

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

НОВАРИНГ[®]
(NUVARING[®])

Склад:

діючі речовини: 1 кільце містить 11,7 мг етоногестрелу та 2,7 мг етинілестрадіолу;

допоміжні речовини: етиленвінілацетату сополімер (28 % вінілацетат), етиленвінілацетату сополімер (9 % вінілацетат), магнію стеарат.

Лікарська форма. Кільце вагінальне.

Основні фізико-хімічні властивості: гладке, прозоре кільце без великих видимих пошкоджень з прозорою до майже прозорою ділянкою, безбарвне або майже безбарвне.

Фармакотерапевтична група. Контрацептиви для місцевого застосування. Кільце вагінальне із прогестогеном та естрогеном.

Код АТХ G02B B01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії

НоваРинг[®] містить етоногестрел і етинілестрадіол.

Етоногестрел – це прогестаген, похідний дії 19-нортестостерону, який зв'язується з високою спорідненістю з рецепторами прогестерону в органах-мішенях.

Етинілестрадіол – це естроген, який широко застосовується у контрацептивних препаратах.

Контрацептивний ефект препарату НоваРинг[®] базується на різних механізмів, найбільш важливим із яких є гальмування овуляції.

Ефективність

Клінічні дослідження проводили у різних країнах світу (США, країни Європейського Союзу та Бразилія) серед жінок віком від 18 до 40 років. Контрацептивна ефективність була щонайменше порівнянною з такою для комбінованих пероральних контрацептивів.

У таблиці нижче показано індекс Перла (кількість вагітностей на 100 жінок-років застосування), отриманий в ході клінічних досліджень препарату НоваРинг[®].

Метод аналізу	Індекс Перла	95% ДІ	Кількість циклів
ІТТ (користувачі + випадки неефективності методу)	0,96	0,64 – 1,39	37 977
РР (неефективність методу)	0,64	0,35 – 1,07	28 723

Здатність препарату НоваРинг[®] зменшувати частоту розвитку раку ендометрію та яєчників потребує додаткового дослідження.

Характер кровотечі

Згідно з даними клінічного дослідження впливу препарату НоваРинг[®] (n=512) на характер менструальної кровотечі протягом 13 циклів, частота випадків проривних кров'янистих виділень або кровотеч у групі використання НоваРингу[®] (2,0-6,4%) була значно нижчою, ніж на тлі застосування комбінованих пероральних контрацептивів (КПК) 150/30 мкг левоноргестрелу/етинілестрадіолу (n=518). У більшості жінок (58,8-72,8%) вагінальна кровотеча обмежувалася періодом, коли НоваРинг[®] не застосовувався.

Вплив на мінеральну щільність кісткової тканини

Вплив препарату НоваРинг® (n=76) на кісткову мінеральну щільність вивчався порівняно з таким впливом негормонального внутрішньоматкового препарату (n=31) у жінок протягом двох років. Жодного небажаного впливу на кісткову тканину на тлі застосування препарату НоваРинг® не зареєстровано.

Фармакокінетика.

Етоногестрел

Абсорбція. Етоногестрел, який вивільняється з кільця НоваРинг®, швидко всмоктується слизовою оболонкою піхви. Максимальна концентрація етоногестрелу в плазмі крові (приблизно 1700 пг/мл) досягається приблизно за один тиждень після введення кільця. Ця концентрація у сироватці дещо змінюється і повільно зменшується до 1600 пг/мл через 1 тиждень, 1500 пг/мл через 2 тижні та 1400 пг/мл через 3 тижні. Абсолютна біодоступність становить приблизно 100% і є вищою, ніж при застосуванні пероральних контрацептивів. Рівні етоногестрелу у шийці та всередині матки при застосуванні НоваРингу® були подібні рівням етоногестрелу на тлі прийому перорального контрацептиву, що містить 0,150 мг дезогестрелу та 0,020 мг етинілестрадіолу.

Розподіл. Етоногестрел зв'язується з сироватковими альбуміном і глобуліном, який зв'язує статеві гормони. Об'єм розподілу етоногестрелу становить 2,3 л/кг.

Метаболізм. Етоногестрел метаболізується відомими шляхами метаболізму стероїдів. Швидкість виведення метаболітів з плазми крові становить приблизно 3,5 л/год. Взаємодії етоногестрелу з одночасно прийнятим етинілестрадіолом не виявлено.

Виведення. Концентрація етоногестрелу у плазмі крові зменшується у два етапи. Останній етап виведення характеризується часом напіввиведення близько 29 годин. Етоногестрел і його метаболіти виводяться із сечею і жовчю у співвідношенні приблизно 1,7:1. Час напіввиведення метаболітів становить приблизно 6 діб.

Етинілестрадіол

Абсорбція. Етинілестрадіол, який вивільняється з кільця НоваРинг®, швидко всмоктується слизовою оболонкою піхви. Максимальна концентрація у сироватці крові (приблизно 35 пг/мл) досягається упродовж приблизно 3-х днів після введення кільця і зменшує до 19 пг/мл через 1 тиждень, 18 пг/мл через 2 тижні та 18 пг/мл через 3 тижні застосування. Абсолютна біодоступність становить приблизно 56 %, що відповідає величині біодоступності при пероральному прийомі етинілестрадіолу. Рівні етинілестрадіолу у шийці та всередині матки при застосуванні НоваРингу® були подібні рівням етинілестрадіолу на тлі прийому перорального контрацептиву, що містить 0,150 мг дезогестрелу та 0,020 мг етинілестрадіолу.

Розподіл. Етинілестрадіол неспецифічно зв'язується із сироватковим альбуміном. Об'єм розподілу становить близько 15 л/кг.

Метаболізм. Етинілестрадіол насамперед метаболізується шляхом ароматичного гідроксилювання з утворенням різних гідроксильованих і метильованих метаболітів. Ці метаболіти присутні як у вільному стані, так і у вигляді кон'югатів глюкуронідів і сульфатів. Ефективний кліренс становить приблизно 35 л /год.

Виведення. Рівень етинілестрадіолу у плазмі крові зменшується у два етапи. Останній етап виведення характеризується суттєвими відмінностями в індивідуальних значеннях часу напіввиведення; середнє значення часу напіввиведення становить приблизно 34 години. У незміненому вигляді етинілестрадіол не виводиться; виведення метаболітів етинілестрадіолу відбувається разом із сечею і жовчю у співвідношенні 1,3:1. Час напіввиведення метаболітів становить приблизно 1,5 доби.

Особливі популяції

Дитяча популяція

Фармакокінетику препарату НоваРинг® у здорових дівчаток-підлітків віком до 18 років, у яких почалася менструація, не вивчали.

Порушення функції нирок

Дослідження з метою оцінки впливу захворювань нирок на фармакокінетику препарату НоваРинг® не проводили.

Порушення функції печінки

Дослідження з метою оцінки впливу захворювань печінки на фармакокінетику препарату НоваРинг® не проводили. Однак слід брати до уваги, що метаболізм стероїдних гормонів при порушенні функції печінки може змінюватись.

Етнічні групи

Формальні дослідження для оцінки фармакокінетики в етнічних групах не проводили.

Клінічні характеристики.

Показання.

- ☐ Запобігання вагітності (контрацепція).

Протипоказання.

НоваРинг® не можна застосовувати при наявності будь-якого із зазначених нижче станів. У разі виникнення будь-якого з цих станів вперше під час використання препарату НоваРинг® кільце необхідно негайно видалити.

- ☐ Венозний або артеріальний тромбоз з/без тромбоемболії легеневої артерії у даний час або в анамнезі.
- ☐ Артеріальний тромбоз (порушення мозкового кровообігу, інфаркт міокарда) або наявність факторів ризику тромбозу (стенокардія або транзиторне ішемічне порушення мозкового кровообігу) у даний час або в анамнезі.
- ☐ Відома схильність до венозних або артеріальних тромбозів з/без включення таких спадкових порушень, як резистентність активованого протейну С (АПС), недостатність антитромбіну ІІІ, дефіцит протейну С, дефіцит протейну S, гіпергомоцистемія, антифосфоліпідні антитіла (антитіла до кардіоліпіну, вовчаковий антикоагулянт).
- ☐ Мігрень із вогнищевими неврологічними симптомами в анамнезі.
- ☐ Цукровий діабет із судинними ускладненнями.
- ☐ Наявність тяжкого (-их) або множинного (-их) фактора (-ів) ризику венозного чи артеріального тромбозу (див. розділ «Особливості застосування»).
- ☐ Панкреатит або панкреатит в анамнезі, який супроводжується високою гіпертригліцеридемією.
- ☐ Тяжкі захворювання печінки (доти, доки показники функціональних проб печінки не повернуться до нормальних значень).
- ☐ Наявність доброякісних або злоякісних пухлин печінки у даний час або в анамнезі.
- ☐ Встановлені або такі, що підозрюються, гормонозалежні злоякісні пухлини статевих органів або молочних залоз.
- ☐ Вагінальна кровотеча невідомої етіології.
- ☐ Підвищена чутливість до активних речовин або до будь-якого компонента препарату НоваРинг® (див. «Склад»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Згідно літературних джерел, взаємодія між гормональними контрацептивами та іншими лікарськими препаратами може спричинити появу нерегулярних кровотеч і/або відсутність контрацептивного ефекту.

Печінковий метаболізм: взаємодія може спостерігатися з лікарськими засобами, які індукують мікросомальні ферменти (наприклад, фенітоїн, фенобарбітал, примідон, карбамазепін, рифампіцин і, можливо, також окскарбазепін, топірамат, фелбамат, ритонавір, босетан, ріфабутин, руфінамід, гризеофільвін).

Тому разом із застосуванням препарату НоваРинг® слід використовувати бар'єрний метод контрацепції протягом курсу прийому таких препаратів і ще протягом 28 днів після припинення їх прийому, або обрати інший метод контрацепції.

Якщо тривалість курсу терапії супутніми препаратами більше 3 тижнів, під час яких використовується кільце, наступне слід вводити одразу ж, без звичайної однотижневої перерви.

Контрацептивний ефект препарату також може зменшитися при одночасному прийомі певних антибіотиків, наприклад пеніцилінів і тетрациклінів. Механізм цього ефекту не виявлений. У ході дослідження фармакокінетичної взаємодії пероральний прийом амоксициліну (875 мг двічі на день) або доксицикліну (200 мг в перший день, а потім 100 мг на день) протягом 10 днів використання препарату НоваРинг® значно не вплинув на фармакокінетику етоногестрелу та етинілестрадіолу (ЕЕ). Жінкам, які лікуються антибіотиками (окрім амоксициліну та доксицикліну), слід використовувати бар'єрний метод контрацепції під час лікування та упродовж 7 днів після відміни лікування. Якщо супутній прийом лікарського засобу перевищує 3 тижні циклу використання кільця, необхідно негайно ввести нове кільце.

без звичайної перерви перед використанням наступного кільця.

Звіробій знижує концентрацію гормональних контрацептивів внаслідок індукції мікосомальних ферментів. Препарати, що містять звіробій можуть призвести до проривних кровотеч і / або втрати ефективності (настання вагітність).

Інгібітори протеази та нуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази вірусу імунодефіциту людини (ВІЛ)/ вірусу гепатиту С (ВГС)

У деяких випадках спостерігалися достовірні зміни у плазменних концентраціях естрогену та/або прогестинів при одночасному прийомі з інгібіторами протеази ВІЛ (зниження [наприклад, з нелфінавіром, ритонавіром, дарунавіром / ритонавіром, (фос)ампренавіром / ритонавіром, лопінавіром / ритонавіром і типранавіром / ритонавіром] або підвищення [наприклад, з індинавіром та атазанавіром / ритонавіром]) / інгібіторами протеази ВГС (зниження [наприклад, з боцепревіром і телапревір]) або з нуклеозидними інгібіторами зворотної транскриптази (зниження [наприклад, з невірапіном] або підвищення [наприклад, з етравірином]).

Вплив КГК на інші лікарські засоби

КГК, що містять етинілестрадіол, можуть блокувати метаболізм інших сполук (наприклад, циклоспорину, преднізолону, теофіліну, тизанідину та вориконазолу) та підвищувати їх концентрацію в плазмі крові. Продemonстровано, що КГК знижують концентрацію в плазмі ацетамінофену, клофібринової кислоти, морфіну, саліцилової кислоти та темазепаму. Відзначено достовірне зменшення концентрації ламотриджину в плазмі крові, ймовірно, через індукцію процесу глюкуронізації ламотриджину. Це може призводити до зниження рівню протиепілептичного контролю, з огляду на що, можливо, необхідно розглянути питання про коригування дози ламотриджину.

Жінки, які приймають лікарські засоби, що індукують мікосомальні ферменти, мають тимчасово застосовувати бар'єрний метод контрацепції на додаток до НоваРинг® або обрати інший метод контрацепції. Бар'єрний метод необхідно застосовувати під час супутнього прийому цих ліків, а також протягом ще 28 днів після припинення такого лікування.

Якщо супутній прийом ліків триває довше, ніж 3-тижневий цикл застосування кільця, наступне кільце необхідно вводити одразу ж, не витримуючи звичайний інтервал без кільця.

Грунтуючись на фармакокінетичних даних, антимикотичні засоби та сперміциди, що введені інтравагінально, навряд чи впливають на контрацептивну ефективність та безпеку НоваРингу®. При супутньому використанні з антимикотичними супозиторіями існує деяка вірогідність розриву кільця (див. розділ «Особливості застосування»).

Для визначення потенційної взаємодії необхідно ознайомитись з відповідним розділом інструкції супутнього препарату.

Лабораторні аналізи

Використання контрацептивних стероїдів може вплинути на результати певних лабораторних аналізів, включаючи біохімічні показники функцій печінки, щитовидної залози, надниркових залоз і нирок, рівні білків у плазмі (наприклад рівні глобуліну, що зв'язує кортикостероїди, і глобуліну, що зв'язує статеві гормони), фракції ліпідів і ліпопротеїнів, показників обміну вуглеводів, коагуляції і фібринолізу. Такі зміни звичайно залишаються в межах нормальних лабораторних значень.

Взаємодія з тампонами

Фармакокінетичні дані показують, що використання тампонів не впливає на системну абсорбцію гормонів, які виділяє НоваРинг®. У поодиноких випадках НоваРинг® може видалятися при вилученні тампона (див. «Особливості застосування»).

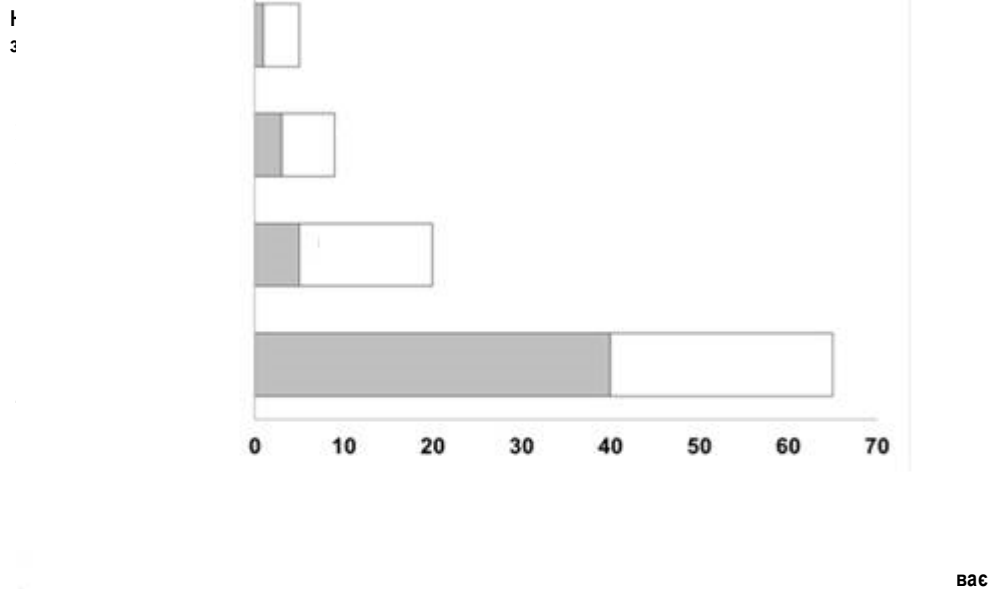
Особливості застосування.

При наявності будь-якого із зазначених нижче станів/факторів ризику перед застосуванням препарату НоваРинг® необхідно зважити всі переваги та ризики для кожної жінки окремо та обговорити їх з пацієнткою перед тим, як вона вирішить застосовувати цей препарат. У разі загострення, посилення або появи вперше будь-якого з цих станів жінка повинна звернутися до лікаря. Лікар визначає, чи потрібно припинити прийом препарату НоваРинг®.

1. *Порушення кровообігу*

- Застосування будь-яких комбінованих пероральних контрацептивів (КПК) підвищує ризик розвитку венозної тромбоемболії (ВТЕ) порівняно з таким у жінок, які не застосовують КПК. Ризик ВТЕ є найбільш високим у перший рік застосування комбінованого перорального контрацептиву. Дані великого проспективного когортного дослідження безпеки застосування різних КПК вказують на те, що цей ризик (порівняно з таким у жінок, які не застосовують КПК) є найбільш високим у перші 6 місяців застосування КПК і виникає після початку застосування КПК або після відновлення (4-тижнева або більш тривала перерва у прийомі таблеток) застосування того ж самого чи іншого КПК. Цей підвищений ризик є нижчим за ризик розвитку ВТЕ на фоні вагітності, який за підрахунками становить від 5 до 20 випадків на 10 000 людино-років (лр). ВТЕ призводить до летальних наслідків у 1 – 2 % випадків.
- На діаграмі нижче продемонстровано ризик розвитку ВТЕ у жінок, які не є вагітними і не застосовують пероральні контрацептиви, у жінок, які застосовують пероральні контрацептиви, у вагітних жінок, а також у жінок у післяпологовий період. Слід зазначити, що при спостереженні за станом 10 000 жінок, які не є вагітними і не застосовують пероральні контрацептиви упродовж одного року, ВТЕ розвивалося у 1– 5 з цих жінок.

Імовірність розвитку ВТЕ



- У дослідженнях, проведених на запит або за фінансової підтримки регуляторних органів, при застосуванні НоваРингу® ризик розвитку ВТЕ подібний до такого, що виникає при застосуванні КПК (див. таблицю нижче). Під час масштабного проспективного обсерваційного дослідження «Трансатлантичне активне спостереження за серцево-судинною безпекою НоваРингу® (TASC)» досліджували ризик розвитку ВТЕ у нових користувачів, жінок, які перейшли на застосування НоваРингу® або щойно почали застосовувати НоваРинг® та КПК серед жінок - відвідувачів жіночих консультацій. Жінок спостерігали протягом від 24 до 48 місяців. Результати продемонстрували аналогічний ризик розвитку ВТЕ при застосуванні НоваРингу® (частота випадків ВТЕ становить 8,3 на 10 000 лр) та КПК (частота випадків ВТЕ становила 9,2 на 10 000 лр). У жінок, які застосовують КПК, за винятком дезогестрелу (ДЗГ), гестодену (ГСД) і дросперинону (ДРСП), частота випадків ВТЕ становила 8,9 на 10 000 лр.
- За результатами ретроспективного когортного дослідження на основі даних 4-х програм охорони здоров'я у США («Дослідження, фінансоване FDA») частота випадків ВТЕ у нових користувачів НоваРингу® та КПК, що містять левоноргестрел (ЛНГ), становила відповідно 11,4 та 9,2 випадків на 10 000 лр.

Розрахункові дані ризику виникнення венозної тромбоемболії (ВТЕ) у жінок, що використовували НоваРинг®, порівняно з жінками, що приймали комбіновані пероральні контрацептиви (КПК) (співвідношення ризиків).

Епідеміологічне дослідження (автор, рік публікації) та досліджувана популяція	Препарат(и) порівняння	Співвідношення ризиків (HR) (95% ДІ)
TASC (Dinger, 2012) Жінки, які щойно почали застосовувати КПК, перейшли з інших КПК або поновили застосування КПК	Усі КПК, наявні під час проведення дослідження* Наявні КПК, окрім ПК, що містять ДЗГ, ГСД, ДРСП.	HR†: 0,8 (0,5-1,5) HR†: 0,9 (0,4-2,0)
Дослідження, фінансоване FDA (Sidney, 2011) Перше застосування комбінованого гормонального контрацептиву (КГК) у період проведення дослідження	КПК, наявні під час проведення дослідження § ЛНГ/0,03 мг етинілестрадіол	HR¶: 1,09 (0,55-2,16) HR¶: 0,96 (0,47-1,95)

* Включаючи низькодозовані КПК, що містять такі прогестини: хлормадіонацетат, ципротерону ацетат, дезогестрел, діеногест, дроспіренон, етунодіолу діацетат, гестоден, левоноргестрел, норетиндрон, норгестимат або норгестрел.

† Скореговано з урахуванням віку, ІМТ, тривалості застосування та наявності ВТЕ в анамнезі.

§ Включаючи низькодозовані КПК, що містять такі прогестини: норгестимат, норетиндрон або левоноргестрел.

¶ Скореговано з урахуванням віку, клінічної бази, року включення у дослідження.

- ☐ Дуже рідко повідомлялося про тромбоз, який виникав в інших кровоносних судинах, наприклад печінкових, мезентеріальних, ниркових, мозкових або ретинальних венах і артеріях, у жінок, що застосовували КПК. Немає загальної думки з приводу того, чи пов'язано виникнення цих випадків із застосуванням КПК.
- ☐ Симптоми венозних або артеріальних тромботичних ускладнень можуть включати: нехарактерний односторонній біль у нижніх кінцівках та/або набряклість; раптовий сильно виражений біль у грудній клітці незалежно від того, чи віддає він у ліву руку; раптове диспное; раптовий напад кашлю; будь-який незвичний, тяжкий, тривалий головний біль; раптову часткову або повну втрату зору; диплопію; нерозбірливе мовлення або афазію; вертиго; колапс з або без фокального епілептичного нападу; слабкість або виражене оніміння одного боку або однієї частини тіла; порушення координації рухів; симптоми гострого живота.
- ☐ Ризик розвитку венозної тромбоемболії підвищується з:
 - віком;

- позитивним сімейним анамнезом (тобто наявністю венозної тромбоемболії у будь-який час у брата/сестри або у батька/матері у відносно ранньому віці). У разі підозри на спадкову схильність жінку направляють на консультацію до лікаря-спеціаліста, перш ніж приймати рішення про застосування будь-яких гормональних контрацептивів;
 - тривалою іммобілізацією, масивною хірургією, будь-якою операцією на нижніх кінцівках або значною травмою. У цих ситуаціях бажано припинити використання кільця (щонайменше за чотири тижні до хірургічного втручання у разі планової операції) та не поновлювати, доки після повного відновлення мобілізації не мине два тижні;
 - ожирінням (індекс маси тіла понад 30 кг/м²);
 - а також, можливо, з наявністю поверхневого тромбофлебиту та варикозного розширення вен. Немає одностайної думки про можливу роль цих станів в етіології венозного тромбозу.
- ☐ Ризик артеріальних тромбоемболічних ускладнень підвищується з:
- віком;
 - палінням (при інтенсифікації паління та з підвищенням віку ризик також підвищується, особливо у жінок віком понад 35 років);
 - дисліпопротеїнемією;
 - ожирінням (індекс маси тіла понад 30 кг/м²);
 - артеріальною гіпертензією;
 - мігренню;
 - пороком клапана серця;
 - фібриляцією передсердь;
 - позитивним сімейним анамнезом (наявність артеріальної тромбоемболії у будь-який час у брата/сестри або у батька/матері у відносно ранньому віці). У разі підозри на спадкову схильність жінку направляють на консультацію до лікаря-спеціаліста, перш ніж приймати рішення про застосування будь-яких гормональних контрацептивів.
- ☐ Біохімічні фактори, які можуть вказувати на спадкову або набуту схильність до венозного чи артеріального тромбозу, включають резистентність до активованого протейну С (РАПС), дефіцит антитромбіну III, дефіцит протейну C, дефіцит протейну S, антифосфоліпідні антитіла (антитіла до кардіоліпіну, вовчаковий антикоагулянт).
- ☐ Інші захворювання, які пов'язують з виникненням несприятливих явищ для системи кровообігу, включають цукровий діабет, системний червоний вовчак, гемолітично-уремічний синдром та хронічні запальні захворювання кишечника (наприклад хвороба Крона або виразковий коліт) та серпоподібноклітинну анемію.
- ☐ Слід враховувати підвищений ризик розвитку тромбоемболії у післяпологовий період (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).
- ☐ Підвищення частоти або тяжкості мігрені під час застосування гормональних контрацептивів (що може бути передвісником цереброваскулярних порушень) може бути підставою для негайного припинення застосування НоваРинг®.
- ☐ Жінок, які використовують комбіновані гормональні контрацептиви (КГК), повідомити про необхідність звернутися до лікаря у разі можливих симптомів тромбозу. У разі підозри або підтвердженого тромбозу КГК слід відмінити. Адекватну контрацепцію призначають через тератогенність антикоагулянтної терапії (кумаринів).

2. Пухлини

- Епідеміологічні дослідження показали, що тривале застосування КПК сприяє підвищеному ризику розвитку раку шийки матки у жінок з вірусом папіломи людини (ВПЛ), проте, як і раніше, існує невизначеність щодо ступеня, цього обумовлення захворювання супутніми ефектами, наприклад відмінностями у сексуальній поведінці або використанні бар'єрних контрацептивів. Епідеміологічні дані щодо ризику раку шийки матки в осіб, які використовують НоваРинг®, відсутні (див. «Медичний огляд/консультація»).
-

- Метааналіз 54 епідеміологічних досліджень дав змогу виявити дещо більший відносний ризик ($RR = 1,24$) раку молочної залози, діагностованого у жінок, які на даний момент застосовують КПК. Цей ризик поступово зникає упродовж 10 років після припинення прийому КПК. Оскільки рак молочної залози рідко спостерігається у жінок віком до 40 років, надмірна частота діагнозів раку молочної залози у жінок, які на даний момент або нещодавно приймали КПК, є невеликою порівняно з загальним ризиком розвитку раку молочної залози. Випадки раку молочної залози, що діагностують у жінок, які коли-небудь застосовували КПК, як правило, менш поширені, ніж клінічно діагностовані випадки раку у жінок, які ніколи не приймали КПК. Такий характер підвищеного ризику можна пояснити більш ранньою діагностикою раку молочної залози у користувачів КПК, біологічними ефектами КПК або поєднанням обох факторів.
- У рідкісних випадках повідомляли про появу доброякісних пухлин печінки, і ще рідше – злоякісних пухлин печінки у користувачів КПК. В окремих випадках ці пухлини призвели до небезпечних для життя внутрішньочеревних кровотеч. Таким чином, пухлини печінки слід враховувати при диференціальній діагностиці, якщо у жінок, які застосовують НоваРинг®, є скарги на тяжкий біль у верхній частині живота, спостерігаються збільшення печінки або ознаки внутрішньочеревного крововиливу.
- *Інші захворювання*
- Жінки з гіпертригліцеридемією або її наявністю у сімейному анамнезі, можуть мати підвищений ризик розвитку панкреатиту при застосуванні гормональних контрацептивів.
- Хоча невелике підвищення артеріального тиску спостерігалось у багатьох жінок, які застосовують гормональні контрацептиви, клінічно значущі підвищення тиску виникають рідко. Остаточний зв'язок між застосуванням гормональної контрацепції та клінічною артеріальною гіпертензією не встановлений. Однак якщо під час використання НоваРингу® спостерігається стійка клінічно значима артеріальна гіпертензія, лікарю доцільно відмінити застосування кільця і призначити гіпотензивне лікування. Якщо доцільно, застосування НоваРингу® можна поновити за умови можливості нормалізувати артеріальний тиск за допомогою гіпотензивної терапії.
- Повідомляли про виникнення або погіршення нижчезазначених станів як на фоні вагітності, так і при використанні гормональних контрацептивів, проте не отримано переконливих доказів зв'язку цих явищ із застосуванням гормональних контрацептивів: жовтяниця та/або свербіж, пов'язаний з холестазом; утворення каменів у жовчному міхурі; порфірія; системний червоний вовчак; гемолітично-уремічний синдром, хорея Сиденгама; герпес вагітних; втрата слуху на тлі отосклерозу; (спадкова) ангіоедема.
- Гострі або хронічні порушення функції печінки можуть вимагати відміни НоваРингу® до моменту нормалізації функціональних проб печінки. Рецидив холестатичної жовтяниці та/або свербіжу, пов'язаного з холестазом, що вперше спостерігалися під час вагітності або попереднього застосування статевих гормонів, вимагає припинення використання кільця.
- Хоча естрогени і прогестагени можуть впливати на периферичну інсулінорезистентність та толерантність до глюкози, немає доказів необхідності змінювати терапевтичний режим у діабетиків, які застосовують гормональну контрацепцію. Однак жінки з діабетом повинні перебувати під ретельним контролем під час використання НоваРингу®, особливо у перші місяці використання.
- Повідомляли про погіршення хвороби Крона і виразкового коліту у зв'язку з використанням гормональних контрацептивів.
- Іноді може виникати хлоазма, особливо, у жінок з хлоазмою вагітних в анамнезі. Жінкам зі схильністю до хлоазми слід уникати перебування на сонці чи ультрафіолетового випромінювання під час використання НоваРингу®.

- Якщо жінка має будь-який з зазначених нижче станів, вона може бути не в змозі правильно встановити НоваРинг® або може фактично втратити кільце: пролапс шийки матки, цистоцеле та /або ректоцеле, тяжкий або хронічний запор.
- Дуже рідко повідомляли про випадкове введення НоваРингу® в уретру і, можливо, у сечовий міхур. Таким чином, при диференціальній діагностиці симптомів циститу слід враховувати можливість неправильного розташування кільця.
- Під час використання НоваРингу® жінки можуть періодично мати вагініт. Немає жодних вказівок про те, що лікування вагініту впливає на ефективність НоваРингу®, так само як і використання НоваРингу® впливає на лікування вагініту (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).
- Деякі жінки, що використовували НоваРинг®, повідомляли про розвиток токсичного шокового синдрому (ТШС). ТШС асоціюється із застосуванням тампонів та певних бар'єрних контрацептивів, зокрема, у деяких випадках, жінки, що застосовували НоваРинг®, також користувалися тампонами. Причинний зв'язок між використанням кільця НоваРинг® та ТШС не встановлений. Якщо у пацієнтки з'являються ознаки чи симптоми ТШС, врахуйте можливість цього діагнозу та розпочинайте відповідне медичне обстеження та лікування.
- У жінок з депресією в анамнезі слід припинити використання препарату, якщо фіксується ускладнення останньої.

Медичний огляд/консультація

Перед початком або відновленням застосування препарату НоваРинг® лікар повинен уважно ознайомитися з анамнезом жінки (включаючи сімейний) та виключити вагітність. Необхідно виміряти артеріальний тиск та провести медичний огляд, зважаючи на протипоказання та застереження (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»). Жінкам рекомендується уважно читати інструкцію та виконувати рекомендації. Періодичність та характер подальших перевірок повинні базуватися на встановленій клінічній практиці та бути адаптовані до окремої жінки. Жінкам необхідно повідомляти, що НоваРинг® не захищає від ВІЛ-інфекцій (СНІДу) та інших хвороб, що передаються статевим шляхом.

Зменшення ефективності

Ефективність препарату НоваРинг® може зменшитись у разі недотримання режиму застосування (див. розділ «Спосіб застосування та дози») або при одночасному прийомі деяких ліків (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Погіршення контролю менструального циклу

Під час застосування препарату НоваРинг® можуть спостерігатися нерегулярні кровотечі (незначні кров'янисті виділення або проривна кровотеча). Якщо нерегулярні кровотечі виникають після попередніх регулярних циклів під час застосування препарату НоваРинг® згідно з рекомендованим режимом, слід розглянути негормональні причини і призначити адекватну діагностику для виключення вагітності або злоякісної пухлини, які можуть включати кюретаж.

У деяких жінок під час перерви у застосуванні кільця кровотечі може не спостерігатися. Якщо НоваРинг® застосовувався відповідно до рекомендацій, наведених у розділі «Спосіб застосування та дози», то можливість вагітності невелика. Проте якщо НоваРинг® застосовувався без дотримання таких рекомендацій перед першим випадком відсутності кровотечі в період без застосування кільця або якщо кровотечі відсутні двічі підряд, слід виключити вагітність перед продовженням застосування препарату НоваРинг®.

Вплив етинілестрадіолу та етоногестрелу на чоловіка

Ступінь і можливий фармакологічний вплив етинілестрадіолу та етоногестрелу на статевих партнерів шляхом абсорбції через слизову оболонку чоловічого статевого органу не вивчали.

Пошкодження кільця

У поодиноких випадках повідомлялося про розрив кільця НоваРинг® при його використанні (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Жінці рекомендується видалити розірване кільце та якнайшвидше встановити нове кільце та застосовувати бар'єрний метод (презерватив) у наступні 7 днів. Слід враховувати можливість вагітності, при необхідності проконсультуватися з лікарем.

Випадіння кільця

Іноді повідомляли про випадки випадання НоваРингу® з піхви, наприклад, при його неправильному введенні, при видаленні тампона, під час статевого акту або на тлі важкого або хронічного запору. Якщо пройшов тривалий період після випадіння кільця, то це може призвести до неефективності контрацепції та/або до проривної кровотечі. У зв'язку з цим жінці доцільно регулярно перевіряти наявність кільця НоваРинг® у піхві.

Якщо кільце було випадково видалене і залишалось поза піхвою **менше 3 годин**, контрацептивна ефективність не зменшується. В цьому випадку необхідно ввести кільце знову як найшвидше, але не пізніше ніж через 3 години.

Якщо кільце знаходилося або є підозра, що воно знаходилося, поза піхвою **більше 3 годин**, його контрацептивна ефективність може знизитись. У такому випадку слід дотримуватися інструкцій, викладених у розділі «Спосіб застосування та дози» («Що робити, якщо кільце тимчасово знаходилося поза піхвою»).

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Фертильність

Кільце НоваРинг® показане для запобігання вагітності. Якщо жінка хоче припинити використання НоваРингу® з метою завагітніти, їй рекомендується зачекати до моменту настання звичайної менструації, перш ніж намагатися завагітніти, оскільки це допоможе підрахувати строки пологів.

Вагітність

Вагітність є протипоказанням для застосування препарату НоваРинг®. Якщо жінка завагітніла при встановленому кільці, кільце слід видалити. Розширені епідеміологічні дослідження не виявили ані підвищеного ризику виникнення дефектів розвитку новонародженої дитини в жінки, яка застосовувала КПК до вагітності, ані тератогенного ефекту, коли КПК застосовувались випадково протягом ранніх термінів вагітності. Клінічне дослідження за участю кількості жінок показало, що, незважаючи на інтравагінальне введення препарату НоваРинг®, внутрішньоматкові концентрації контрацептивних стероїдів у жінок, які застосовували вагінальне кільце, подібні до рівнів, що спостерігаються у жінок, які приймали КПК (див. розділ «Фармакологічні властивості. Фармакодинаміка»). Немає клінічних даних про негативні наслідки вагітності у жінок, які застосовували НоваРинг®.

Годування груддю

На лактацію можуть впливати естрогени, оскільки вони можуть зменшити кількість і змінити склад грудного молока. Тому не рекомендується застосовувати НоваРинг® під час годування груддю до повного відлучення дитини від груді. Невеликі кількості контрацептивних стероїдів та/або їхніх метаболітів можуть проникати в грудне молоко, але немає доказів щодо негативного впливу на здоров'я немовляти.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або при роботі з іншими механізмами.

З огляду на фармакодинамічні властивості НоваРингу® ймовірність впливу препарату на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або з іншими механізмами відсутня.

Спосіб застосування та дози.

Жінка сама може ввести НоваРинг® у піхву. Лікар повинен проінформувати жінку, яким чином вводити та видаляти НоваРинг®. Для введення кільця жінка має вибрати зручну для неї позу, наприклад стояти з однією піднятою ногою, присісти або лягти. НоваРинг® необхідно стиснути і ввести у піхву так, щоб кільце зручно розмістилось. Точне розміщення препарату НоваРинг® у піхві не має вирішального значення для контрацептивної дії кільця (див. рис. 1-4).

З моменту введення препарату НоваРинг® кільце має залишитися у піхві постійно протягом 3 тижнів. Жінка повинна постійно перевіряти наявність кільця у піхві. Якщо кільце випадково видаляється, дивіться відповідний розділ інструкції.

НоваРинг® потрібно видалити через три тижні у той самий день тижня, коли воно було введене. Після тижневої перерви необхідно ввести нове кільце (наприклад, якщо кільце було введено в середу о 22 годині, його потрібно видалити в середу через три тижні о 22 годині. Нове кільце слід ввести в наступну середу). НоваРинг® можна видалити, зачепивши його вказівним пальцем або утримуючи кільце між вказівним і середнім пальцем (див. рис. 5). Використане кільце слід покласти у пакет (зберігати у місці, недоступному для дітей та домашніх тварин) і викинути разом зі звичайними побутовими відходами так, щоб уникнути випадкового контакту кільця з іншими людьми. НоваРинг® не слід змивати в туалет. Кровотеча, пов'язана з припиненням дії препарату, зазвичай починається через 2-3 дні після видалення препарату НоваРинг® і може не закінчитися до дня введення наступного кільця.

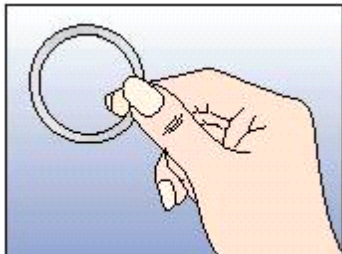


Рис. 1

Вийміть НоваРинг® з пакета

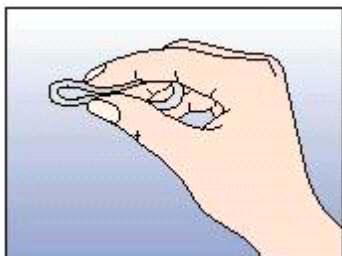


Рис. 2

Стисніть кільце

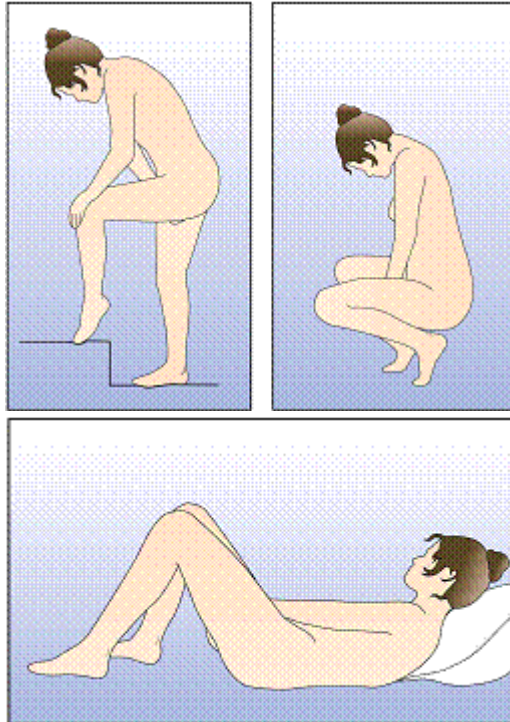


Рис. 3

Виберіть зручну позу для введення кільця

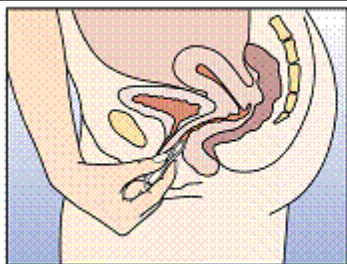


Рис. 4А

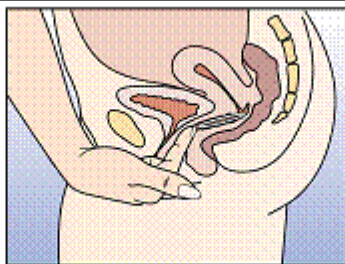


Рис. 4В

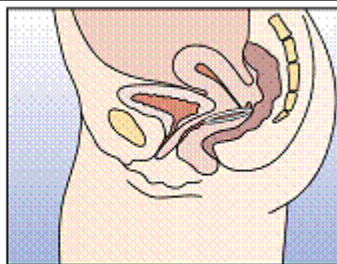


Рис. 4С

Однією рукою введіть кільце у піхву (рис. 4А), при необхідності іншою рукою розведіть статеві губи. Проітовхніть кільце у піхву до зручного розташування (рис. 4В). Залиште кільце у піхві на 3 тижні (рис.4С).

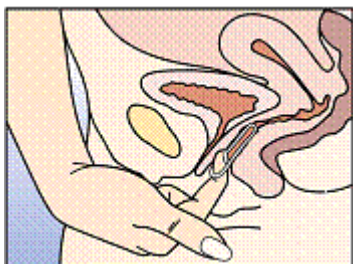


Рис.5

НоваРинг® можна видалити, зачепивши його вказівним пальцем або утримуючи кільце між вказівним і середнім пальцем.

Як розпочати використання НоваРинг®

Якщо гормональні контрацептиви не застосовувались протягом попереднього менструального циклу
НоваРинг® бажано ввести в перший день природного менструального циклу жінки (тобто в перший день менструальної кровотечі). НоваРинг® можна ввести на 2-5 день менструального циклу. При застосуванні препарату НоваРинг® протягом перших 7 днів циклу рекомендується додатково застосовувати бар'єрні методи контрацепції.

Перехід із комбінованих пероральних контрацептивів (КПК)

Необхідно ввести НоваРинг® не пізніше ніж на наступний день після перерви в прийомі таблеток, застосуванні пластиру або таблеток плацебо попередніх комбінованих гормональних контрацептивів. Якщо жінка застосовувала попередній метод контрацепції постійно та правильно та якщо вона певна, що не вагітна, можна також перейти з попереднього комбінованого гормонального контрацептиву в будь-який день циклу.

Безгормональний період попереднього методу контрацепції не можна продовжувати більше ніж рекоменду вано.

Перехід із препаратів, у яких міститься тільки прогестаген (міні-пілі, імплантат або ін'єкція), або з внутрішньоматкової системи (ВМС), що виділяє прогестаген

Жінка, яка приймає міні-пілі, може перейти на застосування препарату НоваРинг® у будь-який день. При застосуванні імплантату або ВМС перехід здійснюється в день їхнього видалення, при застосуванні ін'єкції – в день, коли потрібно робити наступну ін'єкцію. Але у всіх зазначених випадках жінка повинна використовувати додатковий бар'єрний метод контрацепції протягом перших 7 днів.

Після абортів у першому триместрі

Жінка може розпочати застосування кільця одразу після аборту. У такому випадку немає необхідності у додаткових методах контрацепції. Якщо застосування препарату НоваРинг® одразу після аборту небажане, жінка повинна дотримуватися рекомендацій, наведених в інструкції (див. «Якщо гормональні контрацептиви не застосовувались протягом попереднього менструального циклу»). Тим часом жінці рекомендується використовувати альтернативний метод контрацепції.

Після пологів або аборту в другому триместрі

Інформація для жінок, які годують груддю, наведена у розділі «Застосування в період вагітності або годування груддю». Жінкам рекомендується розпочинати застосування кільця протягом четвертого тижня після пологів або аборту в другому триместрі. Якщо розпочинати застосування кільця пізніше, рекомендується додатково використовувати бар'єрний метод протягом перших 7 днів застосування препарату НоваРинг®. У будь-якому разі, якщо в цей період уже були статеві контакти, потрібно спочатку виключити вагітність або дочекатися першої менструації, перед тим як вводити НоваРинг®.

Відхилення від рекомендованого режиму

Контрацептивна ефективність і контроль менструального циклу можуть порушитись, якщо жінка не дотримується рекомендованого режиму. Для того щоб запобігти зниженню контрацептивної дії у разі відхилення від режиму, потрібно дотримуватися таких рекомендацій, зазначених нижче.

☐ **Що робити у випадку тривалої (більш ніж 7 днів) перерви у застосуванні кільця?**

Жінка може ввести нове кільце, як тільки вона про це згадає. Додатково протягом перших 7 днів необхідно застосовувати бар'єрний метод контрацепції, наприклад презерватив. Якщо протягом перерви у застосуванні кільця відбувся статевий зв'язок, слід врахувати можливість вагітності. Чим триваліша перерва, тим вищий ризик вагітності.

☐ **Що робити, якщо кільце тимчасово було поза піхвою?**

Кільце НоваРинг® має постійно знаходитись у піхві протягом 3 тижнів. Якщо кільце було випадково видалене, його можна промити холодною або прохолодною (не гарячою) водою і негайно знову ввести у піхву.

Якщо кільце залишалося поза піхвою **менше 3 годин**, контрацептивна ефективність не зменшилась.

Жінка може ввести кільце знову якнайшвидше, але не пізніше ніж через 3 години.

Якщо кільце було поза піхвою або є підозра, що воно було поза піхвою, **більше 3 годин протягом першого або другого тижня** застосування, його контрацептивна ефективність може зменшитись. Жінка повинна ввести кільце знову, як тільки вона про це згадає. Необхідно застосовувати бар'єрний метод контрацепції, наприклад презерватив, доти, доки НоваРинг® не буде знаходитись у піхві постійно

протягом 7 днів. Чим довше НоваРинг® знаходиться поза піхвою та чим ближче цей період до періоду видалення кільця, тим вищий ризик вагітності.

Якщо кільце було поза піхвою або є підозра, що воно було поза піхвою, **більше 3 годин протягом 3-ого тижня** тритижневого періоду застосування, контрацептивна ефективність може зменшитись. Жінка повинна викинути це кільце та вибрати один із таких двох варіантів:

1. Ввести негайно нове кільце.

Введення нового кільця розпочинає наступний тритижневий період застосування. Жінка може не мати кровотечі відміни від її попереднього циклу. Однак може виникати мазання або кровотеча.

2. Дати пройти кровотечі відміни та ввести нове кільце не пізніше ніж через 7 днів (7х24 годин) від моменту видалення попереднього кільця.

Цей варіант необхідно вибирати, тільки якщо кільце застосовувалося постійно протягом попередніх 7 днів.

☐ **Що робити у випадку подовженого періоду застосування кільця.**

Якщо НоваРинг® застосовується **максимально 4 тижні**, його контрацептивна ефективність залишається достатньою. Жінка може зробити однотижневу перерву у застосуванні кільця і потім ввести нове кільце.

Якщо НоваРинг® залишається у піхві **довше ніж 4 тижні**, контрацептивний ефект може знизитись і перед введенням нового кільця слід виключити вагітність.

Якщо жінка не дотримується рекомендованого режиму і у неї не спостерігається кровотеча протягом наступної перерви у використанні кільця, перед введенням нового кільця слід виключити вагітність.

Як змінити термін настання менструації або як затримати менструацію

У виняткових випадках для того щоб **затримати** менструацію, жінка може ввести нове кільце без тижневої перерви. Нове кільце слід використовувати також протягом 3 тижнів. У цей період у жінки можуть виникати незначні або рясні кров'яністі виділення. У подальшому після звичайної тижневої перерви у застосуванні кільця жінка відновлює регулярне застосування препарату НоваРинг®.

Для того, щоб **змінити термін менструації** – перемістити її початок на інший день тижня, який відрізняється від такого при дотриманні звичайного режиму введення кільця, жінці можна порекомендувати скоротити наступну перерву у застосуванні кільця на стільки днів, на скільки їй буде потрібно. Чим коротша перерва, тим вищий ризик відсутності кровотечі відміни і виникнення рясних або незначних кров'янистих виділень при використанні наступного кільця.

Діти.

Безпеку та ефективність препарату НоваРинг® для осіб до 18 років не вивчали, тому препарат не застосовується пацієнтам цієї вікової категорії.

Передозування.

Про серйозні і небезпечні ускладнення внаслідок передозування гормональними контрацептивами не повідомлялося. При передозуванні можуть виникати такі побічні явища: нудота, блювання, у молодих жінок – кров'яністі виділення з піхви. Лікування передозування симптоматичне, антидотів не існує.

Побічні реакції.

В ході клінічних досліджень найчастіше повідомлялося про такі небажані явища: головний біль та вагінальні інфекції й вагінальні виділення, кожне явище реєстрували у 5-6 % жінок.

Небажані реакції на лікарські засоби, про які повідомлялось у жінок, що застосовували НоваРинг®, наведено в таблиці нижче відповідно до термінів MedDRA (версія 9.1).

Класи систем органів	Часті □ 1/100	Нечасті <1/100, □ 1/1000	Рідкісні <1/1000, □ 1/ 10000	Постмаркетин-говий період ¹
Інфекції та інвазії	Вагінальна інфекція	Цервіцит, цистит, інфекція сечових шляхів		
Імунна система				Підвищена чутливість

Метаболізм та розлади харчування Психічні порушення	Депресія, знижене лібідо	Підвищений апетит Зміна настрою Лабільний афект		Тривожність
Нервова система	Головний біль, мігрень	Запаморочення, гіпестезія		Інсульт/цереброваскулярні розлади
Зір		Порушення зору		
Судини		Припливи крові до обличчя	Венозна тромбоемболія ²	Тромбоз великих вен, загострення варикозного розширення вен, інфаркт міокарда, судинні розлади
Травна система	Біль у животі, нудота	Здуття живота, діарея, блювання, запор		
Шкіра та підшкірна тканина	Акне	Алопеція, екзема, свербіж, висипання		Кропив'янка
Скелетно-м'язова і сполучна тканина		Біль у спині, судом м'язів, біль у кінцівках		
Сечовидільна система		Дизурія, невідкладні позиви до сечовипускання, полакіурія		Холелітіаз
Репродуктивна система та молочні залози	Нагрубання молочних залоз, свербіж статевих органів у жінок, дисменорея, біль в ділянці таза, вагінальні виділення	Аменорея, дискомфорт у молочних залозах, збільшення молочних залоз, об'ємне утворення в ділянці грудей, поліп шийки матки, коїтальна кровотеча, диспареунія, ектропія шийки матки, кістозно-фіброзна мастопатія, менорагія, метрорагія, дискомфорт у ділянці малого таза, передменструальний синдром, скорочення мускулатури матки, відчуття пекучого болю у піхві, неприємний запах із піхви, біль у піхві, вульвовагінальний дискомфорт,		Реакції з боку пенісу ³ галакторея

Загальні розлади та розлади у місці введення		вувльвовагінальна сухість Втома, дратівливість, нездужання, набряки, відчуття стороннього тіла		Ангіоневротич-ний набряк
Інші	Збільшення маси тіла	Підвищення артеріального тиску		Захворювання печінки
Пошкодження та процедурні ускладнення	Дискомфорт під час використання кільця, випадіння вагінального контрацептив-ного кільця	Ускладнення при використанні контрацептивного кільця, пошкодження кільця		
1 Небажані явища, інформація про які отримана на основі спонтанних повідомлень. Неможливо визначити точну частоту явищ. 2 Дані обсерваційного когортного дослідження: □ 1/10 000 до < 1/1 000 жінок-років. 3 Дані докладів «місцева реакція на пеніс».				
Про деякі небажані явища повідомлялося у жінок, які використовували комбіновані гормональні контрацептиви (ці явища більш детально описані у розділі «Особливості застосування»): панкреатит, обтураційна жовтяниця, гемолітико-уремічний синдром, зниження толерантності до глюкози, хорея Сиденгама, хорей, втрата слуху, пов'язана із атеросклерозом, жовтяниця та/або свербіж, пов'язаний з холестаазом, хвороба Крона, герпес вагітних, неспецифічний виразковий коліт, рак шийки матки, зміни апетиту, неврит зорового нерва, зміна маси тіла, венозні тромбоемболічні розлади; артеріальні тромбоемболічні розлади; артеріальна гіпертензія; гормонозалежні пухлини (пухлини печінки, рак молочних залоз); хлоазма. Термін придатності. 40 місяців. Умови зберігання. Зберігати в оригінальній упаковці, при температурі 2 – 8 °С, у недоступному для дітей місці.				

Упаковка.

1 вагінальне кільце НоваРинг□ в саше; по 1 саше в картонній коробці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

За повним циклом

Н. В. Органон.

Вторинне пакування та випуск серії

Органон (Ірландія) Лтд.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

За повним циклом

5349 АВ Осс, Клоостерштраат 6, Нідерланди/ Kloosterstraat 6, 5349 АВ Осс, the Netherlands.

Моленштраат 110, 5342 СС Осс, Нідерланди/Molenstraat 110. 5342 СС Осс, the Netherlands.

Вторинне пакування та випуск серії

Драйнем Роад, Свордс, Ко. Дублін, Ірландія/ Drynam Road, Swords, Co. Dublin, Ireland.