistitis el diagnóstico diferencial deberá considerar una ubicación incorrecta.

Durante el uso de Nuvaring, las mujeres ocasionalmente pueden experimentar vaginitis. No existen indicios de que la eficacia de Nuvaring se vea afectada por el tratamiento de la vaginitis, ni que el uso de Nuvaring afecte el tratamiento de la vaginitis (ver Punto 4.5.1 "Interacciones").

- ~~No se ha evaluado la seguridad y eficacia de NuvaRing en pacientes con insuficiencia renal o hepática.~~
- Muy rara vez se ha informado adhesión del anillo al tejido vaginal, que requiera la extracción por parte del médico.

4.4.2 Examen médico/consulta médica

Antes de iniciar o reiniciar el uso de Nuvaring se deberá confeccionar una historia clínica completa (incluidos los antecedentes médicos familiares) y se deberá excluir la posibilidad de embarazo. La presión arterial y el examen físico deberán estar orientados por las contraindicaciones (Punto 4.3) y las advertencias (Punto 4.4.1). Se deberá recomendar a la mujer que lea cuidadosamente el prospecto y que siga las recomendaciones proporcionadas. La frecuencia y la naturaleza de otros controles periódicos deberán basarse en las pautas de práctica clínica establecida y adaptadas a cada mujer.

Se deberá informar a las mujeres que Nuvaring no protege contra las infecciones por HIV (SIDA) y otras enfermedades de transmisión sexual.

4.4.3 Disminución de la eficacia

La eficacia de Nuvaring puede disminuir en el caso de incumplimiento (Punto 4.2.3), o medicación concomitante (Punto 4.5.1).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**NUVARING ANILLO VAGINAL****4.4.4 Disminución del control de los ciclos**

Durante el uso de Nuvaring puede producirse sangrado irregular (manchado o sangrado inesperado). Si se producen irregularidades del sangrado después de ciclos previamente regulares durante el uso de Nuvaring de acuerdo con el régimen recomendado, entonces se deberán considerar causas no hormonales, y se indica aplicar medidas diagnósticas adecuadas para excluir una malignidad o embarazo. Estas pueden incluir legrado.

Durante el período sin anillo, puede no presentarse sangrado por supresión en algunas mujeres. Si Nuvaring ha sido utilizado de acuerdo con las instrucciones descritas en el Punto 4.2, es improbable que la mujer quede embarazada. Sin embargo, si Nuvaring no ha sido utilizado siguiendo estas instrucciones antes de la primera falta de sangrado por supresión o si se han producido dos faltas, se debe excluir la posibilidad de embarazo antes de continuar con el uso de Nuvaring.

4.4.5 Exposición masculina a etinilestradiol y etonogestrel

No se han estudiado el grado y el posible papel farmacológico de la exposición de las parejas sexuales masculinas al etinilestradiol y al etonogestrel a través de la absorción peneana.

4.4.6 Rotura del anillo

Raramente se ha informado que Nuvaring pierda la conexión durante su uso (ver Punto 4.5.1 "Interacciones"). Debido a que el núcleo de Nuvaring es sólido, su contenido se mantendrá intacto y la liberación de hormonas no se verá significativamente afectada. En el caso de rotura desconexión del anillo, es probable que el mismo sea expulsado (ver Punto 4.2.3 "Qué hacer si el anillo estuvo temporalmente fuera de la vagina"). En el caso de rotura de Nuvaring, la mujer deberá desechar el anillo y reemplazarlo con uno nuevo. ~~Además, deberá usar un método anticonceptivo de barrera como preservativo durante los 7 días siguientes. Debe considerarse la posibilidad de embarazo y la usuaria debe consultar a su médico.~~

4.4.7 Expulsión

Se ha informado expulsión de Nuvaring, por ejemplo si el anillo no fue insertado correctamente, al retirar un tampón, durante las relaciones sexuales, o en el caso de estreñimiento severo o crónico. Por lo tanto, es un buen hábito que la mujer verifique regularmente la presencia de Nuvaring. En el caso de expulsión accidental de Nuvaring, la mujer deberá seguir las instrucciones proporcionadas en el Punto 4.2.3 "Qué hacer si el anillo está temporalmente fuera de la vagina".

4.5 Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción**4.5.1 Interacciones con otros productos medicinales**

Las interacciones entre anticonceptivos hormonales y otros productos medicinales pueden dar lugar a hemorragia inesperada y/o falla anticonceptiva. Se han comunicado las siguientes interacciones en la literatura.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**NUVARING ANILLO VAGINAL**

Metabolismo hepático: pueden producirse interacciones con productos medicinales que inducen enzimas microsomales, lo cual puede dar como resultado un aumento de la eliminación de las hormonas sexuales (por ej. fenitoína, fenobarbital, primidona, carbamazepina, rifampicina, y posiblemente también oxcarbazepina, topiramato, felbamato, ritonavir, griseofulvina y productos que contienen hierba de San Juan).

~~Fármacos como ácido ascórbico, paracetamol, inhibidores de CYP3A4, tales como itraconazol o ketaconazol pueden incrementar los niveles plasmáticos de etinilestradiol.~~

Las mujeres en tratamiento con algunos de estos fármacos deberán utilizar temporalmente un método de barrera además de Nuvaring o elegir otro método anticonceptivo. Con fármacos inductores de enzimas microsomales hepáticas, se deberá utilizar un método de barrera durante el tiempo de administración de la droga concomitante y durante 28 días después de su discontinuación.

Si la administración concomitante del fármaco se extiende más allá de las 3 semanas de un ciclo con anillo, se debe insertar el siguiente anillo de inmediato sin dejar el período habitual sin uso del anillo.

También se han informado fallas del anticonceptivo con el uso de antibióticos como las penicilinas y las tetraciclinas. Aún no se ha elucidado el mecanismo de este efecto. En un estudio de interacción farmacocinética, la administración oral de amoxicilina (875 mg, dos veces al día) o doxiciclina (200 mg el día 1, seguidos por 100 mg diarios) durante 10 días con el uso de Nuvaring, no afectó significativamente la farmacocinética del etonogestrel y el etinilestradiol (EE). Las mujeres que reciben tratamiento con antibióticos (excepto amoxicilina y doxiciclina) deberán utilizar el método de barrera hasta 7 días después de la discontinuación. Si la administración concomitante del fármaco se extiende más allá de las 3 semanas de un ciclo con anillo, se debe insertar el siguiente anillo de inmediato sin dejar el período habitual sin uso del anillo.

Sobre la base de los datos farmacocinéticos, es improbable que la administración vaginal de antimicóticos y espermicidas afecte la eficacia anticonceptiva y la seguridad de Nuvaring. Durante el uso concomitante de óvulos antimicóticos la posibilidad de rotura del anillo puede ser ligeramente mayor (ver Punto 4.4.6 "Rotura del anillo").

Los anticonceptivos hormonales pueden interferir con el metabolismo de otras drogas. Por consiguiente, las concentraciones plasmáticas y tisulares pueden ya sea aumentar (por ej., la ciclosporina) o disminuir (por ej., lamotrigina).

Se deberá consultar la información para prescribir de las medicaciones concomitantes para identificar posibles interacciones.

4.5.2 Pruebas de laboratorio

El uso de esteroides anticonceptivos puede incidir en los resultados de determinadas pruebas de laboratorio, incluyendo los parámetros bioquímicos de las funciones hepática, tiroidea, suprarrenal y renal, los niveles plasmáticos de proteínas transportadoras (por ej. globulina transportadora de corticoesteroides y globulina transportadora de hormonas sexuales), fracciones lipídicas / lipoproteicas, variables del metabolismo de los carbohidratos y variables de la coagulación y fibrinólisis. En general, los cambios permanecen dentro del rango de valores de laboratorio normales.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

NUVARING ANILLO VAGINAL

4.5.3 Interacción con tampones

Los datos farmacocinéticos demuestran que el uso de tampones no afecta la absorción sistémica de las hormonas liberadas por Nuvaring. En raras ocasiones Nuvaring podría ser expulsado al retirar un tampón (ver recomendación '*Qué hacer si el anillo estuvo temporalmente fuera de la vagina*' en el punto 4.2.3).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Fertilidad

Nuvaring está indicado para la prevención del embarazo. Si la mujer quiere dejar de usar Nuvaring porque quiere quedar embarazada, se recomienda esperar hasta que tenga un período natural antes de intentar concebir, ya que le ayudará a calcular el momento en que el bebé nacerá.

Embarazo

Nuvaring no está indicado durante el embarazo. En el caso de que produzca un embarazo con Nuvaring in situ, se deberá extraer el anillo. Estudios epidemiológicos extensos no revelaron un aumento del riesgo de defectos de nacimiento en los hijos de mujeres que usaban AOCs antes del embarazo, ni de efecto teratogénico cuando los AOCs fueron utilizados en forma inadvertida durante los primeros meses del embarazo. Si bien esto probablemente se aplica a todos los AOCs, no resulta claro si también es el caso de Nuvaring.

Un estudio clínico en una pequeña cantidad de mujeres demostró que, a pesar de que se administra por vía intravaginal, las concentraciones intrauterinas de los esteroides anticonceptivos de Nuvaring son similares a los niveles observados en las usuarias de AOCs (ver Punto 5.2). No se ha informado experiencia clínica sobre los resultados de embarazos expuestos a Nuvaring.

Lactancia

Los estrógenos pueden influir en la lactancia debido a que estos pueden reducir la cantidad de leche materna y modificar su composición. Por consiguiente, en general no se deberá recomendar el uso de Nuvaring hasta finalizar el período de lactancia materna. Pueden excretarse en la leche materna pequeñas cantidades de los esteroides anticonceptivos y/o sus metabolitos; sin embargo, no se ha demostrado que ello afecte de manera adversa la salud del lactante.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y operar maquinaria

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

4.8 Efectos no deseados

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**NUVARING ANILLO VAGINAL**

En la tabla siguiente se listan las reacciones adversas que han sido informados en usuarias de Nuvaring. Para describir un determinado evento adverso se lista el término más apropiado del MedDRA (versión 11.0). Los sinónimos o las condiciones relacionadas no están listados pero también deberán tenerse en cuenta.

Clasificación por sistema / órgano	Comunes ≥ 1/100	Poco comunes <1/100, ≥ 1/1000	Raras <1/100, ≥ 1/1000	Postmarketing¹
Infecciones e infestaciones	Infección vaginal	Cervicitis, cistitis, infección de las vías urinarias		
Trastornos del sistema inmunológico				Hipersensibilidad
Trastornos metabólicos y nutricionales		Aumento del apetito		
Trastornos psiquiátricos	Depresión, libido disminuida	Alteración del estado de ánimo		
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea, migraña	Mareos, hipoestesia		
Trastornos oculares		Alteración de la visión		
Trastornos vasculares		Oleada de calor	Tromboembolismo venoso ³	
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal, náuseas	Distensión abdominal, diarrea, vómitos, estreñimiento		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Acné	Alopecia, eczema, prurito, erupción		Urticaria
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo		Dolor de espalda, calambres, dolor de extremidades		
Trastornos renales y urinarios		Disuria, urgencia miccional, polaquiuria		

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**NUVARING ANILLO VAGINAL**

Trastornos del aparato reproductor y las mamas	Sensibilidad dolorosa en las mamas, prurito genital mujer, dismenorrea, dolor pélvico, secreción vaginal	Amenorrea, molestia en las mamas, agrandamiento de las mamas, nódulo en las mamas, pólipo cervical, sangrado durante el coito, dispareunia, ectropión del cuello uterino, enfermedad fibroquística de la mama, menorragia, metrorragia, molestia pélvica, síndrome premenstrual, espasmo uterino, sensación de ardor vaginal, olor vaginal, dolor vaginal, molestia vulvovaginal, sequedad vulvovaginal.		Trastornos del pene ²
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración		Fatiga, irritabilidad, malestar, edema, sensación de cuerpo extraño		
Investigaciones	Aumento de peso	Aumento de la presión arterial		
Lesión, intoxicación y complicaciones de procedimiento	Molestia causada por el dispositivo médico, expulsión del dispositivo anticonceptivo vaginal	Complicación del dispositivo anticonceptivo, rotura del dispositivo		

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**NUVARING ANILLO VAGINAL**

1) Listado de eventos adversos basado en la notificación espontánea. No es posible determinar la frecuencia exacta	
2) "Trastornos del pene" incluye informes de "reacción local en el pene"	
3) Datos observacionales de estudio de cohortes: $\geq 1/10000$, $< 1/1000$ mujeres-años.	

4.9 Sobredosis

No se han informado efectos nocivos serios luego de una sobredosis de anticonceptivos hormonales. Los síntomas que pueden presentarse en este caso son: náuseas, vómitos y, en jovencitas, hemorragia vaginal leve. No existen antidotos y el tratamiento deberá ser sintomático.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**5.1 Propiedades farmacodinámicas**

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

MECANISMO DE ACCIÓN

Nuvaring contiene etonogestrel y etinilestradiol. El etonogestrel es un progestágeno derivado de la 19-nortestosterona y se une con gran afinidad a los receptores de la progesterona en los órganos blanco. El etinilestradiol es un estrógeno muy utilizado en productos anticonceptivos. El efecto anticonceptivo de Nuvaring se basa en varios mecanismos, de los cuales el más importante es la inhibición de la ovulación.

EFICACIA

Se realizaron estudios clínicos a nivel mundial en mujeres entre 18 y 40 años de edad. En estos estudios clínicos, el Índice de Pearl global para Nuvaring asciende a 0,96 (IC 95%: 0,64-1,39) y 0,64 (IC 95%: 0,35-1,07) para el análisis ITT y PP, respectivamente.

Estos valores fueron similares a los índices de Pearl obtenidos en los estudios comparativos para el AOC con levonorgestrel/etinilestradiol (LNG/EE) 0,150/0,030 mg y el AOC con drospirenona/etinilestradiol (DRSP/EE) 3/0,030 mg.

Los anticonceptivos combinados administrados por vía oral tienen, además de la protección contra el embarazo, varias propiedades positivas que, junto con las propiedades negativas (ver Advertencias, Efectos no deseados), pueden resultar útiles para decidir el método anticonceptivo. El ciclo es más regular y con frecuencia el sangrado menstrual es menos doloroso y más leve. Esto último puede reducir la aparición de deficiencia de hierro. Además, existe evidencia de reducción del riesgo de cáncer de endometrio y cáncer de ovario. Asimismo, se ha demostrado que los AOCs de mayor concentración (0,05 mg de EE) reducen la incidencia de quistes de ovario, enfermedad inflamatoria pélvica, enfermedad benigna de la mama y embarazo ectópico. Se requiere confirmación acerca de si estos beneficios también se aplican a los anticonceptivos hormonales de menor concentración.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**NUVARING ANILLO VAGINAL****PATRÓN DE SANGRADO**

Se compararon las características del sangrado de Nuvaring con un AOC con 0,150/0,030 mg LNG/EE en más de 1000 mujeres durante un año. Los resultados de este estudio demuestran que la incidencia de manchado o sangrado por disrupción fue significativamente más baja en las usuarias de Nuvaring que en las usuarias de AOC. Además, la incidencia de sangrado limitado exclusivamente al período sin uso de hormonas fue significativamente mayor en las usuarias de Nuvaring.

EFFECTOS SOBRE LA DENSIDAD MINERAL ÓSEA

Se evaluaron los efectos de Nuvaring (n=76) sobre la densidad mineral ósea (DMO) en comparación con un dispositivo intrauterino (DIU) no hormonal (n=31) en mujeres durante un período de dos años. No se observaron efectos adversos sobre la masa ósea.

POBLACIÓN PEDIÁTRICA

No ha sido estudiada la seguridad y eficacia de Nuvaring en adolescentes menores de 18 años.

5.2 Propiedades farmacocinéticas**Etonogestrel****ABSORCIÓN**

El etonogestrel que libera Nuvaring se absorbe rápidamente por la mucosa vaginal. Aproximadamente 1 semana después de la inserción, se alcanzan concentraciones séricas máximas de etonogestrel de alrededor de 1.700 pg/mL. Las concentraciones séricas presentan pequeñas fluctuaciones y disminuyen lentamente hasta alrededor de 1600 pg/mL después de una semana, 1500 pg/mL después de 2 semanas y 1.400 pg/mL al cabo de 3 semanas de uso. La biodisponibilidad absoluta es de alrededor del 100%, la cual es más elevada que luego de la administración por vía oral. Se midieron los niveles cervicales e intrauterinos de etonogestrel en una pequeña cantidad de mujeres que utilizaban Nuvaring o un anticonceptivo oral que contenía 0,150 mg de desogestrel y 0,020 mg de etinilestradiol. Los niveles observados fueron comparables.

DISTRIBUCIÓN

El etonogestrel se une a la albúmina sérica y a la globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG). El volumen de distribución aparente de etonogestrel es de 2,3 L/kg.

METABOLISMO

El etonogestrel se metaboliza por las vías conocidas del metabolismo de esteroides. El aclaramiento aparente del suero es de alrededor de 3,5 L/h. No se observó interacción directa con la administración concomitante de etinilestradiol.

ELIMINACIÓN

Los niveles séricos de etonogestrel disminuyen en dos fases. La fase de eliminación terminal se caracteriza por una vida media de aproximadamente 29 horas. El etonogestrel y sus metabolitos se excretan en una relación orina/bilis de alrededor de 1,7:1. La vida media de excreción de metabolitos es de alrededor de 6 días.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**NUVARING ANILLO VAGINAL****Etinilestradiol****ABSORCIÓN**

El etinilestradiol que libera Nuvaring se absorbe rápidamente por la mucosa vaginal. Aproximadamente 3 días después de la inserción, se alcanzan concentraciones séricas máximas de alrededor de 35 pg/mL y disminuyen a 19 pg/mL después de una semana, 18 pg/mL después de 2 semanas y 18 pg/mL después de 3 semanas de uso. La biodisponibilidad absoluta es aproximadamente del 56%, la cual es comparable a la administración oral de etinilestradiol. Se midieron los niveles cervicales e intrauterinos de etonogestrel en una pequeña cantidad de mujeres que utilizaban Nuvaring o un anticonceptivo oral que contenía 0,150 mg de desogestrel y 0,020 mg de etinilestradiol. Los niveles observados fueron comparables.

Se midieron los niveles de etinilestradiol en un estudio aleatorizado comparativo con Nuvaring (liberación diaria de 0,015 mg de EE), un parche transdérmico (norelgestromina/EE, liberación diaria de 0,020 mg de EE) y un AOC (levonorgestrel/EE, liberación diaria de 0,030 mg de EE) durante un ciclo en mujeres sanas. La exposición sistemática mensual a etinilestradiol ($AUC_{0-\infty}$) de observada con el parche y con del AOC, con valores de 10,9; 37,4 y 22,5 ng.h/mL, respectivamente.

DISTRIBUCIÓN

El etinilestradiol se une en gran medida pero inespecíficamente a la albúmina sérica. Se determinó un volumen de distribución aparente de alrededor de 15 L/kg.

METABOLISMO

El etinilestradiol se metaboliza principalmente por hidroxilación aromática, pero se forma una gran variedad de metabolitos hidroxilados y metilados. Estos están presentes como metabolitos libres y como conjugados glucurónidos y sulfato. El aclaramiento aparente es de alrededor de 35 L/h.

ELIMINACIÓN

Los niveles séricos del etinilestradiol disminuyen en 2 fases. La fase de eliminación terminal se caracteriza por una gran variación individual en la vida media, lo cual da como resultado una mediana de vida media de aproximadamente 34 horas. No se excreta etinilestradiol sin cambios; los metabolitos del etinilestradiol se excretan en una relación orina:bilis de 1,3:1. La vida media de la excreción de metabolitos es de alrededor de 1,5 días.

POBLACIONES ESPECIALESPoblación pediátrica

No ha sido estudiada la farmacocinética de Nuvaring en mujeres adolescentes postmenárgicas menores de 18 años.

Efecto de la insuficiencia renal

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

Efecto de la insuficiencia hepática

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

NUVARING ANILLO VAGINAL

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

Grupos étnicos

No existen estudios formales realizados para evaluar la farmacocinética de los grupos étnicos.

5.3 Datos preclínicos de seguridad

Los datos no clínicos con etonogestrel y etinilestradiol no revelaron un peligro especial para los seres humanos de acuerdo con los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad de dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico y toxicidad reproductiva, además de los ya conocidos para el hombre. Sin embargo, se deberá tener en mente que los esteroides sexuales pueden promover el crecimiento de ciertos tejidos y tumores hormonodependientes.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Listado de excipientes

Incluir listado cualitativo de acuerdo a la última fórmula autorizada en el registro sanitario.

~~Copolímero de acetato de vinil etileno, 28% de acetato de vinilo;
Copolímero de acetato de vinil etileno, 9% de acetato de vinilo;
Estearato de magnesio.~~

6.2 Incompatibilidades

No aplicable.

6.3 Período de estabilidad

De acuerdo a lo autorizado en el registro sanitario.

~~El período de estabilidad de Nuvaring es de 40 meses, si se lo almacena de acuerdo con las instrucciones del Punto 6.4.~~

6.4 Precauciones especiales de almacenamiento

Antes de la dispensación:

Indicar condiciones de almacenamiento de acuerdo a lo autorizado en el registro sanitario. ~~36 meses, almacenar entre 2 °C a 8 °C.~~

Al momento de la dispensación:

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**NUVARING ANILLO VAGINAL**

Después de la dispensación:

Indicar condiciones de almacenamiento de acuerdo a lo autorizado en el registro sanitario. ~~4 meses, no almacenar a temperaturas superiores a los 30 °C.~~

Conservar en el envase original.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Sobre que contiene un Nuvaring. El sobre está hecho de papel de aluminio con una capa interior de polietileno de baja densidad y una capa exterior de poliéster. El sobre es resellable y a prueba de agua. El sobre está envasado junto con el prospecto en una caja de cartón impreso. Cada caja contiene x anillos.

6.6 Instrucciones de uso, y manipulación, y eliminación

Ver el Punto 4.2: 'Posología y modo de administración'. La persona a cargo de la dispensación debe indicar la fecha de venta en el envase. Para la presentación de 3 anillos se recomienda indicar esta fecha en la caja así como también en el sobre. Nuvaring no deberá ser insertado después de transcurridos 4 meses desde la fecha de venta o la fecha de vencimiento, lo que ocurra primero.

Después de su extracción, Nuvaring deberá ser colocado nuevamente en el sobre resellable y eliminado en el cesto de basura común para evitar el contacto accidental. Nuvaring no deberá ser arrojado al inodoro.

7. FECHA DE REVISIÓN DEL TEXTO

~~Septiembre de 2004~~ Noviembre de 2012

ENTREGA DE ANTECEDENTES AL
USUARIO

**SCHERING-PLOUGH CÍA.
LTDA.**

AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS

Nº REF: **MT404307/12**

OFICINA DE MODIFICACIONES

