SAMENVATTING VAN DE PRODUKTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

NuvaRing 0,120 mg/0,015 mg per 24 uur, hulpmiddel voor vaginaal gebruik

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

NuvaRing bevat 11,7 mg etonogestrel en 2,7 mg ethinylestradiol. De ring heeft een gemiddelde afgifte van 0,120 mg etonogestrel en 0,015 mg ethinylestradiol per 24 uur, gedurende een periode van drie weken.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Hulpmiddel voor vaginaal gebruik.

NuvaRing is flexibel, transparant, kleurloos tot bijna kleurloos, en heeft een uitwendige diameter van 54 mm en een dwarsdoorsnede van 4 mm.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Anticonceptie

NuvaRing is bestemd voor vrouwen in de vruchtbare leeftijd. De veiligheid en werkzaamheid zijn onderzocht bij vrouwen tussen de 18 en 40 jaar.

Bij de beslissing om NuvaRing voor te schrijven moet rekening worden gehouden met de huidige risicofactoren van de individuele vrouw, in het bijzonder met de risicofactoren voor veneuze trombo-embolie (VTE) en hoe het risico op VTE met NuvaRing zich verhoudt tot het risico met andere gecombineerde hormonale anticonceptiva (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Om de anticonceptieve werking van NuvaRing te bewerkstelligen, moet NuvaRing gebruikt worden volgens de instructies (zie ‘Hoe wordt NuvaRing gebruikt’ en ‘Hoe te beginnen met NuvaRing’).

Pediatrische patiënten
De veiligheid en werkzaamheid van NuvaRing bij adolescenten jonger dan 18 jaar zijn niet onderzocht.

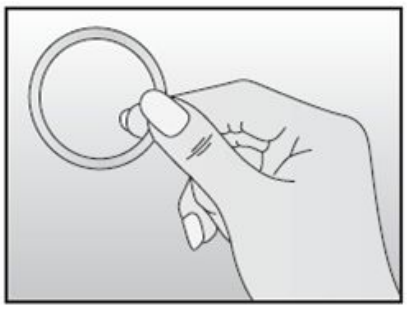
Wijze van toediening

HOE WORDT NUVARING GEBRUIKT

NuvaRing kan door de vrouw zelf in de vagina worden ingebracht. De arts dient de vrouw te instrueren hoe NuvaRing ingebracht en verwijderd moet worden. Voor het inbrengen van de ring kan de vrouw een houding kiezen die zij het meest prettig vindt, bijvoorbeeld staand met één been omhoog, gehurkt, of liggend. NuvaRing moet worden samengedrukt en hoog in de vagina worden ingebracht totdat de ring comfortabel zit. Een optioneel alternatief is om de ring in te brengen met de NuvaRing Applicator die apart geleverd wordt of is bijgesloten in de verpakking. De NuvaRing Applicator is niet in alle landen verkrijgbaar. De exacte locatie in de vagina is niet belangrijk voor de anticonceptieve werking van de ring (zie afbeeldingen 1-4).

Als NuvaRing ingebracht is (zie 'Hoe beginnen met NuvaRing') dient de ring gedurende een periode van drie weken onafgebroken in de vagina te blijven. Adviseer de vrouw om regelmatig de aanwezigheid van NuvaRing in de vagina te controleren (bijvoorbeeld voor en na geslachtsgemeenschap). Als NuvaRing per ongeluk uit de vagina raakt, dient de vrouw de instructies te volgen als beschreven in rubriek 4.2 'Wat te doen als de ring tijdelijk uit de vagina is geweest' (voor meer informatie, zie ook rubriek 4.4 'Expulsie'). Na deze drie weken moet de ring worden verwijderd op dezelfde dag als waarop de ring werd ingebracht. Na een ringvrije periode van een week moet een nieuwe ring ingebracht worden (*bijvoorbeeld, als NuvaRing op een woensdag om ongeveer 22.00 u wordt ingebracht moet de ring drie weken later op woensdag om ongeveer 22.00 u weer verwijderd worden. De woensdag daarop moet een nieuwe ring ingebracht worden*). NuvaRing kan verwijderd worden door de wijsvinger door de ring te haken of door de ring tussen wijs- en middelvinger te pakken en deze er dan uit te trekken (zie afbeelding 5). De ring moet na gebruik terug in het sachet worden gedaan (buiten het bereik van kinderen en huisdieren houden) en worden afgevoerd als aangegeven in rubriek 6.6. Twee tot drie dagen na het verwijderen van NuvaRing begint gewoonlijk een onttrekkingsbloeding, die mogelijk nog niet voorbij is op de dag dat een nieuwe ring ingebracht moet worden.

<u>Gebruik met andere vrouwelijke vaginale barrièremethoden</u>
NuvaRing kan de juiste plaatsing en positionering beïnvloeden van bepaalde barrièremethoden voor de vrouw zoals een diafragma, pessarium of vrouwencondoom. Deze anticonceptiemethoden moeten niet als back-upmethode met NuvaRing gebruikt worden.
<u>Hoe wordt NuvaRing ingebracht met alleen de vingers:</u>



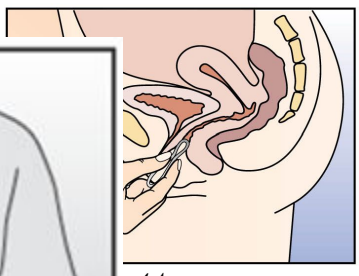
Afbeelding 1
Haal NuvaRing uit het sachet



Afbeelding 2
Druk de ring samen



Afbeelding 3
Kies een prettige houding om de ring in te brengen



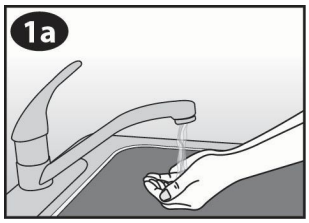
4A

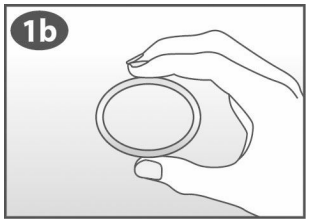
ing met de ene hand in
pen met de andere hand
comfortabel zit (afbeel

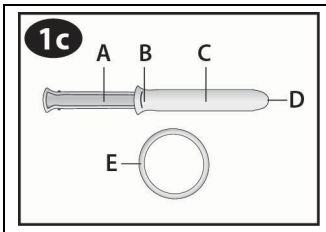


Hoe wordt NuvaRing ingebracht met de applicator:

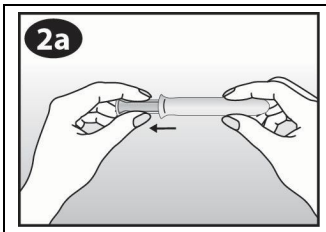
1: Voorbereiding

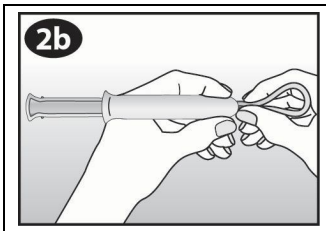
	Was uw handen voordat u de verpakking openmaakt. ALLEEN direct voor gebruik openen. NIET GEBRUIKEN als de inhoud of de verpakking zichtbaar beschadigd is.

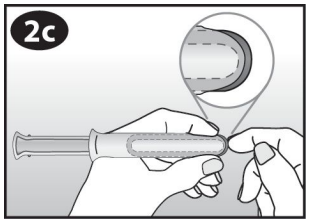
	De applicator is UITSLUITEND bedoeld voor gebruik met de NuvaRing ring, niet voor gebruik met andere producten.

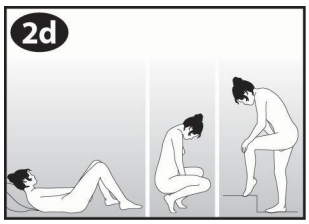
	Bestudeer de afbeelding van de applicator zodat u vertrouwd raakt met de onderdelen van de applicator. A. Zuiger (plunjer) B. Vingergreep C. Cilinder D. Cilinderopening E. NuvaRing

2: Laden en houding

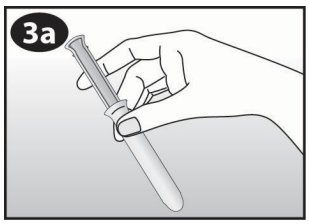
	Trek de plunjer rustig naar buiten tot hij niet verder kan.

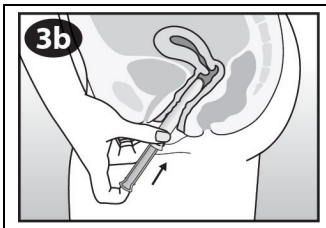
	Knijp de ring samen en breng de ring in de cilinderopening naar binnen.

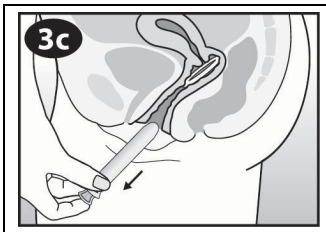
	Duw de ring voorzichtig in de cilinder. De top van de ring moet een klein beetje uit de cilinderopening steken.

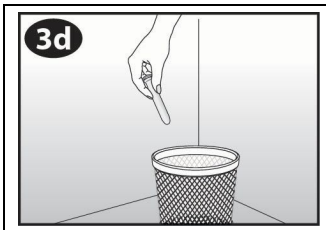
	Kies de houding die voor u het meest comfortabel is om de ring in te brengen. U kunt bijvoorbeeld liggen, hurken of met één been opgetrokken staan.

3: Inbrengen en weggooien

	Plaats uw duim en middelvinger op de vingergreep.

	Breng de cilinder voorzichtig in de vagina in tot uw vingers (op de vingergreep) uw lichaam raken. Duw dan de plunjer voorzichtig met uw wijsvinger helemaal in de cilinder. Sommige vrouwen hebben een kortdurend, licht, knellend, pijnlijk gevoel ervaren als zij de applicator gebruiken.

	De ring wordt uit de applicator geduwd. Verwijder de applicator voorzichtig.

	Controleer dat de ring NIET meer in de applicator zit. Gooi de gebruikte applicator in de afvalcontainer. Spoel de applicator NIET door de wc. De applicator NIET hergebruiken.

HOE TE BEGINNEN MET NUVARING

Geen hormonaal anticonceptivum in de voorafgaande cyclus
NuvaRing dient op de eerste dag van de natuurlijke cyclus te worden ingebracht (dat is op de eerste dag van de menstruatie). Het is ook mogelijk om op de tweede tot vijfde dag te beginnen maar in dat geval wordt aangeraden om tijdens de eerste 7 dagen van de eerste cyclus waarin NuvaRing wordt gebruikt aanvullend een barrièremiddel te gebruiken.

Overschakelen van een ander combinatie hormonaal anticonceptivum
De vrouw moet NuvaRing uiterlijk inbrengen op de dag na de gebruikelijke tabletvrije of pleistervrije periode, of na inname van de laatste placebotablet van het voorafgaande combinatie hormonaal anticonceptivum.

Indien de vrouw haar vorige methode consequent en correct heeft toegepast en het redelijkerwijs zeker is dat zij niet zwanger is, mag ze bovendien op iedere dag van de cyclus van haar vorige combinatie hormonaal anticonceptivum overschakelen op NuvaRing.

In geen geval mag de hormoonvrije periode van haar vorige methode verlengd worden tot voorbij de aanbevolen duur.

Overschakelen van een progestageenmethode (minipil, injectiepreparaat of implantaat) of van een progestageenafgevend intra-uterien systeem (IUS)
De vrouw mag overschakelen van de minipil wanneer zij wil (van een implantaat of IUS op de dag van verwijdering en van een injectiepreparaat op de dag waarop de volgende injectie zou moeten worden gegeven), maar in al deze gevallen moet tijdens de eerste 7 dagen van NuvaRing gebruik aanvullend een barrièremiddel worden gebruikt.

Na een abortus in het eerste trimester
De vrouw kan direct beginnen; in dit geval hoeven geen aanvullende anticonceptieve maatregelen te worden genomen. Als onmiddellijk starten niet wenselijk is moet de vrouw het advies volgen zoals beschreven onder '*Geen hormonaal anticonceptivum in de voorafgaande cyclus'*. De vrouw moet dan wel geadviseerd worden om in de tussentijd een andere anticonceptiemethode te gebruiken.

Na een bevalling of na een abortus in het tweede trimester
Voor vrouwen die borstvoeding geven: zie rubriek 4.6.

Aangeraden wordt om te starten tijdens de vierde week na de partus of na een abortus in het tweede trimester. Als een vrouw later begint, dan wordt aangeraden om tijdens de eerste 7 dagen aanvullend een barrièremiddel te gebruiken. Mocht in deze situatie inmiddels geslachtsgemeenschap hebben plaatsgevonden, dan moet eerst een eventuele zwangerschap worden uitgesloten of moet de eerste menstruatie worden afgewacht voordat de vrouw met NuvaRing begint.

AFWIJKINGEN VAN HET AANBEVOLEN GEBRUIK

De anticonceptieve werking en de cycluscontrole kunnen verminderd zijn als de vrouw van het aanbevolen gebruik afwijkt. Om vermindering van de anticonceptieve werking te voorkomen kan bij afwijkend gebruik het volgende advies gegeven worden:

- **Wat te doen bij een te lange ringvrije periode**

  De vrouw moet een nieuwe ring inbrengen zodra ze er aan denkt. Gedurende 7 dagen moet aanvullend een barrièremiddel, zoals een mannencondoom, worden gebruikt. Als in de ringvrije periode geslachtsgemeenschap heeft plaatsgevonden dan moet rekening gehouden worden met een mogelijke zwangerschap. Hoe langer de ringvrije periode, hoe groter de kans op een zwangerschap.

- **Wat te doen als de ring tijdelijk uit de vagina is geweest**

  NuvaRing dient gedurende een periode van drie weken onafgebroken in de vagina te blijven. Mocht de ring toch uit de vagina raken, dan kan deze worden afgespoeld met koud tot handwarm water (niet heet) en dient deze direct te worden teruggeplaatst.

  Als NuvaRing **korter dan 3 uur** uit de vagina is geweest, dan is de anticonceptieve werking van de ring niet verminderd. De vrouw moet de ring zo snel mogelijk opnieuw inbrengen, maar uiterlijk binnen 3 uur.

  Als de ring **in de 1e of 2e week** van de 3-weekse gebruiksperiode **langer dan 3 uur** uit de vagina is geweest, of wanneer dit vermoed wordt, dan kan de anticonceptieve werking van de ring verminderd zijn. De vrouw moet de ring opnieuw inbrengen zodra zij er aan denkt. Daarnaast moet zij aanvullend een barrièremiddel zoals een mannencondoom gebruiken totdat de ring minstens 7 dagen aaneengesloten in de vagina heeft gezeten. Hoe langer NuvaRing buiten de vagina is geweest en hoe dichter dit bij de normale ringvrije periode plaatsvond, hoe groter het risico op zwangerschap is.

  Als de ring **in de 3e week** van de 3-weekse gebruiksperiode **langer dan 3 uur** uit de vagina is geweest, of wanneer dit vermoed wordt, dan kan de anticonceptieve werking van de ring verminderd zijn. De vrouw dient de betreffende ring niet meer te gebruiken en één van de volgende twee adviezen op te volgen:

  1. Breng onmiddellijk een nieuwe ring in.
     Het inbrengen van een nieuwe ring betekent de start van een volgende 3-weekse gebruiksperiode. De vrouw ondervindt mogelijk geen onttrekkingsbloeding, maar tijdens het gebruik van de nieuwe ring kan een doorbraakbloeding of spotting optreden.

  2. Wacht de onttrekkingsbloeding af en breng een nieuwe ring in binnen 7 dagen (7×24 uur) nadat de vorige ring verwijderd of uit de vagina geraakt is.
     Let op, deze mogelijkheid dient alleen gekozen te worden wanneer de ring in de voorafgaande 7 dagen onafgebroken gebruikt is.

  Als NuvaRing gedurende een onbekende tijd uit de vagina is geweest, moet aan de mogelijkheid van zwangerschap worden gedacht. Er moet dan eerst een zwangerschapstest gedaan worden voordat een nieuwe ring ingebracht wordt.

- **Wat te doen bij te lang ring gebruik**

  Hoewel dit niet het aangeraden gebruik is, is, zolang de ring **tot maximaal 4 weken** gebruikt wordt, de anticonceptieve werking van NuvaRing nog steeds adequaat. De vrouw kan gewoon een ringvrije periode van 1 week aanhouden en vervolgens een nieuwe ring inbrengen. Als NuvaRing **langer dan 4 weken** gebruikt wordt, dan is de anticonceptieve werking van de ring mogelijk verminderd. Voordat een nieuwe ring wordt ingebracht moet een zwangerschap worden uitgesloten.

  Als de vrouw zich niet aan het aanbevolen gebruik heeft gehouden en vervolgens geen onttrekkingsbloeding heeft in de daarop volgende ringvrije periode, moet een zwangerschap worden uitgesloten voordat een nieuwe NuvaRing wordt ingebracht.

DE MAANDELIJKSE BLOEDING UITSTELLEN OF BLIJVEND NAAR EEN ANDERE DAG VERPLAATSEN

Indien het in uitzonderlijke gevallen nodig is een maandelijkse bloeding **uit te stellen**, kan de vrouw zonder ringvrije periode starten met een nieuwe ring. De volgende ring kan weer drie weken gebruikt worden. Tijdens het verlengde gebruik (het zogenaamde doorringen) kan er enig bloedverlies optreden (doorbraakbloeding of ‘spotting’). Het gebruik van NuvaRing kan weer gewoon voortgezet worden na de gebruikelijke ringvrije periode van 1 week.

Als een vrouw de **begindag** van haar menstruatie blijvend wil **veranderen** kan ze haar ringvrije periode verkorten met zoveel dagen als ze wil. Hoe korter de ringvrije periode, hoe groter de kans dat ze geen onttrekkingsbloeding zal hebben, en dat er een doorbraakbloeding of spotting optreedt tijdens het gebruik van de volgende ring.

4.3 Contra-indicaties

Gecombineerde hormonale anticonceptiva mogen in de volgende situaties niet worden gebruikt.
Als een van deze aandoeningen voor het eerst optreedt tijdens het gebruik van NuvaRing dan moet de ring onmiddellijk worden verwijderd.

- Aanwezigheid van of risico op veneuze trombo-embolie (VTE)
  - Veneuze trombo-embolie – bestaande VTE (bij antistollingsmiddelen) of eerder doorgemaakte VTE (bijv. diepe veneuze trombose [DVT] of longembolie [PE])
  - Bekende erfelijke of verworven predispositie voor veneuze trombo-embolie, bijvoorbeeld APC-resistentie, (waaronder factor V-Leiden), antitrombine-III-deficiëntie, proteïne C-deficiëntie, proteïne S-deficiëntie
  - Zware operatie met langdurige immobilisatie (zie rubriek 4.4)
  - Een hoog risico op veneuze trombo-embolie door de aanwezigheid van meerdere risicofactoren (zie rubriek 4.4)
- Aanwezigheid van of risico op arteriële trombo-embolie (ATE)
  - Arteriële trombo-embolie – bestaande arteriële trombo-embolie, eerder doorgemaakte arteriële trombo-embolie (bijv. myocardinfarct) of prodromale aandoening (bijv. angina pectoris)
  - Cerebrovasculaire ziekte – bestaande beroerte, eerder doorgemaakte beroerte of prodromale aandoening (bijv. *transient ischaemic attack* (TIA))
  - Bekende erfelijke of verworven predispositie voor arteriële trombo-embolie, bijvoorbeeld hyperhomocysteïnemie en antifosfolipiden-antistoffen (anticardiolipine-antistoffen, lupusanticoagulans)
  - Voorgeschiedenis van migraine met focale neurologische symptomen
  - Een hoog risico op arteriële trombo-embolie als gevolg van meerdere risicofactoren (zie rubriek 4.4) of door de aanwezigheid van een ernstige risicofactor, zoals:
    - diabetes mellitus met vasculaire symptomen
    - ernstige hypertensie
    - ernstige dislipoproteïnemie
- Bestaande of eerder doorgemaakte pancreatitis geassocieerd met ernstige hypertriglyceridemie.
- Bestaande of eerder doorgemaakte ernstige leveraandoening zolang de leverfunctiewaarden niet genormaliseerd zijn.
- Bestaande levertumor (goed - of kwaadaardig) of een anamnese hiervan.
- Aanwezigheid of vermoeden van geslachtshormoonafhankelijke maligne aandoeningen van de geslachtsorganen of de mammae.
- Vaginale bloedingen waarvan de oorzaak niet is vastgesteld.
- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

NuvaRing is gecontra-indiceerd bij gelijktijdig gebruik met geneesmiddelen die ombitasvir/paritaprevir/ritonavir en dasabuvir bevatten, geneesmiddelen die glecaprevir/pibrentasvir of sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir bevatten (zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

WAARSCHUWINGEN

Indien één of meer van de hieronder vermelde aandoeningen of risicofactoren aanwezig zijn, moet met de vrouw besproken worden of NuvaRing geschikt is.

In het geval van verergering of eerste optreden van één of meer van deze aandoeningen of risicofactoren dient de vrouw het advies te krijgen om contact op te nemen met haar arts, om te bepalen of het gebruik van NuvaRing moet worden gestaakt.

1. Circulatoire aandoeningen

Risico op veneuze trombo-embolie (VTE)

- Het gebruik van ieder gecombineerd hormonaal anticonceptivum verhoogt het risico op veneuze trombo-embolie (VTE), in vergelijking met geen gebruik. **Producten die levonorgestrel, norgestimaat of norethisteron bevatten, zijn geassocieerd met het laagste risico op VTE. Andere producten, zoals NuvaRing, kunnen tot twee keer dit risiconiveau hebben. De beslissing om een ander product te gebruiken dan een product met het laagste risico op VTE mag uitsluitend worden genomen nadat dit met de vrouw besproken is, om te verzekeren dat zij begrijpt dat zij risico heeft op VTE met NuvaRing, hoe haar huidige risicofactoren dit risico beïnvloeden en dat haar risico op VTE het hoogst is in het allereerste jaar dat zij het product gebruikt. Er zijn ook enige aanwijzingen dat het risico verhoogd is wanneer opnieuw gestart wordt met een gecombineerd hormonaal anticonceptivum nadat het gebruik gedurende 4 weken of langer werd onderbroken.**
- Bij vrouwen die geen gecombineerd hormonaal anticonceptivum gebruiken en niet zwanger zijn, zullen ongeveer 2 van de 10.000 vrouwen over een periode van één jaar VTE ontwikkelen. Bij iedere individuele vrouw kan het risico echter veel hoger zijn, afhankelijk van haar onderliggende risicofactoren (zie hieronder).
- Naar schatting zullen ongeveer 6[1] van de 10.000 vrouwen die een levonorgestrelbevattende gecombineerd hormonaal anticonceptivum met een lage dosis gebruiken, over een periode van één jaar een VTE ontwikkelen. Er zijn inconsistente resultaten gevonden met betrekking tot het risico op VTE met NuvaRing vergeleken met levonorgestrelbevattende gecombineerde hormonale anticonceptiva (waarbij de schattingen van het relatieve risico varieerden van geen stijging, RR = 0,96, tot een bijna tweevoudige stijging, RR = 1,90). Dit komt overeen met ongeveer 6 tot 12 VTE's in een jaar, onder 10.000 vrouwen die NuvaRing gebruiken.
- In beide gevallen is het aantal VTE's per jaar kleiner dan het verwachte aantal bij vrouwen tijdens de zwangerschap of in de periode na de bevalling.
- VTE kan in 1-2% van de gevallen een dodelijke afloop hebben.

[1] Middelste punt van het bereik ('*mid-point of range*') van 5-7 per 10.000 vrouwjaren, op basis van een relatief risico voor levonorgestrelbevattende gecombineerde hormonale anticonceptiva versus niet-gebruik van ongeveer 2,3 tot 3,6



- In extreem zelden voorkomende gevallen is het optreden van trombose in andere bloedvaten gemeld bij gebruiksters van een gecombineerd hormonaal anticonceptivum, bijv. in hepatische, mesenteriale, renale of retinale venen en arteriën.

Risicofactoren voor VTE

Het risico op veneuze trombo-embolische complicaties bij gebruiksters van een gecombineerd hormonaal anticonceptivum kan substantieel verhoogd zijn bij een vrouw met additionele risicofactoren, vooral als er sprake is van meerdere risicofactoren (zie de tabel).

NuvaRing is gecontra-indiceerd als een vrouw meerdere risicofactoren heeft waardoor zij een verhoogd risico op veneuze trombose heeft (zie rubriek 4.3). Als een vrouw meer dan één risicofactor heeft, is het mogelijk dat de stijging van het risico groter is dan de som van de afzonderlijke factoren – in dit geval dient rekening te worden gehouden met haar totale risico op VTE. Indien de balans van voordelen en risico's als negatief wordt beschouwd, mag een gecombineerd hormonaal anticonceptivum niet worden voorgeschreven (zie rubriek 4.3).

Tabel: Risicofactoren voor VTE

Risicofactor	**Toelichting**
Obesitas (BMI hoger dan 30 kg/m²)	Risico stijgt substantieel bij stijging van de BMI. Het is vooral belangrijk om te overwegen of er ook andere risicofactoren aanwezig zijn.
Langdurige immobilisatie, zware operatie, elke operatie aan benen of heup, neurochirurgie of groot trauma	In deze situaties is het aan te bevelen om het gebruik van de pleister/pil/ring te staken (in geval van een electieve chirurgische ingreep minimaal vier weken vóór de ingreep) en het gebruik niet eerder dan twee

Opmerking: tijdelijke immobilisatie waaronder > 4 uur reizen per vliegtuig kan ook een risicofactor voor VTE zijn, vooral bij vrouwen met andere risicofactoren	weken na volledige remobilisatie te hervatten. Er dient een andere anticonceptiemethode te worden gebruikt om onbedoelde zwangerschap te voorkomen. Antitrombosebehandeling dient te worden overwogen als het gebruik van NuvaRing niet vooraf is gestaakt.
Bij een positieve familiegeschiedenis (ooit opgetreden veneuze trombo-embolie, vooral op relatief jonge leeftijd, bijvoorbeeld vóór het 50e jaar, bij broers, zussen of ouders).	Als een erfelijke aanleg wordt vermoed, dient de vrouw te worden doorverwezen naar een specialist voor advies voordat zij een besluit neemt over het gebruik van een gecombineerd hormonaal anticonceptivum
Andere medische aandoeningen die geassocieerd zijn met VTE	Kanker, systemische lupus erythematosus, hemolytisch-uremisch syndroom, chronische inflammatoire darmziekte (ziekte van Crohn of colitis ulcerosa) en sikkelcelziekte.
Toenemende leeftijd	Vooral boven de 35 jaar.

- Er is geen consensus over de mogelijke rol van spataderen en oppervlakkige tromboflebitis bij het ontstaan of de progressie van veneuze trombose.
- Er dient rekening te worden gehouden met het verhoogde risico op trombo-embolie tijdens de zwangerschap en vooral tijdens de 6 weken durende periode van het puerperium (voor informatie over “Zwangerschap en borstvoeding” zie rubriek 4.6).

Symptomen van VTE (diepe veneuze trombose en longembolie)
Vrouwen dienen het advies te krijgen om, als er symptomen optreden, met spoed medische hulp in te roepen en de beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg te informeren dat zij een gecombineerd hormonaal anticonceptivum gebruikt.

De volgende symptomen kunnen wijzen op diepe veneuze trombose (DVT):
- unilaterale zwelling van een been en/of voet of langs een ader in het been;
- pijn of gevoeligheid van een been die mogelijk alleen wordt gevoeld bij het staan of lopen,
- verhoogde temperatuur in het aangetaste been, rode of verkleurde huid op het been.

De volgende symptomen kunnen wijzen op longembolie (PE):
- plotseling ontstaan van onverklaarde kortademigheid of snelle ademhaling;
- plotseling hoesten, mogelijk geassocieerd met hemoptoë (bloedspuwing);
- scherpe pijn op de borst;
- ernstig licht gevoel in het hoofd of duizeligheid;
- snelle of onregelmatige hartslag.

Sommige van deze symptomen (bijv. "kortademigheid", "hoesten") zijn niet-specifiek en kunnen ten onrechte worden geïnterpreteerd als gewonere of minder ernstige voorvallen (bijv. luchtweginfecties).

Andere verschijnselen die kunnen wijzen op vasculaire occlusie zijn: plotselinge pijn, zwelling en lichte blauwverkleuring van een ledemaat.

Als de occlusie in het oog is gelokaliseerd, kunnen de symptomen variëren van pijnloos wazig zien tot progressie tot verlies van het gezichtsvermogen. Soms kan verlies van het gezichtsvermogen bijna onmiddellijk optreden.

Risico op arteriële trombo-embolie (ATE)

In epidemiologisch onderzoek is het gebruik van gecombineerde hormonale anticonceptiva geassocieerd met een verhoogd risico op arteriële trombo-embolie (myocardinfarct) of cerebrovasculair accident (bijv. TIA [transiënte ischemische aanval], beroerte). Arteriële trombo-embolische voorvallen kunnen een dodelijke afloop hebben.

Risicofactoren voor ATE
Het risico op arteriële trombo-embolische complicaties of van een CVA bij gebruiksters van een gecombineerd hormonaal anticonceptivum is verhoogd bij vrouwen met risicofactoren (zie de tabel). NuvaRing is gecontra-indiceerd als een vrouw één ernstige of meerdere risicofactoren voor ATE heeft waardoor zij een hoog risico op arteriële trombose heeft (zie rubriek 4.3). Als een vrouw meer dan één risicofactor heeft, is het mogelijk dat de stijging van het risico groter is dan de som van de afzonderlijke factoren – in dit geval dient rekening te worden gehouden met haar totale risico. Indien de balans van voordelen en risico's als negatief wordt beschouwd, mag een gecombineerd hormonaal anticonceptivum niet worden voorgeschreven (zie rubriek 4.3).

Tabel: Risicofactoren voor ATE

Risicofactor	**Toelichting**
Toenemende leeftijd	Vooral boven de 35 jaar.
Roken	Vrouwen dienen het advies te krijgen om niet te roken als zij een gecombineerd hormonaal anticonceptivum willen gebruiken. Vrouwen die ouder zijn dan 35 jaar en doorgaan met roken dienen het dringende advies te krijgen om een andere anticonceptiemethode toe te passen.
Hypertensie	
Obesitas (BMI hoger dan 30 kg/m^2)	Het risico stijgt substantieel bij stijging van de BMI. Vooral belangrijk bij vrouwen met additionele risicofactoren
Positieve familiegeschiedenis (ooit opgetreden arteriële trombo-embolie, vooral op relatief jonge leeftijd, bijvoorbeeld vóór het 50^e jaar, bij broers, zussen of ouders).	Als een erfelijke aanleg wordt vermoed, dient de vrouw te worden doorverwezen naar een specialist voor advies voordat zij een besluit neemt over het gebruik van een gecombineerd hormonaal anticonceptivum
Migraine	Een verhoging van de frequentie of ernst van migraine tijdens het gebruik van een gecombineerd hormonaal anticonceptivum (die prodromaal kan zijn voor een CVA) kan een reden zijn om direct te stoppen
Andere medische aandoeningen die geassocieerd zijn met aandoeningen	Diabetes mellitus, hyperhomocysteïnemie, hartklepziekte en atriumfibrilleren, dislipoproteïnemie

van de bloedvaten	en systemische lupus erythematosus.

Symptomen van ATE
Vrouwen dienen het advies te krijgen om, als er symptomen optreden, met spoed medische hulp in te roepen en de beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg te informeren dat zij een gecombineerd hormonaal anticonceptivum gebruiken.

De volgende symptomen kunnen wijzen op een cerebrovasculair accident (CVA):

- plotseling verdoofd gevoel of zwakte van gezicht, arm of been, vooral aan één zijde van het lichaam;
- plotselinge moeite met lopen, duizeligheid, verlies van evenwicht of coördinatie;
- plotselinge verwardheid, moeite met praten of begrijpen;
- plotselinge moeite met zien in één of beide ogen;
- plotselinge, ernstige of langdurige hoofdpijn zonder bekende oorzaak;
- verminderd bewustzijn, of flauwvallen met of zonder epileptische aanval.

Symptomen van voorbijgaande aard suggereren dat het voorval een transiënte ischemische aanval (TIA) is.

De volgende symptomen kunnen wijzen op een myocardinfarct (MI):

- pijn, ongemak, druk, of een zwaar, beklemmend of vol gevoel in de borst, arm of onder het borstbeen;
- ongemak dat uitstraalt naar de rug, kaak, keel, arm, maag;
- vol gevoel, indigestie of naar adem snakken;
- transpireren, misselijkheid, braken of duizeligheid;
- extreme zwakte, angst of kortademigheid;
- snelle of onregelmatige hartslag.

- In geval van vermoede of bevestigde VTE of ATE moet het gebruik van het gecombineerde hormonale anticonceptivum worden gestaakt. Er moet worden gestart met een andere, geschikte anticonceptiemethode wegens de teratogeniteit van anticoagulantia (coumarine-derivaten).

2. Tumoren

- Epidemiologische studies geven aan dat langdurig gebruik van OAC's een risicofactor vormt voor het optreden van cervixcarcinoom bij vrouwen die met het humaan papillomavirus (HPV) geïnfecteerd zijn. Er bestaat echter onduidelijkheid over de mate waarin dit is toe te schrijven aan verstorende factoren (bijv. verschillen in het aantal seksuele partners of het gebruik van barrièremiddelen). Er zijn geen epidemiologische gegevens beschikbaar over het risico van cervixcarcinoom bij gebruiksters van NuvaRing (zie rubriek 4.4 Medisch onderzoek en controle).
- Een meta-analyse van 54 epidemiologische studies heeft laten zien dat bij vrouwen die een combinatie-OAC gebruiken een licht verhoogd relatief risico bestaat dat borstkanker wordt gediagnosticeerd (RR = 1,24). Dit verhoogde risico verdwijnt geleidelijk in de loop van 10 jaar na het stoppen met het OAC. Omdat borstkanker zelden voorkomt bij vrouwen beneden de 40 jaar, is het extra aantal borstkankerdiagnoses in vrouwen die een combinatie-OAC gebruiken of in een recent verleden gebruikt hebben klein ten opzichte van het levenslange risico op borstkanker. Er is een tendens dat borstkanker, gediagnosticeerd bij vrouwen die ooit een combinatie-OAC hebben gebruikt, zich klinisch in een minder vergevorderd stadium bevindt dan kanker gediagnosticeerd in vrouwen die nooit een combinatie-OAC hebben gebruikt. Het waargenomen verhoogde risicopatroon zou het gevolg kunnen zijn van een vroegere diagnose van borstkanker in combinatie-OAC gebruiksters, van de biologische effecten van combinatie-OAC's, of van een combinatie van beide.
- In zeldzame gevallen zijn bij gebruiksters van combinatie-OAC's goedaardige levertumoren gemeld, en in nog zeldzamere gevallen kwaadaardige levertumoren. Incidenteel hebben deze tumoren tot levensbedreigende abdominale bloedingen geleid. Een levertumor moet in de

differentiaaldiagnose worden meegenomen als bij vrouwen die NuvaRing gebruiken sprake is van hevige pijn boven in de buik, leververgroting of verschijnselen die wijzen op een abdominale bloeding.

3. Andere aandoeningen

- Bij vrouwen met hypertriglyceridemie, of een positieve familieanamnese hiervan, kan een verhoogd risico op pancreatitis bestaan als zij hormonale anticonceptiva gebruiken.
- Hoewel voor veel vrouwen die hormonale anticonceptiva gebruiken geringe verhogingen van de bloeddruk worden gerapporteerd, zijn klinisch relevante bloeddrukstijgingen zeldzaam. Een definitieve relatie tussen het gebruik van hormonale anticonceptiva en klinische hypertensie is niet aangetoond. Indien zich tijdens het NuvaRing-gebruik een aanhoudende klinisch relevante hypertensie ontwikkelt, dient het NuvaRing-gebruik voorzichtigheidshalve te worden gestaakt en dient de arts de verhoogde bloeddruk te behandelen. Waar nodig mag het gebruik van NuvaRing worden hervat als met antihypertensieve therapie normale bloeddrukwaarden kunnen worden bereikt.
- Van de volgende aandoeningen is gerapporteerd dat ze kunnen optreden of kunnen verslechteren tijdens de zwangerschap en tijdens het gebruik van hormonale anticonceptiva, maar er is geen eenduidig bewijs dat er verband bestaat met het gebruik van hormonale anticonceptiva: geelzucht en/of aan cholestase gerelateerde pruritus; galstenen; porfyrie; gegeneraliseerde lupus erythematodes; het hemolytisch uremisch syndroom; chorea van Sydenham; herpes gestationis; aan otosclerose gerelateerd gehoorverlies.
- Exogene oestrogenen kunnen verschijnselen van erfelijk en verworven angio-oedeem induceren of verergeren.
- Acute of chronische leverfunctiestoornissen kunnen een onderbreking van het NuvaRing gebruik noodzakelijk maken totdat de leverfunctiewaarden genormaliseerd zijn. Als cholestatische geelzucht en/of aan cholestase gerelateerde pruritus optreedt nadat dit eerder is opgetreden tijdens een zwangerschap of tijdens vroeger gebruik van geslachtshormonen, dient het gebruik van de ring te worden gestaakt.
- Hoewel oestrogenen en progestagenen een effect kunnen hebben op de perifere insulineresistentie en glucosetolerantie, is er geen bewijs dat dit een verandering van het therapeutische regime noodzakelijk maakt bij diabetespatiënten die een hormonaal anticonceptivum gebruiken. Echter, vrouwen met diabetes moeten met name in het begin van NuvaRing gebruik onder zorgvuldige controle blijven.
- Er is melding gemaakt van het ontstaan of verslechtering van de ziekte van Crohn en ulceratieve colitis tijdens het gebruik van hormonale anticonceptiva, maar het bewijs voor een verband is niet overtuigend.
- Chloasma kan een enkele maal optreden, met name bij vrouwen met chloasma gravidarum in de anamnese. Vrouwen met een predispositie voor chloasma dienen blootstelling aan zonlicht of UV straling te vermijden zolang ze NuvaRing gebruiken.
- Als een vrouw last heeft van een van de volgende aandoeningen kan ze NuvaRing mogelijkerwijs niet goed inbrengen of de ring verliezen: prolaps van de cervix uteri, cystokele en/of rectokele, ernstige of chronische obstipatie.
  Er zijn zeldzame gevallen gemeld waarbij NuvaRing onbedoeld in de urethra is ingebracht, en mogelijk in de blaas terecht is gekomen. Daarom zou een verkeerde positionering van NuvaRing moeten worden overwogen als alternatief bij de differentiaaldiagnose bij cystitis-achtige klachten.
- Het kan voorkomen dat vrouwen last krijgen van vaginitis tijdens het gebruik van NuvaRing. Er zijn geen aanwijzingen dat de werkzaamheid van NuvaRing beïnvloed wordt door de behandeling van vaginitis of dat NuvaRing een effect heeft op de behandeling van vaginitis (zie rubriek 4.5).
- Er zijn zeldzame gevallen gemeld waarbij de ring vastkleefde aan vaginaal weefsel waardoor verwijdering door een arts noodzakelijk was. In sommige gevallen waarbij het weefsel over de ring was gegroeid, kon de ring verwijderd worden door de ring door te knippen zonder het bovenliggende vaginale weefsel in te snijden.
- Depressieve stemming en depressie zijn bekende bijwerkingen van het gebruik van hormonale anticonceptiva (zie rubriek 4.8). Depressie kan ernstig zijn en is een bekende risicofactor voor suïcidaal gedrag en zelfmoord. Vrouwen moet worden aanbevolen om contact met hun arts op

te nemen in geval van stemmingswisselingen en symptomen van depressie, ook kort na aanvang van de behandeling.

MEDISCH ONDERZOEK EN CONTROLE

Voordat met NuvaRing wordt begonnen en ook wanneer het gebruik na een onderbreking wordt hervat, moet een volledige anamnese (inclusief familiegeschiedenis) worden afgenomen en moet zwangerschap worden uitgesloten. De bloeddruk moet worden gemeten en er moet een lichamelijk onderzoek worden uitgevoerd, op geleide van contra-indicaties (zie rubriek 4.3) en waarschuwingen (zie rubriek 4.4). Het is belangrijk om de vrouw attent te maken op de informatie over veneuze en arteriële trombose, met inbegrip van het risico van NuvaRing ten opzichte van andere gecombineerde hormonale anticonceptiva, de symptomen van VTE en ATE, de bekende risicofactoren en wat zij moet doen in het geval van een vermoede trombose.

De vrouw moet ook worden geïnstrueerd om de bijsluiter goed te lezen en zich te houden aan het gegeven advies. De frequentie en aard van de onderzoeken dienen gebaseerd te zijn op gangbare praktijkrichtlijnen en op individuele basis te worden aangepast.

Vrouwen dienen erop te worden gewezen dat hormonale anticonceptiva niet beschermen tegen hiv-infecties (aids) en andere seksueel overdraagbare aandoeningen.

VERMINDERDE BETROUWBAARHEID

De betrouwbaarheid van NuvaRing kan verminderd zijn bij afwijken van het aanbevolen gebruik (rubriek 4.2) of als gelijktijdig andere geneesmiddelen worden gebruikt die de plasmaconcentratie van ethinylestradiol en/of etonogestrel verlagen (rubriek 4.5).

VERMINDERDE CYCLUSCONTROLE

Onregelmatig bloedverlies (spotting of doorbraakbloeding) kan optreden tijdens het gebruik van NuvaRing. Als onregelmatig bloedverlies optreedt nadat eerdere cycli regelmatig waren en NuvaRing volgens de aanwijzingen gebruikt is, moet rekening gehouden worden met een niet-hormonale oorzaak en zijn afdoende diagnostische maatregelen geïndiceerd om een maligniteit of een zwangerschap uit te sluiten. Dit kan eventueel curettage betekenen.

Bij sommige vrouwen kan het vóórkomen dat er geen onttrekkingsbloeding optreedt tijdens de ringvrije periode. Als NuvaRing volgens de aanwijzingen in rubriek 4.2 is gebruikt, is het onwaarschijnlijk dat de vrouw zwanger is. Als NuvaRing echter niet volgens deze aanwijzingen is gebruikt in de periode voorafgaand aan de eerste uitgebleven onttrekkingsbloeding of als er twee keer geen onttrekkingsbloeding optreedt, moet zwangerschap worden uitgesloten voordat het gebruik van de ring wordt voortgezet.

BLOOTSTELLING VAN DE MAN AAN ETHINYLESTRADIOL EN ETONOGESTREL

Er is geen onderzoek verricht naar de mate waarin de mannelijke seksuele partner via absorptie door de penis aan ethinylestradiol en etonogestrel wordt blootgesteld, of naar de mogelijke farmacologische rol hiervan.

GEBROKEN RINGEN

In zeer zeldzame gevallen is gemeld dat NuvaRing tijdens het gebruik brak (zie rubriek 4.5). Vaginaal letsel geassocieerd met het breken van de ring is gemeld. De vrouw wordt geadviseerd de gebroken ring te verwijderen en zo snel mogelijk een nieuwe ring in te brengen. Daarnaast dient zij gedurende de volgende 7 dagen aanvullend een barrièremiddel te gebruiken (bijvoorbeeld mannencondooms). De mogelijkheid van een zwangerschap moet worden overwogen en de vrouw dient contact op te nemen met haar arts.

EXPULSIE

Het is gemeld dat NuvaRing uit de vagina kan raken, bijvoorbeeld als de ring niet juist is ingebracht, tijdens het verwijderen van een tampon, tijdens geslachtsgemeenschap, of in het geval van hevige of chronische obstipatie. Langdurige expulsie kan zwangerschap en/of doorbraakbloedingen tot gevolg hebben. De vrouw dient daarom geadviseerd te worden regelmatig de aanwezigheid van NuvaRing te verifiëren en zodoende de werkzaamheid zeker te stellen (bijvoorbeeld voor en na geslachtsgemeenschap).

Als de ring **korter dan 3 uur** uit de vagina is geweest, is de anticonceptieve werking van de ring niet verminderd. De vrouw dient de ring af te spoelen met koud tot handwarm water (niet heet) en deze zo snel mogelijk opnieuw in te brengen, maar uiterlijk binnen 3 uur.

Als de ring **langer dan 3 uur** uit de vagina is geweest, of wanneer dit vermoed wordt, kan de anticonceptieve werking van de ring verminderd zijn. In dat geval dient de vrouw het overeenkomstige advies, zoals weergegeven in rubriek 4.2 ’Wat te doen als de ring tijdelijk uit de vagina is geweest’, op te volgen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

INTERACTIES MET ANDERE GENEESMIDDELEN

Opmerking: Raadpleeg voor mogelijke interacties de productinformatie van gelijktijdig voorgeschreven geneesmiddelen.

Effecten van andere geneesmiddelen op NuvaRing
Interacties met geneesmiddelen of kruidenmiddelen die microsomale enzymen induceren, kunnen leiden tot verhoogde klaring van geslachtshormonen en dat kan leiden tot doorbraakbloedingen en/of zwangerschap.

Behandelstrategie
Enzyminductie kan al na een paar dagen behandeling optreden. De maximale enzyminductie wordt meestal waargenomen binnen een paar weken. Nadat de behandeling is gestopt kan de enzyminductie ongeveer 4 weken aanhouden.

Kortetermijnbehandeling
Vrouwen die geneesmiddelen of kruidenmiddelen gebruiken die enzymen induceren, moeten tijdelijk naast NuvaRing een barrière- of andere anticonceptiemethode gebruiken. Let op: NuvaRing mag niet gebruikt worden met een diafragma, pessarium of vrouwencondoom. De barrièremethode moet gedurende de gehele periode van gelijktijdig gebruik van deze middelen gebruikt worden en gedurende 28 dagen na de beëindiging ervan. Als de gelijktijdige behandeling langer dan de ringcyclus van 3 weken duurt, moet de volgende ring direct zonder toepassing van de ringvrije periode ingebracht worden.

Langetermijnbehandeling
Bij vrouwen die langdurig behandeld worden met leverenzym-inducerende geneesmiddelen, wordt een andere betrouwbare, niet-hormonale anticonceptiemethode aanbevolen.

De volgende interacties zijn in de literatuur gemeld.

Stoffen die de klaring van gecombineerde hormonale anticonceptiva verhogen
Interacties kunnen optreden met geneesmiddelen of kruidenmiddelen die microsomale enzymen induceren, in het bijzonder de cytochroom P450 enzymen (CYP), wat kan leiden tot een verhoogde klaring en verlaagde plasmaconcentraties van geslachtshormonen. Hierdoor kan de betrouwbaarheid van gecombineerde hormonale anticonceptiva, waaronder NuvaRing, verminderen. Dergelijke middelen zijn onder andere fenytoïne, fenobarbital, primidon, bosentan, carbamazepine, rifampicine, en mogelijk ook oxcarbazepine, topiramaat, felbamaat, griseofulvine, sommige hiv-proteaseremmers (bijvoorbeeld

ritonavir) en niet-nucleoside reverse transcriptaseremmers (bijvoorbeeld efavirenz) en de producten die het kruidenmiddel sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) bevatten.

Stoffen met variabele effecten op de klaring van gecombineerde hormonale anticonceptiva
Wanneer gelijktijdig gegeven met hormonale anticonceptiva, kunnen veel combinaties van hiv-proteaseremmers (bijvoorbeeld nelfinavir) en niet-nucleoside reverse transcriptaseremmers (bijvoorbeeld nevirapine) en/of combinaties met HCV geneesmiddelen (bijvoorbeeld boceprevir, telaprevir), de plasmaconcentraties van progestagenen, waaronder etonogestrel of oestrogeen, verhogen of verlagen. Het netto-effect van deze veranderingen kan in enkele gevallen klinisch relevant zijn.

Stoffen die de klaring van gecombineerde hormonale anticonceptiva verlagen
De klinische relevantie van mogelijke interacties met enzymremmers blijft onbekend.
Gelijktijdig gebruik van sterke (bijvoorbeeld ketoconazol, itraconazol, claritromycine) of matige (bijvoorbeeld fluconazol, diltiazem, erytromycine) CYP3A4-remmers, kunnen de serumconcentraties van oestrogenen of progestagenen, waaronder etonogestrel, verhogen.
Er zijn meldingen geweest van het breken van de ring bij gelijktijdig gebruik van intravaginale middelen, waaronder antimycotica, antibiotica en glijmiddelen (zie rubriek 4.4 ‘Gebroken ringen’). Op grond van farmacokinetische gegevens is het onwaarschijnlijk dat vaginaal toegediende antimycotica en spermiciden de anticonceptieve werking en veiligheid van NuvaRing zullen beïnvloeden.
Hormonale anticonceptiva kunnen het metabolisme van andere geneesmiddelen beïnvloeden. Hierdoor kunnen de concentraties in plasma en weefsel stijgen (bijvoorbeeld ciclosporine) of dalen (bijvoorbeeld lamotrigine).

Farmacodynamische interacties
Tijdens klinische studies waarin patiënten behandeld werden voor infecties door hepatitis-C-virus (HCV) met geneesmiddelen die ombitasvir/paritaprevir/ritonavir en dasabuvir bevatten, met of zonder ribavirine, kwamen verhogingen van transaminase (ALT) van meer dan 5 keer de bovengrens van de normaalwaarde (ULN) significant vaker voor bij vrouwen die ethinylestradiol-bevattende geneesmiddelen gebruikten, zoals gecombineerde hormonale anticonceptiva (CHC's). Bovendien werden ook bij patiënten die behandeld werden met glecaprevir/pibrentasvir of sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir verhoogde ALT-waarden waargenomen bij vrouwen die ethinylestradiol-bevattende geneesmiddelen gebruikten, zoals CHC's (zie rubriek 4.3). Daarom moeten NuvaRing gebruiksters overgaan op een alternatieve anticonceptiemethode (bijvoorbeeld met alleen progestageen anticonceptie of niet-hormonale methoden) voordat de behandeling met deze geneesmiddelencombinatie wordt begonnen. NuvaRing kan opnieuw worden gebruikt 2 weken na het voltooien van de behandeling met deze geneesmiddelencombinatie.

LABORATORIUMBEPALINGEN

Het gebruik van anticonceptieve steroïden kan van invloed zijn op de uitslag van bepaalde laboratoriumbepalingen, waardoor lever-, schildklier-, bijnier- en nierfunctieparameters, serumeiwitten (zoals corticosteroïdbindend globuline en geslachtshormoonbindend globuline), lipiden / lipoproteïnefracties, en parameters van koolhydraatmetabolisme, bloedstolling en fibrinolyse. In het algemeen blijven de veranderingen binnen het normaalbereik.

INTERACTIES MET TAMPONS

Farmacokinetische gegevens laten zien dat het gebruik van tampons geen effect heeft op de systemische opname van de hormonen die door NuvaRing afgegeven worden. In zeldzame gevallen zou NuvaRing uit de vagina kunnen raken terwijl een tampon verwijderd wordt (zie rubriek 4.2 ‘Wat te doen als de ring tijdelijk uit de vagina is geweest’).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vruchtbaarheid,
NuvaRing is geïndiceerd voor het voorkomen van een zwangerschap. Als de vrouw wil stoppen met het gebruik van NuvaRing omdat zij zwanger wenst te worden, wordt haar geadviseerd te wachten tot

zij een natuurlijke menstruatie heeft gehad voordat zij probeert zwanger te worden, omdat dit haar zal helpen om uit te rekenen wanneer haar baby geboren zal worden.

Zwangerschap
NuvaRing is niet geïndiceerd tijdens zwangerschap. Indien gedurende het gebruik van NuvaRing zwangerschap optreedt, moet de ring verwijderd worden.

Uitgebreid epidemiologisch onderzoek heeft aangetoond dat er geen verhoogd risico bestaat op aangeboren afwijkingen bij kinderen van wie de moeders combinatie-OAC's hadden gebruikt in de periode voorafgaande aan de zwangerschap. Evenmin was er sprake van teratogene afwijkingen in gevallen waarin combinatie-OAC's waren gebruikt zonder dat de gebruikster wist dat zij zwanger was.

Een klinische studie bij een klein aantal vrouwen heeft aangetoond dat, ondanks de vaginale route van toediening, de intra-uteriene concentraties van de anticonceptieve steroïden in NuvaRing vergelijkbaar zijn met de niveaus die bij combinatie-OAC gebruiksters gezien worden (zie rubriek 5.2). Er zijn geen gegevens beschikbaar betreffende het verloop van zwangerschappen welke aan NuvaRing zijn blootgesteld.

Er moet rekening gehouden worden met het verhoogde risico op VTE in de periode na de bevalling wanneer het gebruik van NuvaRing hervat wordt (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Borstvoeding
De lactatie kan worden beïnvloed door oestrogenen omdat zij de hoeveelheid moedermelk kunnen verminderen en een effect kunnen hebben op de samenstelling. Daarom wordt het gebruik van NuvaRing in het algemeen niet aangeraden voordat de moeder volledig met borstvoeding is gestopt. Kleine hoeveelheden van de anticonceptieve steroïden en/of hun metabolieten kunnen worden uitgescheiden met de melk, maar er is geen bewijs dat dit een nadelige invloed heeft op de gezondheid van het kind.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Op basis van het farmacodynamisch profiel heeft NuvaRing geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Ongewenste effecten die in het klinische onderzoek het meest frequent (door 5-6% van de vrouwen) zijn gerapporteerd zijn hoofdpijn, vaginale infecties en vaginale afscheiding.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen
Er is een verhoogd risico waargenomen op arteriële en veneuze trombotische en trombo-embolische voorvallen, waaronder myocardinfarct, beroerte, transiënte ischemische aanvallen, veneuze trombose en longembolie bij vrouwen die gecombineerde hormonale anticonceptiva gebruikten. Hier wordt in rubriek 4.4 dieper op ingegaan.

Andere ongewenste effecten zijn gerapporteerd bij vrouwen die gecombineerde hormonale anticonceptiva gebruiken: hier wordt in rubriek 4.4 dieper op ingegaan.

Bijwerkingen die gerapporteerd zijn in klinische studies, observationele studies, of tijdens postmarketing toezicht met NuvaRing zijn vermeld in de onderstaande tabel. De meest aangewezen MedDRA-term om een bepaalde bijwerking te beschrijven is vermeld.

Alle bijwerkingen zijn gerangschikt volgens systeem/orgaanklasse en frequentie; vaak (≥1/100 en <1/10), soms (≥1/1.000 tot <1/100), zelden (≥1/10.000 tot <1/1.000), en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem/ orgaanklassen	**Vaak**	**Soms**	**Zelden**	**Niet bekend[1]**
Infecties en parasitaire aandoeningen	Vaginale infectie	Cervicitis, Cystitis, Urineweginfectie		
Immuunsysteemaandoeningen				Overgevoeligheidsreacties waaronder anafylaxie en verergering van symptomen van erfelijk en verworven angio-oedeem
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Gestimuleerde eetlust		
Psychische stoornissen	Depressie, Verminderd libido	Affectie labiliteit, Veranderde stemming, Stemmingswisselingen		
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn, Migraine	Duizeligheid, Hypo-esthesie		
Oogaandoeningen		Visuele stoornis		
Bloedvataandoeningen		Opvlieger	Veneuze trombo-embolie Arteriële trombo-embolie	
Maag-darmstelsel aandoeningen	Buikpijn, Misselijkheid	Abdominale distensie, Diarree, Braken, Constipatie		
Huid- en onderhuidaandoeningen	Acne	Alopecia, Eczeem, Pruritus, Huiduitslag, Urticaria		Chloasma
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen		Rugpijn, Spierspasmen, Pijn in extremiteit		
Nier- en urinewegaandoeningen		Dysurie, Dringende urinelozing, Pollakisurie		
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Borstgevoeligheid, Genitale pruritus, Dysmenorroe, Pijn in de onderbuik, Vaginale afscheiding	Amenorroe, Gevoelige borsten, Borstvergroting, Borstgezwel, Cervicale poliep, Coïtale bloeding, Dyspareunie, Ectropion van de cervix, Fibrocystische borstziekte, Menorragie, Metrorragie, Bekkenongemak, Premenstrueel syndroom, Baarmoederspasme, Vaginaal brandend gevoel, Vaginale geur, Vaginale pijn,	Galactorroe	Penis aandoeningen bij partner

Systeem/ orgaanklassen	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend[1]
		Vulvovaginaal ongemak, Vulvovaginale droogte		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Vermoeidheid, Prikkelbaarheid, Malaise, Oedeem, Gevoel van vreemd lichaam		Groei van weefsel over de ring
Onderzoeken	Gewichtstoename	Bloeddruk verhoogd		
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	Ongemak ten gevolge van de vaginale ring, Uitgedreven vaginale ring	Complicatie ten gevolge van de vaginale ring		Vaginaal letsel geassocieerd met het breken van de ring

[1] Ongewenste effecten die spontaan gemeld zijn.

Hormoongevoelige tumoren (bijvoorbeeld levertumoren, borstkanker) zijn gerapporteerd in verband met gebruik van gecombineerde hormonale anticonceptiva. Voor meer informatie zie rubriek 4.4.

In zeer zeldzame gevallen is gemeld dat NuvaRing tijdens het gebruik brak (zie rubrieken 4.4 en 4.5).

Interacties
Doorbraakbloedingen en/of zwangerschap kunnen het gevolg zijn van interacties van andere geneesmiddelen (enzyminducerende middelen) met hormonale anticonceptiva (zie rubriek 4.5).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem: **voor België:** Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten. www.fagg.be. Afdeling Vigilantie: Website: www.eenbijwerkingmelden.be, e-mail: adr@fagg-afmps.be.

4.9 Overdosering

Er zijn geen meldingen van ernstige schadelijke gevolgen van een overdosis. Symptomen die in dit geval mogelijk kunnen optreden zijn misselijkheid, braken en, bij jonge meisjes, lichte vaginale bloeding. Er bestaat geen antidotum en verdere behandeling is alleen symptomatisch.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: Overige gynaecologische middelen, intravaginale anticonceptiva, vaginale ring met progestageen en oestrogeen
ATC code: G02BB01

Werkingsmechanisme
NuvaRing bevat etonogestrel en ethinylestradiol. Etonogestrel is een progestageen afgeleid van 19-nortestosteron en bindt met hoge affiniteit aan progesteronreceptoren in de doelorganen. Ethinylestradiol is een oestrogeen dat in veel anticonceptiva gebruikt wordt. Het anticonceptieve effect van NuvaRing is gebaseerd op verschillende eigenschappen, waarvan de belangrijkste de remming van de eisprong is.

Klinische werkzaamheid en veiligheid
Klinische studies zijn wereldwijd (EU, Verenigde Staten en Brazilië) uitgevoerd bij vrouwen tussen de 18 en de 40 jaar. Uit deze studies blijkt dat de anticonceptieve werking van NuvaRing op zijn minst gelijkwaardig is aan die van andere combinatie-OAC's. De volgende tabel toont de Pearl Indices (het aantal zwangerschappen per 100 vrouwjaren gebruik) die gevonden zijn tijdens de klinische studies met NuvaRing.

Analysemethode	**Pearl Index**	**95 % BI**	**Aantal cycli**
ITT (gebruikster + methode falen)	0,96	0,64 – 1,39	37.977
PP (methode falen)	0,64	0,35 – 1,07	28.723

Bij gebruik van de hoger gedoseerde combinatie-OAC's (0,05 mg ethinylestradiol) is het risico op endometrium- en ovariumkanker verminderd. Of dit ook geldt voor de lager gedoseerde anticonceptiva zoals NuvaRing moet nog worden bevestigd.

BLOEDINGSPATROON

Een grote vergelijkende studie met een 150/30 µg levonorgestrel/ethinylestradiol OAC (n = 512 vs. n = 518) waarin het vaginale bloedingspatroon gedurende 13 cycli werd gevolgd, liet voor NuvaRing een lage incidentie van doorbraakbloedingen en spotting zien (2,0%-6,4%). Bovendien bleef bij de meeste vrouwen het optreden van vaginale bloedingen beperkt tot de ringvrije periode (58,8%-72,8%).

EFFECT OP BOTMINERAALDICHTHEID

Het effect van NuvaRing (n = 76) op botmineraaldichtheid werd onderzocht in een vergelijkende studie met een niet-hormonale IUD (intra-uterine contraceptive device; n = 31) gedurende een periode van 2 jaar. Er werden geen nadelige effecten op de botmineraaldichtheid waargenomen.

Pediatrische patiënten
De veiligheid en werkzaamheid van NuvaRing bij adolescenten onder de 18 jaar zijn niet onderzocht

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Etonogestrel

Absorptie
Het door NuvaRing afgegeven etonogestrel wordt snel geabsorbeerd door de vaginale mucosa. De maximale etonogestrel serumconcentratie van ongeveer 1.700 pg/ml wordt ongeveer 1 week na inbrengen bereikt. De serumconcentraties vertonen kleine fluctuaties en nemen langzaam af tot ongeveer 1.600 pg/ml na 1 week, 1.500 pg/ml na 2 weken en 1.400 pg/ml aan het einde van de derde week van gebruik. De absolute biologische beschikbaarheid is ongeveer 100 %, hetgeen hoger is dan na orale toediening. Bij een klein aantal vrouwen werd tijdens gebruik van NuvaRing of een combinatie-OAC met 0,150 mg desogestrel en 0,020 mg ethinylestradiol, de cervicale en intra-uteriene etonogestrel concentratie gemeten. De waargenomen concentraties waren vergelijkbaar.

Distributie
Etonogestrel wordt gebonden aan serumalbumine en geslachtshormoonbindend globuline (SHBG). Het schijnbare verdelingsvolume van etonogestrel is 2,3 l/kg.

Biotransformatie
Etonogestrel wordt gemetaboliseerd via de bekende routes voor steroïdmetabolisme. De schijnbare klaring van etonogestrel uit serum is ongeveer 3,5 l/u. Er is geen directe interactie gevonden met het gelijktijdig toegediende ethinylestradiol.

Eliminatie
De serumconcentratie van etonogestrel neemt in twee fasen af. De terminale eliminatiefase wordt gekarakteriseerd door een halfwaardetijd van ongeveer 29 uur. Etonogestrel en zijn metabolieten worden uitgescheiden met de urine en de feces in een verhouding van 1,7:1. De halfwaardetijd voor de uitscheiding van de metabolieten is ongeveer 6 dagen.

Ethinylestradiol

Absorptie
Het door NuvaRing afgegeven ethinylestradiol wordt snel geabsorbeerd door de vaginale mucosa. De maximale ethinylestradiol serumconcentratie van ongeveer 35 pg/ml wordt ongeveer 3 dagen na inbrengen bereikt en neemt vervolgens langzaam af tot ongeveer 19 pg/ml na 1 week, 18 pg/ml na 2 weken en 18 pg/ml na 3 weken van gebruik. De maandelijkse systemische ethinylestradiol blootstelling ($AUC_{0-\infty}$) met NuvaRing is 10,9 ng.u/ml. De absolute biologische beschikbaarheid is ongeveer 56 %, hetgeen vergelijkbaar is met die na orale toediening van ethinylestradiol. Bij een klein aantal vrouwen werd tijdens gebruik van NuvaRing of een 0,150 mg desogestrel en 0,020 mg ethinylestradiol combinatie-OAC, de cervicale en intra-uteriene ethinylestradiol concentratie gemeten. De waargenomen concentraties waren vergelijkbaar.

Distributie
Een groot deel van ethinylestradiol is aspecifiek gebonden aan serumalbumine. Het schijnbare verdelingsvolume van ethinylestradiol is ongeveer 15 l/kg.

Biotransformatie
Ethinylestradiol wordt voornamelijk gemetaboliseerd door aromatische hydroxylering maar er wordt een grote variëteit aan gehydroxyleerde en gemethyleerde metabolieten gevormd. Deze komen voor als vrije metabolieten of als glucuronide- en sulfaatconjugaten. De schijnbare klaring van ethinylestradiol uit serum is ongeveer 35 l/u.

Eliminatie
De serumconcentratie van ethinylestradiol neemt in 2 fasen af. De terminale eliminatiefase wordt gekarakteriseerd door een grote individuele variatie in halfwaardetijd, resulterend in een halfwaardetijd met een mediaan van ongeveer 34 uur. Er wordt geen onveranderd ethinylestradiol uitgescheiden. De metabolieten van ethinylestradiol worden uitgescheiden met de urine en de feces in

een verhouding van 1,3:1. De halfwaardetijd voor de uitscheiding van metabolieten is ongeveer 1,5 dag.

SPECIALE POPULATIES

Pediatrische patiënten
De farmacokinetiek van NuvaRing is niet onderzocht bij gezonde postmenarchale vrouwelijke adolescenten onder de 18 jaar.

Nierinsufficiëntie
Er zijn geen onderzoeken uitgevoerd naar het effect van nieraandoeningen op de farmacokinetiek van NuvaRing.

Leverinsufficiëntie
Er zijn geen onderzoeken uitgevoerd naar het effect van leveraandoeningen op de farmacokinetiek van NuvaRing. Echter, steroïdhormonen kunnen slecht gemetaboliseerd worden door vrouwen met een verminderde leverfunctie.

Etnische groepen
Er zijn geen formele onderzoeken uitgevoerd om de farmacokinetiek bij etnische groepen te onderzoeken.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Veiligheidsstudies, conventionele toxiciteitstudies, genotoxiciteitstudies, carcinogeniteitstudies en reproductietoxiciteitstudies uitgevoerd met ethinylestradiol en etonogestrel bij dieren laten geen bijzonder risico voor de mens zien dat niet reeds bekend is voor de mens.

Environmental risk assessment (ERA)
Milieurisico-analyses hebben aangetoond dat 17α-ethinylestradiol en etonogestrel een risico voor organismen in het oppervlaktewater kunnen vormen (zie rubriek 6.6).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Ethyleenvinylacetaatcopolymeer (28 % vinylacetaat);
Ethyleenvinylacetaatcopolymeer (9 % vinylacetaat);
Magnesiumstearaat.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

40 maanden

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voorafgaand aan verstrekking:
3 jaar, bewaren in de koelkast (2°C–8°C).

Op het moment van aflevering:

De verstrekker plaatst een afleveringsdatum op de verpakking. Het product mag ingebracht worden tot 4 maanden na de afleveringsdatum, maar in ieder geval voor de houdbaarheidsdatum. De datum die het eerst verstrijkt dient te worden aangehouden.

Na aflevering:
4 maanden, bewaren beneden 30°C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht en vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

NuvaRing
Een sachet met één NuvaRing. Het sachet is gemaakt van aluminiumfolie met een binnenlaag van lage dichtheid polyethyleen en een buitenlaag van polyethyleentereftalaat (PET). Het is hersluitbaar en waterdicht. Het sachet is samen met de bijsluiter verpakt in een kartonnen doosje.

NuvaRing Applicator
Deze wordt apart geleverd of is bijgesloten in de verpakking. De NuvaRing Applicator is niet in alle landen verkrijgbaar. De applicator is een plastic, niet-steriel hulpmiddel gemaakt van een polypropyleenpolymeer en bevat een additief (dat voor minder dan 5 % aanwezig is) om de wrijving te verminderen. Het is bedoeld voor eenmalig (wegwerp) gebruik. Elke applicator is apart verpakt. De applicator heeft een CE-markering die in reliëf op het hulpmiddel is aangebracht.

Het product wordt geleverd als:
- Verpakking met 1 ring
- Verpakking met 1 ring en 1 applicator
- Verpakking met 3 ringen
- Verpakking met 3 ringen en 3 applicators

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

NuvaRing
Zie rubriek 4.2. De verstrekker dient op de verpakking de afleverdatum aan te geven. Het is aan te raden om in het geval dat het een doosje met 3 sachets betreft, deze datum zowel op de verpakking als op de individuele sachets te vermelden. NuvaRing mag niet later dan 4 maanden na de afleverdatum, maar in ieder geval vóór de houdbaarheidsdatum worden ingebracht. De datum die het eerst verstrijkt dient te worden aangehouden. Na verwijdering uit de vagina moet NuvaRing teruggeplaatst worden in het hersluitbaar sachet. NuvaRing dient via het normale huishoudelijk afval afgevoerd te worden op een wijze welke accidenteel contact door anderen vermijdt. Dit geneesmiddel kan een risico vormen voor het milieu (zie rubriek 5.3). NuvaRing mag niet via het toilet worden doorgespoeld. Alle ongebruikte (niet meer houdbare) ringen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

NuvaRing Applicator
De NuvaRing Applicator mag niet worden hergebruikt; hij is bedoeld voor eenmalig gebruik. Als u de applicator per ongeluk laat vallen, spoel hem dan af met koud tot lauw (NIET heet) water. Gooi de applicator direct na gebruik weg met het normale huisafval. Spoel de applicator niet door de wc.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Organon Belgium, Wetstraat 34/Rue de la Loi 34, B-1040 Brussel/Bruxelles/Brüssel,
Tel/Tél: 0080066550123 (+32 2 2418100), dpoc.benelux@organon.com

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE228541

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 22 oktober 2001
Datum van laatste verlenging: 12 juni 2011

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DEZE TEKST

Goedkeuringsdatum: 04/2026

Goedkeuringsdatum FAGG: 05/2026