KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI
NUVARING 11,7 mg/2,7 mg vajinal ilaç taşıyıcı sistem

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM
Etkin madde:
NUVARING 11,7 mg etonogestrel ve 2,7 mg etinilestradiol içerir.

Halka 3 haftalık bir dönemde, günde ortalama sırasıyla 120 mikrogram ve 15 mikrogram etonogestrel ve etinilestradiol salınımı yapar.

Yardımcı madde(ler):
Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM
Vajinal halka.

NUVARING; Dış çapı 54 mm ve kalınlığının çapı 4 mm olan, esnek, saydam, renksiz ya da neredeyse renksiz bir halkadır.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER
4.1. Terapötik endikasyonlar
Kontrasepsiyon.
NUVARING doğurganlık çağındaki kadınlara yöneliktir. Güvenlilik ve etkililiği 18 - 40 yaş arası kadınlarda belirlenmiştir.

NUVARING reçetelenme kararında kadının mevcut risk faktörleri, özellikle venöz tromboembolizm (VTE) için risk faktörleri ve NUVARING kullanımıyla VTE riskinin diğer kombine hormonal kontraseptiflerle (KHK) karşılaştırması göz önünde bulundurulmalıdır (bkz. bölüm 4.3 ve 4.4).

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli
Pozoloji:
Başarılı bir kontraseptif etkinlik için NUVARING, tarif edildiği şekilde kullanılmalıdır (bkz. 'NUVARING nasıl kullanılır' ve 'NUVARING kullanmaya nasıl başlamalı').

Uygulama sıklığı ve süresi:
NUVARING kullanmaya nasıl başlamalı
Önceki siklusta hormonal kontraseptif kullanılmadığında:
NUVARING menstrüasyonun ilk gününde yerleştirilmelidir (örn. menstrüel kanamanın ilk gününde). Etki 2-5. günlerde başlar, ancak NUVARING kullanımının ilk 7 günü sırasında ek olarak prezervatif gibi bir bariyer yöntemi kullanımı önerilmektedir.

Bir kombine hormonal kontraseptiften geçiş yapmak:
Kadın NUVARING'i en geç daha önce kullandığı kombine hormonal kontraseptifin, olağan tabletsiz, flastersiz ya da plasebo tabletli dönemi sonrasındaki gün yerleştirmelidir.
Eğer kadın önceki metodunu sürekli ve doğru olarak kullanıyorsa ve gebe olmadığı kesin ise, döngünün herhangi bir gününde önceki kombine hormonal kontraseptiften geçiş yapabilir.
Önceki metodun hormonsuz periyodunda önerilen süre kesinlikle aşılmamalıdır.

Sadece progestogen yönteminden (minipil, implant veya enjeksiyon) veya bir progestogen-salgılayan intrauterin sisteminden (IUS) geçiş yapmak:
Kadın minipil'den herhangi bir günde (implanttan veya hormon içeren rahim içi araç çıkarıldığı gün, enjeksiyon yönteminde bir sonraki enjeksiyonun uygulanma tarihinde) geçiş yapabilir fakat bu olguların tamamında NUVARING kullanımının ilk 7 günü boyunca ek bir bariyer yöntemi kullanmalıdır.

İlk trimester düşüğü sonrasında:
Kadın derhal kullanmaya başlayabilir. Böylece, ek kontraseptif önlem alma gereği ortadan kalkar. Eğer hemen ardından bir uygulama istenmiyorsa, 'önceki siklusta hormonal kontraseptif kullanılmadığında' başlığı altında bildirilmiş tavsiyeler dikkate alınmalıdır (ya da izlenmelidir). Bu sırada, alternatif bir kontrasepsiyon yöntemi kullanılması önerilir.

Doğum ya da ikinci trimester düşüğü sonrasında:
Emziren kadın için bölüm 4.6.'ya bakınız.

Kadınlara doğum ya da ikinci trimester düşüğünü izleyen dördüncü hafta sırasında kullanıma başlamaları önerilmelidir. Daha geç başlangıç yapan kadınlara NUVARING kullanımının ilk 7 gününde ek bir bariyer yöntemi kullanmaları önerilmelidir. Bununla birlikte, öncesinde cinsel ilişki gerçekleşmişse, NUVARING kullanmaya başlamadan önce hamilelik dışlanmalı ya da kadın ilk adet dönemine kadar beklemelidir.

Önerilen rejimden sapmalar
Kadın önerilen rejime uymaz ise, kontraseptif etkinlik ve siklus kontrolü bozulabilir. Bir sapma durumunda kontraseptif etkililik kaybını önlemek amacıyla şunlar önerilebilir:

- **Halkasız dönemin uzamış olması durumunda ne yapılmalı**
  Kadın anımsadıktan sonra derhal yeni bir halka yerleştirmelidir. Yerleştirmeyi izleyen 7 gün boyunca prezervatif gibi ek bir bariyer yöntemi kullanılmalıdır. Halkasız dönemde bir cinsel ilişki gerçekleşmiş ise, hamilelik olasılığı düşünülmelidir. Halkasız dönemin uzunluğu arttıkça hamilelik riski artacaktır.

- **Halka geçici olarak vajina dışına çıkmış ise ne yapılmalı**
  NUVARING 3 haftalık bir kesintisiz dönem boyunca vajina içinde bırakılmalıdır. Eğer halka yanlışlıkla çıkarılmış ise soğuk ya da ılık (sıcak değil) sıcaklıktaki su ile çalkalanarak derhal yeniden yerleştirilmelidir.

  Eğer NUVARING vajinanın dışında **3 saatten kısa bir süre** boyunca kalmış ise kontraseptif etkililikte bir azalma olmaz. Kadın mümkün olan en kısa sürede, ancak en geç 3 saat içinde halkayı yeniden yerleştirmelidir.

  Eğer kullanımın 1. ya da 2. haftalarında NUVARING **3 saati aşan bir süre** vajina dışında kaldıysa ya da bundan şüpheleniliyorsa kontraseptif etkililikte azalma olabilir. Kadın anımsamasını takiben halkayı derhal geri yerleştirmelidir. NUVARING vajina içinde kesintisiz 7 gün bulunma süresini tamamlayana kadar, ek olarak prezervatif gibi bir bariyer yöntemi kullanılmalıdır. NUVARING'in vajina dışında kalma süresi ne kadar uzunsa ve bu durum halkasız döneme ne kadar yakınsa, gebelik riski o kadar yüksektir.

Eğer 3 haftalık kullanım periyodunun 3. haftasında NUVARING **3 saati aşan bir süre** vajina dışında kaldıysa ya da bundan şüpheleniliyorsa kontraseptif etkinlikte azalma olabilir. Kadın halkayı çıkarmalı ve aşağıdaki iki seçenekten birini seçmelidir:

1. Hemen yeni bir halka yerleştirilmelidir.
   Not: Yerleştirilen yeni halka ile sonraki üç haftalık kullanım periyodu başlayacaktır. Kadın önceki siklusundan geri çekilme kanaması yaşamayabilir. Ancak ani kanama ve lekelenme meydana gelebilir.

2. Çekilme kanaması gerçekleştikten sonra ve önceki halkanın çıkarılmasından veya atılmasından sonra 7 gün geçmeden (7x24 saat) bir yeni halka yerleştirilmelidir.
   Not: Bu seçenek sadece, eğer halka önceki 7 günde devamlı kullanıldıysa seçilmelidir.

NUVARING, bilinmeyen bir süre boyunca vajina dışına çıkmışsa, hamilelik olasılığı göz önünde bulundurulmalıdır. Yeni bir halka takılmadan önce bir gebelik testi yapılmalıdır.

- **Halka kullanım süresi aşılmış ise ne yapılmalı**
  Her ne kadar bu önerilen bir rejim olmasa da, NUVARING **maksimum 4 hafta** süreyle kullanılırsa kontraseptif etkinlik yeterlidir. Kadın bir hafta süreli halkasız dönemi tamamladıktan sonra yeni bir halka yerleştirmelidir. NUVARING yerinde **4 haftadan uzun** bir süre bırakılmışsa, kontraseptif etkililik azalabilir ve yeni bir NUVARING halkası yerleştirilmeden önce hamilelik dışlanmalıdır.

  Kadın önerilen rejime bağlı kalmamış ve sonrasında izleyen halkasız dönemde herhangi bir çekilme kanaması olmamış ise yeni bir NUVARING yerleştirme öncesinde hamilelik dışlanmalıdır.

Adet dönemi nasıl kaydırılır ya da geciktirilir
Bir dönemi **geciktirmek** isteyen bir kadın halkasız dönem geçirmeden yeni bir halka yerleştirebilir. Bir sonraki halka yine 3 hafta süreyle kullanılabilir. Kadın kanama ya da lekelenme yaşayabilir. Düzenli NUVARING kullanımına daha sonra bir haftalık olağan halkasız dönemden sonra yeniden başlanır.

Dönemi olağan mevcut programında yer alandan başka bir hafta gününe **kaydırmak** isteyen kadına, bir sonraki halkasız dönemini istediği sayıda gün kısaltması önerilebilir. Halkasız dönem kısaldıkça, çekilme kanaması olmaması ve sonraki halka kullanımı sırasında ani kanama ya da lekelenme yaşaması riski artacaktır.

Uygulama şekli:
NUVARING nasıl kullanılır
NUVARING vajinaya kadının kendisi tarafından yerleştirilebilir. Hekim, kadına NUVARING'in nasıl yerleştirileceği ve çıkartılacağı konusunda önerilerde bulunmalıdır. Yerleştirme sırasında kadın, örn. bir bacağını kaldırma, çömelme ya da uzanma gibi kendisi için en uygun pozisyonu seçecektir. NUVARING iki yandan sıkıştırılmalı ve rahat hissedilene kadar vajina içine sokulmalıdır. NUVARING'in vajina içindeki kesin konumu halkanın kontraseptif etkisi açısından kritik değildir (bkz. Şekil 1-4).

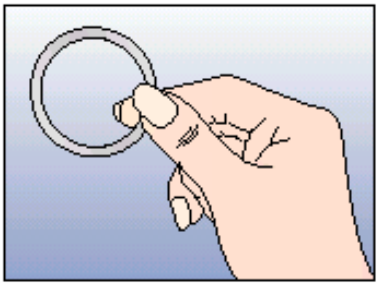
- NUVARING bir kez yerleştirildikten sonra (bkz. 'NUVARING kullanmaya nasıl başlamalı') 3 hafta boyunca sürekli olarak vajina içinde bırakılmalıdır. Kadınlara NUVARING'in vajinadaki varlığını düzenli kontrol etmeleri tavsiye edilmelidir (örn. Cinsel ilişki öncesi ve sonrasında). NUVARING yanlışlıkla dışarı çıkarsa, bölüm 4.2'de 'Halka

geçici olarak vajina dışına çıkmış ise ne yapılmalı' başlığı altında (daha fazla bilgi için, bkz bölüm 4.4 'Çıkarma') verilen talimatlar izlenmelidir.

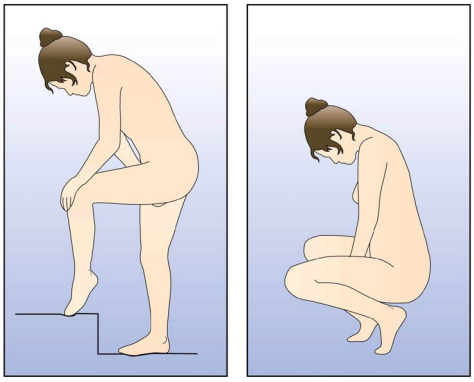
NUVARING, yerleştirme sonrasında 3 hafta kullanıldıktan sonra yine haftanın aynı günü çıkartılmalıdır. Yeni halka, bir haftalık halkasız dönem sonrası yerleştirilir (*örn. NUVARING Çarşamba günü saat 22:00 dolayında yerleştirilmiş ise 3 hafta sonra yine Çarşamba günü saat 22:00 dolayında çıkartılacaktır. Onu izleyen Çarşamba günü yeni halka yerleştirilecektir).* NUVARING işaret parmağının kanca şeklinde kıvrılması ve halkanın işaret parmağı ve orta parmak arasında kavranması ve dışarı doğru çekilmesi yoluyla çıkartılabilir (*Şekil 5*). Kullanılmış halka poşete yerleştirilmeli (çocuk ve ev hayvanlarından uzak tutunuz) ve bölüm 6.6' da tanımlandığı üzere çöpe atılmalıdır. NUVARING'in çıkartılmasından genellikle 2-3 gün sonra çekilme kanaması başlar ve yeni halka yerleştirene dek tamamen kesilmeyebilir.

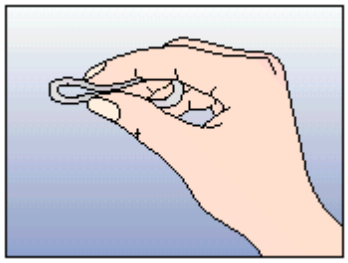
Diğer vajinal korunma yöntemleri ile kullanım
NUVARING, diyafram, servikal başlık veya kadın kondomu gibi belirli kadın korunma yöntemlerinin doğru yerleşimini ve pozisyonunu etkileyebilir. Bu kontraseptif yöntemler, destek yöntemler olarak NUVARING ile birlikte kullanılmamalıdır.

NUVARING parmaklarla nasıl yerleştirilir?

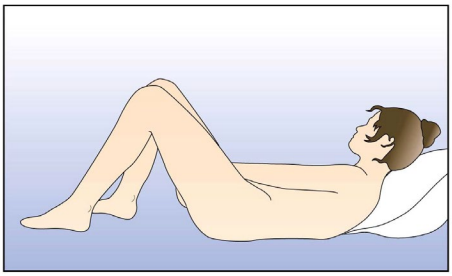


Şekil 1
NUVARING'i poşetinden çıkartın.

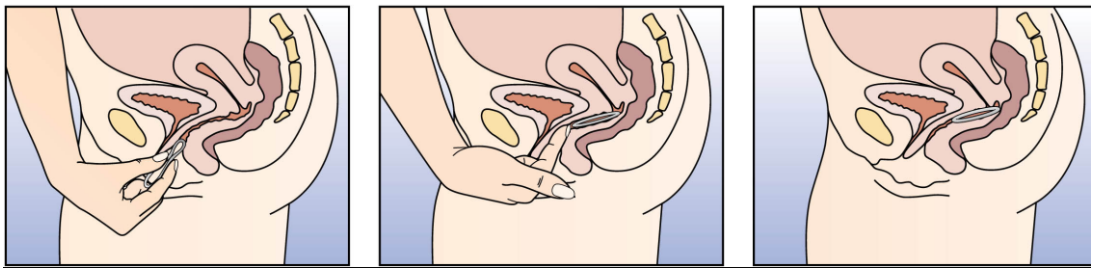




Şekil 2
Halkayı iki yandan sıkıştırın.

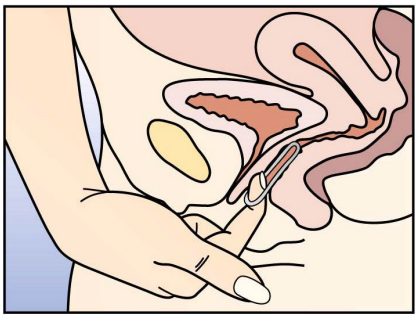


Şekil 3
Halkayı yerleştirmek için rahat bir konum seçin.



Şekil 4A *Şekil 4B* *Şekil 4C*

Halkayı tek eliniz ile vajina içine sokunuz (Şekil 4A), gerekliyse labiumlar kolaylık için yana açılabilir. Halkayı rahat bir konum elde edene kadar vajina içine itiniz (Şekil 4B). Halkayı 3 hafta süreyle yerinde bırakınız (Şekil 4C).



Şekil 5
NUVARING işaret parmağının kanca şeklinde kıvrılması ve halkanın işaret parmağı ve orta parmak arasında kavranması ve dışarı doğru çekilmesi yoluyla çıkartılabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:
Geriyatrik popülasyon:
Geriyatrik popülasyonda kullanımı uygun değildir.

Pediyatrik popülasyon:
NUVARING'in etkililiği ve güvenliliği 18 yaş altındaki adolesanlarda çalışılmamıştır.

Böbrek yetmezliği:
Böbrek hastalığının NUVARING'in farmakokinetik özellikleri üzerindeki etkisini değerlendiren bir çalışma yapılmamıştır.

Karaciğer yetmezliği:
Karaciğer hastalığının NUVARING'in farmakokinetik özellikleri üzerindeki etkisini değerlendiren hiçbir çalışma yapılmamıştır. Ancak karaciğer fonksiyon bozukluğu olan kadınlarda, steroid hormonlarının metabolizması azalmış olabilir.

4.3. Kontrendikasyonlar
KHK aşağıda belirtilen koşullarda kullanılmamalıdır. NUVARING kullanımı sırasında bu koşulların herhangi biri ilk kez ortaya çıktığında halka derhal çıkartılmalıdır.

- NUVARING aktif bileşenlerine ya da 6.1 bölümünde listelenen herhangi bir yardımcı maddeye aşırı duyarlılık,
- Venöz tromboembolizm (VTE) varlığı ya da riski,
  - Venöz tromboembolizm – mevcut VTE (antikoagülan kullanırken) veya VTE öyküsü (örn. derin ven trombozu [DVT] veya pulmoner embolizm [PE])
  - Aktive protein C (APC) direnci, antitrombin III eksikliği, protein C eksikliği, protein S eksikliği, gibi venöz tromboembolizm için bilinen kalıtsal veya edinilmiş predispozisyon
  - Uzun süre hareketsiz kalınan majör cerrahi (bkz. bölüm 4.4)

- Çoklu risk faktörlerinin varlığı nedeniyle yüksek venöz tromboembolizm riski (bkz. bölüm 4.4)
- Arteriyel tromboembolizm (ATE) varlığı ya da riski,
  - Arteriyel tromboembolizm – mevcut arteriyel tromboembolizm, arteriyel tromboembolizm öyküsü (örn. miyokard infarktüsü) veya prodromal durum (örn. angina pektoris)
  - Serebrovasküler hastalık – mevcut inme, inme öyküsü veya prodromal durum öyküsü (örn. geçici iskemik atak, GİA)
  - Hiperhomosisteinemi ve antifosfolipid antikorları (antikardiolipin antikorları, lupus antikoagulan) gibi arteriyel tromboembolizm için bilinen kalıtsal veya edinilmiş predispozisyon
  - Fokal nörolojik semptomların eşlik ettiği migren öyküsü
  - Çoklu risk faktörlerinin (bkz. bölüm 4.4) veya aşağıdaki ciddi risk faktörlerinin herhangi birinin varlığı nedeniyle yüksek arteriyel tromboembolizm riski:
    - Vasküler tutulumun eşlik ettiği diabetes mellitus
    - Ciddi hipertansiyon
    - Ciddi dislipoproteinemi
- Pankreatit veya ciddi hipertrigliseridemi ile birlikte pankreatit öyküsü,
- Karaciğer fonksiyonu ile ilgili değerlerin normale dönmediği ciddi karaciğer hastalığı varlığı veya öyküsü,
- Karaciğer tümörlerinin (benign ya da malign) varlığı ya da öyküsü,
- Bilinen veya kuşkulanılan, seks-stseroidlerinin etkili olduğu genital organların veya memelerin habis durumları,
- Tanısı konmamış vajinal kanama,
- Gebelik ya da gebelik şüphesi.

NUVARING'in ombitasvir / paritaprevir / ritonavir ve dasabuvir veya glekaprevir / pibrentasvir içeren tıbbi ürünlerle eş zamanlı kullanımı kontrendikedir (bkz. bölüm 4.4 ve bölüm 4.5).

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Aşağıda belirtilen durumlar ya da risk faktörlerinden herhangi birinin varlığında, NUVARING'in uygunluğu kadın ile tartışılmalıdır. Bu durumlar ya da risk faktörlerinin herhangi birinde ağırlaşma ya da ilk kez ortaya çıkma söz konusu olduğunda kadının NUVARING kullanımının durdurulup durdurulmayacağına karar vermek için hekimi ile temasa geçmesi tavsiye edilmelidir.

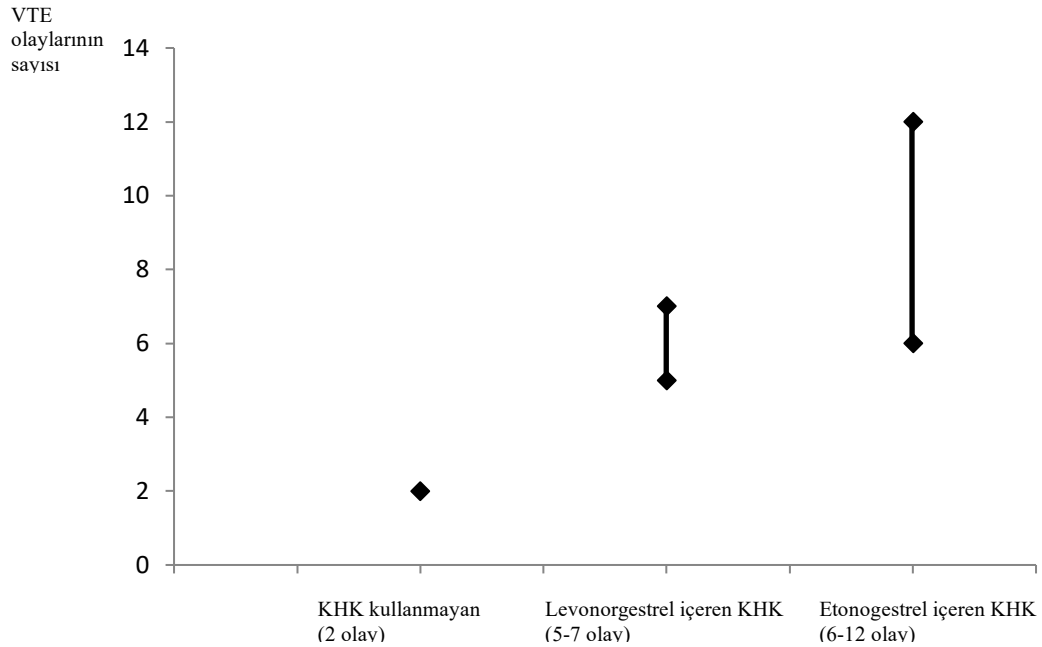
1. Dolaşım bozuklukları

Venöz tromboembolizm (VTE) riski

- Herhangi bir kombine hormonal kontraseptifin (KHK) kullanımı hiç kullanım olmamasına kıyasla venöz tromboembolizm (derin ven trombozu ve pulmoner embolizm) riskini artırır. **Levonorgestrel, norgestimat veya noretisteron en düşük VTE riskiyle ilişkilendirilmiştir. NUVARING gibi diğer ürünlerde risk seviyesi bunun iki katına kadar olabilir. En düşük VTE riski olan ürün dışında herhangi bir ürünün kullanılmasına, NUVARING'le VTE riski, mevcut risk faktörlerinin riski nasıl etkilediği ve kullanımın ilk yılında VTE riskinin en fazla olduğu kadınla konuşulduktan sonra karar verilmelidir. Buna ek olarak, 4 hafta veya daha uzun süre KHK kullanımından sonra ara verilip tekrar başlandığında, riskin arttığına dair bulgular vardır.**

- KHK kullanmayan veya hamile olmayan kadınlarda, bir yıl içinde 10.000 kadından 2'sinde VTE gerçekleşir. Ancak, bir kadındaki kişisel risk, altta yatan risk faktörlerine (bkz. aşağıdaki bölüm) bağlı olarak, çok daha yüksek olabilir.
- Levonorgestrel içeren düşük doz KHK kullanan 10.000 kadından yaklaşık 6'sında bir yıl içerisinde VTE gelişeceği tahmin edilmektedir[1]. NUVARING'le levonorgestrel içeren KHK'lerin karşılaştırılmasında VTE riskiyle ilgili tutarsız sonuçlar elde edilmiştir (görece risk tahminleri hiç artış olmamasından [risk oranı, RO=0,96], neredeyse iki katı risk artışına [RO=1,90] kadar değişkendir). Bu, bir yılda NUVARING kullanan 10.000 kadından 6 ila 12'sinde VTE'ye karşılık gelmektedir.
- Her iki durumda da bir yıldaki VTE sayısı, hamile olan veya postpartum dönemdeki kadınlarda beklenen sayıdan daha düşüktür.
- Vakaların %1 ila 2'sinde VTE ölümcül olabilir.

Bir yılda 10.000 kadında VTE olaylarının sayısı



- KHK kullanıcılarında hepatik, mezenterik, renal ya da retinal venler ve arterler gibi diğer kan damarlarında son derece seyrek olarak tromboz bildirilmiştir.

VTE için risk faktörleri
KHK kullanan, ilave risk faktörleri olan bir kadında, özellikle birden fazla risk faktörü varsa (bkz. aşağıdaki tablo) venöz tromboembolik komplikasyon riski büyük oranda artabilir.

Birden fazla risk faktörü nedeniyle yüksek venöz tromboz riski olan kadınlarda NUVARING kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3). Bir kadında birden fazla risk faktörü varsa, risk artışı, faktörlerin teker teker risk toplamından daha yüksek olabilir – bu durumda kadının toplam VTE riski değerlendirilmelidir. Risk yarar dengesi negatif olarak değerlendiriliyorsa, KHK reçetelenmemelidir (bkz. bölüm 4.3).

Tablo: VTE için risk faktörleri

Risk faktörü	**Yorum**
Obezite (vücut kitle indeksi [VKİ] 30 kg/m^2'nin üzerinde)	VKİ arttıkça risk büyük oranda artar. Özellikle diğer risk faktörleri de mevcutsa özellikle göz önünde bulundurulması önemlidir.
Uzun süreli hareketsiz kalma, majör cerrahi, bacak veya pelvise yapılan herhangi bir cerrahi müdahale, nöroşirürji veya majör travma. Not: Özellikle diğer risk faktörleri de mevcutsa, 4 saatten uzun havayolu seyahati dahil geçici hareketsiz kalma, VTE için bir risk faktörü olabilir.	Bu durumlarda bant/tablet/halkanın bırakılması (elektif cerrahi durumunda en azından 4 hafta önceden bırakılması) ve tekrar hareketlilik sağlandıktan 2 hafta sonrasına kadar başlanmaması tavsiye edilir. İstenmeyen gebeliği engellemek için başka bir doğum kontrol yöntemi kullanılmalıdır. NUVARING önceden bırakılmadıysa antitrombotik tedavi düşünülmelidir.
Pozitif aile öyküsü (kardeş veya ebeveynlerde venöz tromboembolizm, özellikle 50 yaş öncesi gibi erken yaşlarda)	Kalıtsal predispozisyondan şüpheleniliyorsa, KHK kullanımına karar vermeden önce kadın bir uzmana yönlendirilmelidir.
VTE ile ilişkili diğer tıbbi durumlar	Kanser, sistemik lupus eritematozus, hemolitik üremik sendrom, kronik inflamatuar barsak hastalığı (Crohn hastalığı veya ülseratif kolit) ve orak hücre anemisi
Artan yaş	Özellikle 35 yaş üzeri

- Venöz trombozun başlangıcı veya progresyonunda varikoz venlerin veya süperfisyal tromboflebitin olası rolü hakkında fikir birliği yoktur.
- Hamilelik sırasında, özellikle doğum sonrası 6 haftalık dönemde, artmış tromboembolizm riski göz önünde bulundurulmalıdır (gebelik ve laktasyon bilgileri için bkz. bölüm 4.6).

VTE'nin semptomları (derin ven trombozu ve pulmoner emboli)
Kadınlara semptomlar görüldüğü takdirde acil tıbbi yardıma başvurmaları ve ilgili sağlık çalışanına KHK kullandıklarını belirtmeleri gerektiği söylenmelidir.
Derin ven trombozunun (DVT) semptomları aşağıdakileri içerir;
- her iki bacak ve/veya ayakta ya da bacakta bir vende şişme;
- bacakta, yalnızca ayağa kalkarken veya yürürken hissedilebilen ağrı veya hassasiyet;
- bacakta sıcaklık artışı; bacak derisinin kızarması veya soluklaşması

Pulmoner emboli (PE) semptomları aşağıdakileri içerir:
- sebebi belli olmayan ani nefes darlığı veya hızlı nefes alıp verme;
- hemoptiziyle birlikte olabilen ani öksürme;
- keskin göğüs ağrısı;
- ciddi sersemlik veya baş dönmesi;
- hızlı veya düzensiz kalp atımı

Bu semptomların bazıları (örn. "nefes darlığı", "öksürme") spesifik değildir ve daha yaygın veya ciddiyeti daha düşük olaylar şeklinde yanlış yorumlanabilir (örn. solunum yolu enfeksiyonu).

Vasküler oklüzyonun diğer belirtileri, bir ekstremitede ani ağrı, şişme veya hafif mavi

soluklaşmayı içerir.

Oklüzyon gözde gerçekleşirse göz semptomları görme kaybına kadar ilerleyebilen ağrısız görme bulanıklığı kadar çeşitli olabilir. Bazen görme kaybı aniden gerçekleşebilir.

Arteriyel embolizm (ATE) riski
Epidemiyolojik çalışmalar KHK kullanımını artmış arteriyel tromboembolizm (miyokard infarktüsü) veya serebrovasküler olay (geçici iskemik atak, inme) riski ile ilişkilendirmiştir. Arteriyel tromboembolik olaylar ölümcül olabilir.

ATE için risk faktörleri
KHK kullananlarda arteriyel tromboembolik komplikasyon veya serebrovasküler olay riski, risk faktörü olan kadınlarda artar (bkz. aşağıdaki tablo). Yüksek arteriyel tromboz riskine neden olacak ciddi bir risk faktörü veya birden fazla risk faktörü olan bir kadında NUVARING kontrendikedir (bkz. bölüm 4.3). Bir kadında birden fazla risk faktörü varsa, risk artışı, faktörlerin teker teker risk toplamından daha yüksek olabilir – bu durumda kadının toplam riski değerlendirilmelidir. Risk yarar dengesi negatif olarak değerlendiriliyorsa, KHK reçetelenmemelidir (bkz. bölüm 4.3).

Tablo: ATE için risk faktörleri

Risk faktörü	**Yorum**
Artan yaş	Özellikle 35 yaş üzeri
Sigara kullanımı	KHK kullanmak isteyen kadınlara sigara içmemeleri tavsiye edilmelidir. 35 yaş üzeri sigara kullanmaya devam eden kadınlara farklı bir doğum kontrol yöntemi kullanmaları şiddetle tavsiye edilmelidir.
Hipertansiyon	
Obezite (vücut kitle indeksi 30 kg/m^2'nin üzerinde)	VKİ arttıkça risk büyük ölçüde artar. Özellikle diğer risk faktörleri bulunan kadınlarda önemlidir.
Pozitif aile öyküsü (kardeş veya ebeveynlerde venöz tromboembolizm, özellikle 50 yaş öncesi gibi erken yaşlarda)	Kalıtsal predispozisyondan şüpheleniliyorsa, KHK kullanımına karar vermeden önce kadın bir uzmana yönlendirilmelidir.
Migren	KHK kullanırken migren sıklığında veya şiddetinde artış (prodromal serebrovasküler olay olabilir) hemen bırakılması için bir neden olabilir.
Advers vasküler olaylarla ilişkili diğer tıbbi durumlar	Diabetes mellitus, hiperhomosisteinemi, valvüler kalp hastalığı ve atriyal fibrilasyon, dislipoproteinemi ve sistemik lupus eritematozus

ATE semptomları
Kadınlara, semptomlar görüldüğü takdirde acil tıbbi yardıma başvurmaları ve ilgili sağlık çalışanına KHK kullandıklarını belirtmeleri gerektiği söylenmelidir.
Serebrovasküler olay semptomları aşağıdakileri içerir:
- özellikle vücudun bir tarafında yüz, kol veya bacakta ani uyuşukluk veya zayıflık;
- ani yürüme güçlüğü, baş dönmesi, denge veya koordinasyon kaybı;
- ani konfüzyon, konuşma veya anlama güçlüğü;
- bir gözde veya her ikisinde ani görme güçlüğü;
- nedeni bilinmeyen ani, ciddi ve uzun süreli baş ağrısı;

– nöbetle birlikte veya nöbet olmadan bilinç kaybı veya bayılma.
Semptomların geçici olması olayın geçici iskemik atak (GİA) olduğuna işaret eder.

Miyokard infarktüsü (Mİ) semptomları aşağıdakileri içerir:
– göğüs, kol veya göğüs kemiğinin altında ağrı, rahatsızlık, basınç, ağırlık, sıkışma veya doluluk hissi;
– sırt, çene, boğaz, kol ve karna uzanan ağrı;
– tokluk, hazımsızlık veya tıkanıklık hissi;
– terleme, bulantı, kusma veya sersemlik;
– aşırı halsizlik, anksiyete veya nefes darlığı;
– hızlı veya düzensiz kalp atımı.

- Şüphelenilen veya doğrulanmış VTE veya ATE durumunda, KHK kullanımı kesilmelidir. Antikoagülan tedavinin (kumarinler) teratojenisitesi nedeniyle uygun kontrasepsiyon başlatılmalıdır.

2. Tümörler
- Epidemiyolojik çalışmalar oral kontraseptiflerin uzun süre kullanımının, human papillomavirus (HPV) ile enfekte kadınlarda serviks kanseri gelişimi için bir risk faktörü olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte, bu bulgunun karışıklığa neden olan etkilerden ne derece etkilendiği konusunda halen belirsizlik vardır (örn., seks partnerlerinin sayısında veya bariyer yöntemlerin kullanımında farklar). NUVARING kullanıcılarında serviks kanseri riskine dair hiçbir epidemiyolojik veri mevcut değildir (bkz. 'Tıbbi muayene/konsültasyon').

- 54 epidemiyolojik çalışmanın meta-analizi, halen kombine oral kontraseptif (KOK) kullanmakta olan kadınlarda meme kanseri tanısı görece riskinin (NR=1.24) bir miktar daha yüksek olduğunu bildirmektedir. Bu yüksek risk, KOK kullanımının bırakılmasını izleyen 10 yıl boyunca kademeli olarak azalır. Meme kanserinin 40 yaş altı kadınlarda seyrek görülmesinden ötürü, halen ya da yakın tarihlerde KOK kullananlarda yüksek meme kanseri tanı sayısı meme kanseri genel riskine kıyasla düşük olmaktadır. Herhangi bir zamanda KOK kullanmış olan kadınlarda konulan meme kanseri tanısı, hiç KOK kullanmamış olan kadınlardakiyle karşılaştırıldığında daha az ilerlemiş olma eğilimini taşır. Gözlemlenen yüksek risk patterni, KOK kullanıcılarında meme kanserine daha erken tanı konulmasına, KOK'ların biyolojik etkilerine ya da her ikisine birden bağlı olabilir.

- Seyrek vakalarda, KOK kullanıcılarında, benign karaciğer tümörleri ve daha seyrek olarak malign karaciğer tümörleri bildirilmiştir. İzole vakalarda bu tümörler yaşamı tehdit eden intra-abdominal hemorajilere yol açmıştır. Bu nedenle, NUVARING kullanan kadınlarda ciddi üst abdomen ağrısı, karaciğer büyümesi ya da intra-abdominal hemoraji belirtilerinin oluşması durumunda, ayırıcı tanıda karaciğer tümörü düşünülmelidir.

3. ALT yükselmeleri
Hepatit C virüsü enfeksiyonları (HCV) için ribavirin içeren veya içermeyen ombitasvir / paritaprevir / ritonavir ve dasabuvir içeren tıbbi ürünlerle tedavi edilen hastalarda yapılan klinik çalışmalar sırasında, normal üst sınırının (ULN) 5 katından daha fazla transaminaz (ALT) yükselmeleri, kombine hormonal kontraseptifler (KHK'ler) gibi etinilestradiol içeren ilaçlar kullanmakta olan kadınlarda anlamlı olarak daha sıklıkla oluşmuştur. Ayrıca glekaprevir / pibrentasvir ile tedavi edilen hastalarda da, KHK gibi etinilestradiol içeren ilaçlar kullanan kadınlarda ALT yükselmeleri gözlenmiştir (bkz. bölüm 4.3 ve 4.5).

4. Diğer durumlar

- Hipertrigliseridemisi ya da bu hastalıkla ilgili aile öyküsü bulunan kadınlar, hormonal kontraseptif kullandıklarında yüksek pankreatit riski altında olabilir.

- Hormonal kontraseptif kullanan kadınların kan basınçlarında küçük artışlar bildirilmiş olmasına karşın, klinik olarak önemli artışlar seyrektir. Hormonal kontraseptif kullanımı ve klinik hipertansiyon arasında kesin bir ilişki kanıtlanmış değildir. Bununla birlikte, NUVARING kullanımı sırasında sürekli ve klinik olarak anlamlı bir hipertansiyon gelişirse, hekimin halka kullanımını bir süre durdurması ve hipertansiyonu tedavi etmesi doğru olacaktır. Antihipertansif tedavi ile normotansif değerler elde edilirse, uygun görülen durumlarda NUVARING kullanımına yeniden başlanabilir.

- Gerek hamilelik gerekse hormonal kontraseptif kullanımı sırasında aşağıdaki durumlara ilişkin belirti ya da kötüleşme bildirilmiş olmakla birlikte kullanımı ile ilişkinin kanıtı kesin değildir: kolestaza bağlı sarılık ve/veya pruritus, safra taşı oluşumu, porfiri, sistemik lupus eritematozus, hemolitik üremik sendrom, Sydenham koresi, herpes gestasyonis, otosklerozla ilişkili işitme kaybı.

- Eksojen östrojenler, kalıtsal ve edinilmiş anjiyoödem belirtilerini indükleyebilir ya da şiddetlendirebilir.

- Akut ya da kronik karaciğer bozukluklarında karaciğer fonksiyonları belirteçleri normale dönene kadar NUVARING kullanımına ara verilmesi gerekebilir. İlk olarak hamilelik ya da daha önceki seks steroidi kullanımları sırasında ortaya çıkmış olan kolestatik sarılık ve/veya kolestaz ile ilişkili pruritin tekrarlaması halka kullanımının bırakılmasını gerektirir.

- Östrojen ve progesteronların periferik insülin direnci ve glukoz toleransı üzerine bir etkisi olabilse de, hormonal kontraseptif kullanan diabetiklerde terapötik rejim değişikliği gereğine işaret eden bir kanıt bulunmamaktadır. Bununla birlikte, NUVARING kullanan diabetik kadınlar özellikle ilk kullanım aylarında dikkatle izlenmelidir.

- Crohn hastalığında ve ülseratif kolitte, hormonal kontraseptif kullanımı ile ilişkili yeniden ortaya çıkma veya kötüleşme bildirilmiştir. Ancak hormonal kontraseptif kullanımı ile ilişkisine dair kanıt yetersizdir.

- Özellikle kloazma gravidarum öyküsü bulunan kadınlarda nadir olarak kloazma oluşabilir. Kloazmaya eğilimli kadınlar NUVARING kullanımı sırasında güneş ya da ultraviyole ışınlarına maruz kalmaktan kaçınmalıdır.

- Aşağıdaki durumlardan herhangi biri bulunan kadınlar NUVARING'i doğru olarak yerleştirmede başarılı olmayabilir ya da halkayı kaybedebilirler: uterus boynu prolapsusu, sistosel ve/veya rektosel, ciddi ya da kronik konstipasyon.

  Çok nadir olarak, NUVARING'in üretraya ve mesane çıkışına yanlışlıkla yerleştirildiği bildirilmiştir. Sistit semptomları karşısında ayırıcı tanıya gidilirken, bu nedenle halkanın yanlış yere yerleştirilmiş olma olasılığı üzerinde durulmalıdır.

- NUVARING kullanımı sırasında kadınlar, çok seyrek olarak vajinit yaşayabilirler. Ne NUVARING etkinliğinin vajinit tedavisinden etkilendiği ne de NUVARING kullanımının vajinit tedavisini etkilediğine ilişkin bir kanıt bulunmamaktadır (bkz. bölüm 4.5).

- Çok nadir olarak halkanın vajina dokusuna yapıştığı ve sağlık görevlisi tarafından çıkarılmasının gerektiği bildirilmiştir. Dokunun halkanın üzerinde büyüdüğü bazı durumlarda, üstteki vajinal dokuyu kesmeden halkayı keserek çıkarma gerçekleştirilmiştir.

- Depresif ruh hali ve depresyon, hormonal kontraseptif kullanımın iyi bilinen istenmeyen yan etkilerindendir (bkz. bölüm 4.8). Depresyon ciddi olabilir ve intihar girişimi ve intihar için iyi bilinen bir risk faktörüdür. Kadınların, tedaviye başladıktan kısa bir süre sonra da dahil olmak üzere, duygudurum değişiklikleri ve depresif belirtiler olması durumunda doktorlarına başvurmaları önerilir.

Tıbbi muayene/Konsültasyon:
NUVARING kullanmaya ilk kez veya yeniden başlamadan önce eksiksiz bir tıbbi öykü (ailenin tıbbi öyküsü dahil) alınmalı ve gebelik dışlanmalıdır. Kontrendikasyonlar (bkz. bölüm 4.3) ve uyarılar (bkz. bölüm 4.4) kılavuzluğunda kan basıncı ölçülmeli ve fiziki muayene yapılmalıdır. Diğer KHK'lerle karşılaştırıldığında NUVARING'in taşıdığı risk de dahil olmak üzere venöz ve arteriyel trombozla ilgili bilgilere, VTE ve ATE semptomlarına, bilinen risk faktörlerine ve şüphelenilen tromboz durumunda yapılması gerekenlere kadının dikkati çekilmelidir.

Kadına ayrıca, kullanma talimatını dikkatlice okunması ve verilen talimatlara uyması söylenmelidir. Bu kontrollerin sıklığı ve yapısı belirlenirken, yerleşik uygulama önerileri esas alınmalı ve her bir kadına göre özel olarak uyarlanmalıdır.

Kadınlara hormonal kontraseptiflerin HIV infeksiyonlarına (AIDS) ve cinsel yoldan geçen diğer hastalıklara karşı koruma sağlamadığı belirtilmelidir.

Azalmış etkililik:
Uyumsuzluk (non-kompliyans) durumlarında (bölüm 4.2) ya da etinilestradiol ve/veya etonogestrelin plazma konsantrasyonunu azaltan ilaçlarla eşzamanlı uygulamaları (bölüm 4.5) NUVARING'in etkinliğini azaltabilir.

Azalmış siklus kontrolü:
NUVARING kullanımı sırasında düzensiz kanamalar (lekelenme ya da ani kanamalar) oluşabilir. Daha önce düzenli olan sükluslar, NUVARING'in önerildiği şekilde kullanılması sırasında düzensiz hale gelmişse, hormon dışı nedenler düşünülmeli ve malignite ya da hamileliği dışlamak için uygun tanı önlemleri alınmalıdır. Bunlara kürtaj da dahil olabilir.
Bazı kadınlarda halkasız dönem sırasında bir çekilme kanaması oluşmayabilir. NUVARING bölüm 4.2'deki talimatlar uyarınca kullanılırsa, kadının gebe kalması olası değildir. Bununla birlikte, olmadığı fark edilen ilk çekilme kanaması öncesinde NUVARING ilgili talimatlara göre kullanılmamışsa ya da iki çekilme kanaması gerçekleşmemişse, NUVARING kullanmayı sürdürmeden önce hamilelik dışlanmalıdır.

Erkeklerin etinilestradiol ve etonogestrel maruziyeti:
Cinsel partner olan erkeklerin, etinilestradiol ve etonogestrelin penis vasıtasıyla emilmesi yoluyla maruz kaldıkları etkinin kapsamı ve muhtemel farmakolojik rolü incelenmemiştir.

Kopan halkalar:
Çok nadir durumlarda kullanımı sırasında NUVARING'in koptuğu bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.5). Halka kopmasına bağlı vajinal yara rapor edilmiştir. Kadına kopan halkayı çıkarması, mümkün olan en kısa sürede yeni bir halka yerleştirmesi ve sonraki 7 gün boyunca prezervatif

gibi bariyerli bir yöntemi kullanması önerilir. Gebelik olasılığı düşünülmeli ve kadın kendi doktoruna başvurmalıdır.

Halkanın Dışarı Çıkması:
NUVARING'in, eğer doğru yerleştirilmediyse, bir tampon çıkarılırken, cinsel ilişki esnasında veya şiddetli veya kronik kabızlıkta çıktığı bildirilmiştir. Uzun süre dışarıda kalma kontraseptif başarısızlığına ve/veya ara kanamaya neden olabilir. Dolayısıyla, etkinliği garantilemek için kadına NUVARING'in yerinde olup olmadığını düzenli olarak kontrol etmesi tavsiye edilmelidir (örneğin ilişkiden önce ve sonra).

Eğer NUVARING kazayla dışarı çıkar ve vajina dışında **3 saatten daha kısa süre** kalırsa, kontraseptif etkinlik azalmaz. Kadın halkayı soğuk veya ılık (sıcak değil) su ile durulamalı ve mümkün olan en kısa zamanda fakat en geç 3 saat içerisinde tekrar yerleştirmelidir.

Eğer NUVARING **3 saatten daha uzun süre** vajina dışında kalırsa veya vajina dışında kaldığından kuşkulanılırsa kontraseptif etkililik azalabilir. Bu durumda, bölüm 4.2'de ('Halka geçici olarak vajina dışına çıktığında ne yapılmalı') verilen uygun tavsiye izlenmelidir.

[1] Bir yılda 10.000 kadında levonorgestrel içeren KHK'lerde görece risk orta nokta aralığı 5 ila 7'yken kullanmayanlarda yaklaşık 2,3 ile 3,6'dır.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri
Not: Potansiyel etkileşimleri tanımlamak için eş zamanlı ilaçların reçetelenme bilgisine başvurulmalıdır.

Diğer tıbbi ürünlerin NUVARING üzerindeki etkileri
Mikrozomal enzimleri uyararak seks hormonlarının klerensinde artışa ve kanama ve/veya kontraseptif başarısızlığa yol açabilen ilaçlar veya bitkisel ürünler ile etkileşimler ortaya çıkabilir.

İdame
Enzim indüksiyonu birkaç gün tedaviden sonra gözlemlenebilir. Maksimum enzim indüksiyonu genellikle birkaç hafta içinde görülür. İlaç tedavisinin kesilmesinden sonra, yaklaşık 4 hafta boyunca enzim indüksiyonu devam edebilir.

Kısa süreli tedavi
Enzim uyaran ilaçlar veya bitkisel ürünlerle tedavi gören kadınlar, NUVARING'in yanı sıra bir bariyer yöntemini veya başka bir kontrasepsiyon yöntemini geçici olarak kullanmalıdır. Not: NUVARING bir diyafram, servikal başlık veya kadın kondomu ile kullanılmamalıdır. Bariyer yöntemi, eşzamanlı ilaç tedavisi boyunca ve ilacın kesilmesinde 28 gün sonrasına kadar kullanılmalıdır. Eş zamanlı ilaç uygulamasının 3 haftalık bir halka siklusunu aşması durumunda, olağan halkasız dönem atlanarak derhal bir sonraki halka yerleştirilmelidir.

Uzun süreli tedavi
Kadınlarda karaciğer enzim indükleyici aktif maddeler ile uzun süreli tedavide, başka bir güvenilir, hormonal olmayan doğum kontrol yöntemi önerilmektedir.

Literatürde aşağıdaki etkileşimler bildirilmiştir.

Kombine hormonal kontraseptiflerin klirensini arttıran maddeler
Seks hormonlarının plazma konsantrasyonlarını azaltarak klirens artışına sebep olan mikrozomal enzimleri, özellikle sitokrom P450 enzimini (CYP), indükleyen ilaçlarla veya bitkisel ürünlerle etkileşimler ortaya çıkabilir ve NUVARING dahil olmak üzere kombine hormonal kontraseptiflerin etkinliğini azaltabilir. Bu ürünler fenitoin, fenobarbital, pirimidon, bosentan, karbamazepin, rifampisin ve muhtemelen okskarbazepin, topiramat, felbamat, griseofulvin, bazı HIV proteaz inhibitörleri (ritonavir gibi) ve non-nükleosit revers transkriptaz inhibitörleri (örn., efavirenz), ve bitkisel St. John's wort içeren ürünlerdir.

Kombine hormonal kontraseptiflerin klirensinde değişken etkileri olan maddeler
Hormonal kontraseptifler, HIV proteaz inhibitörleri (örn., Nelfinavir) ve non-nükleosit revers transkriptaz inhibitörlerinin (örn., Nevirapin) birçok kombinasyonu ve / veya Hepatit C virüsü (HCV) tıbbi ürünleri ile kombinasyonları (örn., Boceprevir, telaprevir) birlikte uygulandığında, etonogestrel veya östrojen dahil olmak üzere progestojenlerin plazma konsantrasyonlarını artırabilir veya azaltabilir. Bu değişikliklerin net etkisi, bazı vakalarda klinik olarak ilişkili olabilir.

Kombine hormonal kontraseptiflerin klirensini azaltan durumlar
Enzim inhibitörleri ile potansiyel etkileşimlerin klinik ilişkisi bilinmemektedir.
Eş zamanlı olarak güçlü (ör. ketokonazol, itrakonazol, klaritromisin) veya orta (örn., flukonazol, diltiazem, eritromisin) CYP3A4 inhibitörleri, etonogestrel dahil olmak üzere, östrojenler veya progestojenlerin serum konsantrasyonlarını arttırabilir.

Antimikotik, antibiyotik ve kayganlaştırıcı ürünler de dahil olmak üzere intravajinal preparatların eş zamanlı kullanımı sırasında halka kopması bildirilmiştir (bkz. ~~B~~bölüm 4.4. 'Kopan Halkalar'). Farmakokinetik verileri esas aldığımızda, vajinal yoldan uygulanan antimikotikler ve spermisidlerin NUVARING'in kontraseptif etkililiği ve güvenliliği etkileme olasılığı bulunmamaktadır.

Hormonal kontraseptifler diğer ilaçların metabolizması ile etkileşebilir. Buna göre, plazma ve doku konsantrasyonları hem artabilir (örn. siklosporin) hem de azalabilir (örn. lamotrigin).

Farmakodinamik etkileşimler
Ribavirin veya glekaprevir / pibrentasvir içeren veya içermeyen ombitasvir / paritaprevir / ritonavir ve dasabuvir içeren tıbbi ürünlerle eş zamanlı kullanım, ALT yükselme riskini artırabilir (bkz. bölüm 4.3 ve 4.4). Bu nedenle, NUVARING kullanıcıları, bu kombinasyon ilaç rejimiyle tedaviye başlamadan önce alternatif bir kontrasepsiyon yöntemine (örn., sadece progestojen kontrasepsiyon veya hormonal olmayan yöntemler) geçmelidir. NUVARING, bu kombinasyon ilaç tedavisi ile tedavinin tamamlanmasından 2 hafta sonra yeniden başlatılabilir.

Laboratuvar testleri:
Kontraseptif steroidlerin kullanımı; karaciğer, tiroid, adrenal ve böbrek fonksiyonunun biyokimyasal parametreleri, taşıyıcı proteinlerin (örn. kortikosteroid bağlayan globulin ve seks hormonu bağlayan globulin) plazma düzeyleri, lipid/lipoprotein fraksiyonları, karbonhidrat metabolizması parametreleri ve koagülasyon ve fibrinoliz parametreleri dahil belirli laboratuvar sonuçlarını etkileyebilmektedir. Değişimler genellikle normal laboratuvar aralıkları içinde kalmaktadır.

Tamponlarla etkileşim:
Farmakokinetik verilere göre, tamponların kullanımının, NUVARING tarafından salınan hormonların sistemik emilimi üzerinde hiçbir etkisi yoktur. Nadir durumlarda NUVARING tampon çıkarılırken çıkarılabilir (bkz. öneri için 'Halka geçici olarak vajina dışına çıkmış ise ne yapılmalı').

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler
Pediyatrik popülasyon:
Pediyatrik popülasyon ve özel popülasyonlarla ilgili herhangi bir etkileşim çalışması yoktur.

Geriyatrik popülasyon:
NUVARING, fertil kadınların kullanımında endikedir. Geriyatrik popülasyonda herhangi bir güvenlilik veya etkililik çalışması yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon
Genel tavsiye
Gebelik kategorisi X'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
Bu tıbbi ürünün endikasyonu kontrasepsiyon olduğu için, bu başlık geçerli değildir.

Gebelik dönemi
NUVARING hamilelik sırasında kontrendikedir.

Eğer hamilelik NUVARING doğal yerindeyken gerçekleşirse, halka yerinden çıkartılmalıdır. Yaygın epidemiyolojik çalışmalar, hamilelik öncesinde KOK kullanmış kadınların doğurduğu çocuklarda doğum kusuru riski artışı ve KOK'lar erken hamilelik sırasında yanlışlıkla kullanıldığında bir teratojenik etki ortaya koymamıştır.

Az sayıda kadının dahil olduğu bir klinik çalışma sonucuna göre, intravajinal uygulama dolayısıyla, NUVARING'deki kontraseptif steroidlerin intrauterin konsantrasyonları KOK kullanıcılarında gözlenen seviyeler ile benzerdir (bkz. bölüm 5.2). NUVARING'e maruz kalmış hamileliklerin klinik sonuçları bildirilmemiştir.

Doğum sonrası dönemde NUVARING kullanımına tekrar başlanırken VTE riskinin artışı göz önünde bulundurulmalıdır (bkz. bölüm 4.2 ve 4.4).

Laktasyon dönemi
Emzirme, anne sütünün miktarını azaltabilen ve bileşimini değiştirebilen östrojenlerden etkilenebilmektedir. Bu nedenle, çocuk sütten tamamen kesilene kadar geçen sürede NUVARING kullanımı genellikle önerilmemelidir. Küçük miktarlarda kontraseptif steroidler ve/veya metabolitleri süt ile atılabilmektedir ancak bunun bebeğin sağlığını olumsuz etkilediğine ilişkin bir kanıt bulunmamaktadır.

Üreme yeteneği/Fertilite
NUVARING gebelikten korunmak için endikedir. Kadın, gebe kalmak istediği için NUVARING'i kullanmayı bırakırsa, gebe kalmaya çalışmadan önce doğal adet dönemine kadar beklemesi tavsiye edilmelidir; bu durum, bebeğin ne zaman doğacağının hesaplanmasına yardımcı olacaktır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler
Farmakodinamik profilin temelinde, NUVARING'in araç ve makine kullanımı üzerinde beklenen herhangi bir etkisi yoktur veya etkisi göz ardı edilebilir derecede önemsizdir.

4.8. İstenmeyen etkiler
NUVARING'le yapılan klinik çalışmalarda en sık rapor edilen istenmeyen etkiler baş ağrısı, vajinal enfeksiyon ve vajinal akıntı olmuştur; bunların hepsi kadınların %5 ila 6'sında rapor edilmiştir.

Seçilmiş advers reaksyionların tanımı
KHK kullanan kadınlarda, miyokard infarktüsü, inme, geçici iskemik atak, venöz tromboz ve pulmoner emboli dahil, arteriyel ve venöz trombotik ve tromboembolik olay riskinde artış gözlenmiştir; bölüm 4.4'te daha detaylı olarak bunlardan bahsedilmektedir.

KHK kullanan kadınlarda diğer yan etkiler de rapor edilmiştir; bölüm 4.4'te daha detaylı olarak bunlardan bahsedilmektedir.

NUVARING kullanıcılarında bildirilmiş olan advers ilaç reaksiyonlarının listesi, aşağıda verilmektedir.

Sıklıklar şu şekilde tanımlanmıştır:
Çok yaygın (≥ 1/10), yaygın (≥ 1/100 ila ≤ 1/10), yaygın olmayan (≥ 1/1,000 ila ≤1/100), seyrek (≥ 1/10.000 ila ≤ 1/1.000), çok seyrek (≤ 1/10.000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar
Yaygın: Vajinal enfeksiyon
Yaygın olmayan: Servisit, sistit, üriner sistem enfeksiyonu

Bağışıklık sistemi hastalıkları
Bilinmiyor: Kalıtsal ve edinilmiş anjiyoödem semptomlarının şiddetlenmesini ve anafilaksiyi içeren hipersensitivite reaksiyonları[1]

Metabolizma ve beslenme hastalıkları
Yaygın olmayan: Artan iştah

Psikiyatrik hastalıklar
Yaygın: Depresyon, azalan libido
Yaygın olmayan: Tepkide değişiklik, ruh hali değişimi, ruh hali dalgalanması

Sinir sistemi hastalıkları
Yaygın: Baş ağrısı, migren
Yaygın olmayan: Baş dönmesi, hipoestezi

Göz hastalıkları
Yaygın olmayan: Görme bozukluğu

Vasküler hastalıklar
Yaygın olmayan: Sıcak basması
Seyrek: Venöz tromboembolizm, arteriyel tromboembolizm

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın:	Karın ağrısı, bulantı
Yaygın olmayan:	Abdominal distansiyon, diyare, kusma, konstipasyon

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın:	Akne
Yaygın olmayan:	Saç dökülmesi, egzema, kaşıntı, döküntü, ürtiker
Bilinmiyor:	Kloazma[1]

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın olmayan:	Sırt ağrısı, kas spazmları, ekstremitelerde ağrı

Böbrek ve idrar hastalıkları

Yaygın olmayan:	Disüri, acil idrara çıkma hissi, pollaküri

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Yaygın:	Memede hassasiyet, genital kaşıntı, dismenore, pelvik ağrı, vajinal akıntı
Yaygın olmayan:	Amenore, meme ağrısı, meme büyümesi, memede kitle, servikal polip, koital kanama, disparoni, serviksin ektropiyonu, fibrokistik meme hastalığı, menoraji, metroraji, pelvik ağrı, premenstrüel sendrom, uterin spazm, vajinal yanma hissi, vajinal koku, vajinal ağrı, vulvovajinal ağrı, vulvovajinal kuruluk
Seyrek:	Galaktore
Bilinmiyor:	Penis rahatsızlıkları[1]

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları

Yaygın olmayan:	Yorgunluk, irritabilite, halsizlik, ödem, yabancı cisim hissetme
Bilinmiyor:	Vajinal halka bölgesi dokusunda aşırı büyüme[1]

Araştırmalar

Yaygın:	Kilo artışı
Yaygın olmayan:	Kan basıncı artışı

Yaralanma ve zehirlenme

Yaygın:	Vajinal halka rahatsızlığı, vajinal halkanın çıkması
Yaygın olmayan:	Vajinal halka komplikasyonu
Bilinmiyor:	Halka kopmasına bağlı vajinal yara[1]

1) Advers olayların listelenmesi spontan raporlamaya dayanır.

KHK kullanımıyla ilişkili hormon-bağımlı tümörler (örneğin karaciğer tümörleri, meme kanseri) rapor edilmiştir. Daha fazla bilgi için bkz. bölüm 4.4.
Çok seyrek olarak, NUVARING'in kullanım sırasında koptuğu rapor edilmiştir (bkz. bölüm 4.4 ve 4.5).

Etkileşimler
Hormonal kontraseptiflerle diğer ilaçların (enzim indükleyicileri) etkileşimlerinden ani kanama ve/veya kontraseptif başarısızlık ortaya çıkabilir (bakınız bölüm 4.5).

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması
Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta:tufam@titck.gov.tr; Tel:0 800 314 00 08; Faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi
Hormonal kontraseptiflerin doz aşımının bildirilen herhangi bir ciddi olumsuz etkisi yoktur. Bu olguda oluşabilecek semptomlar şunlardır: Bulantı, kusma ve genç kadınlarda hafif vajinal kanama. Antidotu yoktur ve tedavi semptomatiktir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER
5.1. Farmakodinamik özellikler
Farmakoterapötik grup: Diğer jinekolojik ürünler, intravajinal kontraseptifler, progestojen ve östrojen içeren vajinal halka
ATC kodu: G02BB01

Etki mekanizması:
NUVARING etonogestrel ve etinilestradiol içerir. Etonogestrel 19-nortestosteron türevi bir progestojendir ve hedef organlarda progesteron reseptörlerine yüksek afinite ile bağlanır. Etinilestradiol kontraseptif ürünlerde yaygın olarak kullanılan bir östrojendir. NUVARING' in kontraseptif etkisi, en önemlisi ovulasyon inhibisyonu olan çeşitli mekanizmalara dayanmaktadır.

Klinik etkililik ve güvenlilik:
Klinik çalışmalar dünya çapında (AB, Brezilya, A.B.D.) 18 ve 40 yaş arası kadınlarda yürütülmüştür.

Kontraseptif etkinlik kombine oral kontraseptiflerin bilinen etkinliğine en azından benzer gibi görünmektedir. Aşağıdaki tablo NUVARING klinik çalışmalarında saptanan Pearl İndekslerini (100 kadında kullanım yılı başına gebeliklerin sayısı) göstermektedir.

Analiz Yöntemi	**Pearl indeksi**	**%95 Güvenlik aralığı**	**Siklusların sayısı**
ITT* (kullanıcı + yöntem başarısızlığı)	0,96	0,64 – 1,39	37,977
PP (yöntem başarısızlığı)**	0,64	0,35 – 1,07	28,723

* ITT (Intention to treat): Tedavi amacına yönelik analiz
** PP (Per protocol): Protokol uyarınca analiz

Daha yüksek dozda KOK'ların kullanımıyla (0,05 mg etinilestradiol) endometriyum ve over kanseri riski azalmaktadır. Bu durumun NUVARING gibi daha düşük dozlu bir kontraseptif için de geçerli olup olmadığı henüz belirlenmemiştir.

Kanama paterni:
150/30 mikrogram levonorgestrel/etinilestradiol KOK ile yapılan karşılaştırmalı geniş ölçekli bir çalışmada (n=512 ve n=518) 13'ten fazla menstrüel siklusta kanama değerlendirilmiş ve lekelenme ve ara kanama insidansı KOK kullanıcılarına kıyasla NUVARING kullananlarda

daha düşük bulunmuştur (%2,0-6,4). Birçok bireyde kanama sadece halkasız ara dönemlerle sınırlı kalmıştır (%58,8-72,8).

Kemik mineral yoğunluğu üzerine etkileri:
NUVARING'in (n=76) kemik mineral dansitesi (BMD) üzerindeki etkileri, 2 yılı aşkın bir dönem boyunca, non-hormonal bir spiral (IUD) (n=31) ile karşılaştırılmıştır. Kemik kütlesi üzerinde herhangi bir advers etki gözlenmemiştir.

Pediyatik popülasyon:
NUVARING'in 18 yaş altı adolesanlarda etkililiği ve güvenliliği çalışılmamıştır.

Geriyatrik popülasyon:
NUVARING, fertil kadınların kullanımında endikedir. Geriyatrik popülasyonda herhangi bir güvenlilik veya etkililik çalışması yapılmamıştır.

5.2. Farmakokinetik özellikler
Genel özellikler
Etonogestrel:
Emilim:
NUVARING'den salınan etonogestrel vajinal mukozadan hızla absorbe edilmektedir. Yaklaşık 1700 pg/mL olan maksimum etonogestrel serum konsantrasyonlarına yerleştirmeyi izleyen yaklaşık 1 hafta içinde ulaşılır. Serum konsantrasyonları küçük dalgalanmalar gösterir ve 1 hafta kullanımdan sonra yaklaşık 1600 pg/mL'ye, 2 hafta kullanımdan sonra yaklaşık 1500 pg/mL'ye ve 3 hafta kullanımdan sonra yaklaşık 1400 pg/mL'ye yavaş yavaş düşer.
Mutlak biyoyararlanım, oral uygulama sonrasına göre daha yüksek olarak % 100' dür. Servikal ve intrauterin etonogestrel seviyeleri, 0,150 mg desogestrel ve 0,020 mg etinilestradiol içeren bir oral kontraseptif veya NUVARING kullanan az sayıda kadında ölçülmüştür. Gözlenen seviyeler benzer bulunmuştur.

Dağılım:
Etonogestrel, serum albüminine ve seks hormonu bağlayan globuline (SHBG) bağlanmaktadır. Etonogestrel sanal dağılım hacmi 2,3 L/kg' dır.

Biyotransformasyon:
Etonogestrel, bilinen steroid metabolizması yollarından metabolize edilmektedir. Sanal serum klerensi 3,5 L/h dolayındadır. Birlikte uygulanan etinilestradiol ile herhangi bir doğrudan etkileşimi bulunmamıştır.

Eliminasyon:
Etonogestrel serum düzeyleri iki evrede düşmektedir. Terminal eliminasyon evresi yaklaşık 29 saatlik bir yarı ömür ile karakterizedir. Etonogestrel ve metabolitleri 1,7:1 dolayındaki bir üriner-bilyer oranı ile atılmaktadır. Metabolit atılım yarılanma ömrü yaklaşık 6 gündür.

Etinilestradiol:
Emilim:
NUVARING tarafından salınan etinilestradiol, vajinal mukozadan hızla absorbe edilmektedir. Maksimum serum konsantrasyonları yerleştirmeden 3 gün sonra 35 pg/mL dolayında elde edilir ve 1 hafta kullanımdan sonra 19 pg/mL'ye, 2 hafta kullanımdan sonra 18 pg/mL'ye ve 3 hafta kullanımdan sonra 18 pg/mL'ye düşer. NUVARING ile aylık sistemik etinilestradiol maruziyeti ($AUC_{0-\infty}$) 10,9 ng.h/mL'dir. Mutlak biyoyararlanım etinilestradiolün oral

uygulamasına benzer olarak yaklaşık %56' dır. Servikal ve intrauterin etinilestradiol seviyeleri 0,150 mg desogestrel ve 0,020 mg etinilestradiol içeren bir oral kontraseptif veya NUVARING kullanan az sayıda kadında ölçülmüştür. Gözlenen seviyeler benzer bulunmuştur.

Dağılım:
Etinilestradiol serum albumine yüksek ölçüde ancak spesifik olmayarak bağlanmaktadır. 15 L/kg dolayında bir sanal dağılım hacmi belirlenmiştir.

Biyotransformasyon:
Etinilestradiol başlıca aromatik hidroksilasyon yoluyla metabolize olmakla birlikte geniş bir yelpazede yer alan hidroksilli ve metilli metabolitler oluşmaktadır. Bunlar sulfat ve glukuronat konjugatları ve serbest metabolitler olarak bulunmaktadır. Sanal klerens 35 L/h dolayındadır.

Eliminasyon:
Etinilestradiol serum düzeyleri iki evrede azalmaktadır. Terminal eliminasyon evresi yarı ömründe büyük bir varyasyon görülmekte, ortalama yarı ömür değeri (medyan) yaklaşık 34 saat sonucunu vermektedir. Değişime uğramamış etinilestradiol atılmamakta; etinilestradiol metabolitleri üriner ve safradan 1,3:1 oranında atılmaktadır. Metabolit atılımı yarılanma ömrü 1,5 gün dolayındadır.

Hastalardaki karakteristik özellikler
Pediyatrik popülasyon:
Sağlıklı postmenarş 18 yaş altı kız çocuklarında NUVARING farmakokinetikleri çalışılmamıştır.

Geriyatrik popülasyon:
NUVARING, fertil kadınların kullanımında endikedir. Geriyatrik popülasyonda herhangi bir güvenlilik veya etkililik çalışması yapılmamıştır.

Böbrek yetmezliğinin etkileri:
Böbrek yetmezliğinin NUVARING farmakokinetikleri üzerindeki etkilerini değerlendirmek için çalışma yapılmamıştır.

Karaciğer yetmezliğinin etkileri:
Karaciğer yetmezliğinin NUVARING farmakokinetikleri üzerindeki etkilerini değerlendirmek için çalışma yapılmamıştır. Ancak, karaciğer fonksiyon bozukluğu olan kadınlarda steroid hormonlarının metabolizması azalmış olabilir.

Etnik gruplar:
Etnik gruplardaki farmakokinetiklerini değerlendirmek için resmi çalışma yapılmamıştır.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri
Etonogestrel ve etinilestradiol ile klinik olmayan veriler klasik güvenlilik çalışmaları temelinde, farmakoloji, tekrarlanan doz toksisitesi, genotoksisite, karsinojenik potansiyel ve üreme toksisitesi açısından, insanlar için her zaman bilinenlerin dışında herhangi bir tehlike ortaya koymamaktadır.

Çevresel Risk Değerlendirmesi
Çevresel risk değerlendirme çalışmaları, 17α-etinilestradiol ve etonogestrelin yüzey suyu organizmaları için risk oluşturabileceğini göstermiştir (bkz. bölüm 6.6).

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Etilen vinilasetat kopolimer, % 28 vinilasetat
Etilen vinilasetat kopolimer, % 9 vinilasetat
Magnezyum stearat

6.2. Geçimsizlikler

Mevcut değildir.

6.3. Raf ömrü

40 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

Hastaya satış öncesi 40 ay (2-8°C'de), hastaya satıştan sonra 4 ay (30°C'nin altında oda sıcaklığında) saklanmalıdır.

Hastaya satış sırasında, ambalaj üzerine satış tarihinin yazılması gerekmektedir. Hastaya satış tarihinden 4 ay sonrasında ya da son kullanma tarihinden sonra (hangi tarih önce gelirse) uygulanmamalıdır.

Nem ve ışıktan korumak için orijinal ambalajında saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Bir adet NUVARING içeren saşe. Saşe, iç kısmi düşük yoğunlukta polietilen ve dış kısmı polyester kaplı aluminyumdan yapılmıştır. Açılıp kapanabilir ve su geçirmezdir. Saşe, baskılı karton kutuya kullanma talimatı ile birlikte konmuştur. Her kutu 1 halka içerir.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

NUVARING, son kullanma tarihinden önce veya satın alınan tarihten sonra 4 ay içerisinde (hangisi önce gelirse) yerleştirilmelidir.

Çıkarıldıktan sonra NUVARING ağzı yeniden kapatılabilen poşet içinde saklanmalıdır ve normal ev atıkları ile birlikte başkalarının yanlışlıkla temasını önleyecek şekilde atılmalıdır. NUVARING klozete/tuvalete çekilmesi yoluyla atılmamalıdır. Kullanılmamış (son kullanma tarihi geçmiş) halkalar yerel yönetmeliklere uygun şekilde atılmalıdır.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Organon Turkey İlaçları Ltd. Şti.
Ayazağa Mah. Azerbaycan Cad.
Vadistanbul – Socar Plaza
1d Blok No: 3e İç Kapı No: 13
Sarıyer - İstanbul
Telefon : (212) 268 20 68
Faks : (212) 808 03 31

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

2022/306

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ
İlk ruhsat tarihi: 02.06.2022
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ