

KISA ÜRÜN BİLGİLERİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

NUVARING Vajinal Halka
24 saatte 0.120 mg/0.015 mg, vajinal halka

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde: NUVARING 11.7 mg etonogestrel ve 2.7 mg etinilöstradiol içerir.

Halka 3 haftalık bir dönemde, günde ortalama sırasıyla 0.120 mg ve 0.015 mg etonogestrel ve etinilöstradiol salınımı yapar.

Yardımcı maddeler için 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.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

NUVARING kullanmaya nasıl başlamalı

Önceki siklуста hormonal kontraseptif kullanılmadığında:

NUVARING menstrüasyonun ilk gününde yerleştirilmelidir (örn. menstrüel kanamanın ilk gününde). Başlangıç 2.-5. günlerde olabilir, fakat 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, flastersız ya da plasebo tabletli dönemi sonrasındaki gün yerleştirmelidir.

Eğer kadın önceki metodunu sürekli ve doğru olarak kullanıyorsa ve eğer kadının gebe olmadığı kesin ise, döngünün herhangi bir gününde önceki kombine hormonal kontraseptiften geçiş yapılabilir.

Önceki metodun hormonsuz periyodunda önerilen süre kesinlikle aşılmamalıdır.

Progestogen-only yönteminden (minipil, implant veya enjeksiyon) veya bir progestogen-salgılayan intrauterin sisteminden (IUS) geçiş yapmak:

Kadın minipill'den (implanttan veya hormon içeren rahim içi araç çıkarıldığı gün, enjeksiyon yönteminde bir sonraki enjeksiyonun uygulanma tarihinde) herhangi bir günde geçiş yapabilir fakat bu olguların tamamında NUVARING kullanımının ilk 7 gün boyunca ek bir bariyer yöntemi kullanmalıdır.

İlk trimester düşüğü sonrasında:

Kadın derhal başlayabilir. Böyle davrandığı takdirde, ek kontraseptif önlem alma gereği ortadan kalkar. Eğer ani bir geçiş istenmiyorsa, kadın kendilerine bildirilen 'önceki siklusta hormonal kontraseptif kullanmayın' uyarısını dikkate almalıdır. Ara dönemde alternatif bir kontrasepsiyon yöntemi kullanması önerilir.

Doğum ya da ikinci trimester düşüğü sonrasında:

Meme 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 ilişkisi bulunanlarda, NUVARING kullanmaya başlamadan önce hamilelik ekarte edilmeli ya da kadın ilk adet dönemine kadar beklemelidir.

Önerilen rejimden sapmalar

Kadın önerilen rejime aykırı davranırsa, kontraseptif etkinlik ve siklus kontrolü bozulabilir. Bir sapma durumunda kontraseptif etkinlik kaybını önlemek amacıyla şunlar önerilebilir:

- **Halkasız dönemin uzamış olması durumunda ne yapmalı**
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. Hamilelik riski, halkasız dönemin uzunluğu ölçüsünde yüksek olacaktır.
- **Halka geçici olarak vajina dışına çıkmış ise ne yapmalı**
NUVARING 3 haftalık bir kesintisiz dönem boyunca vajina içinde bırakılmalıdır. Eğer halka yanlışlıkla çıkarılmış ise soğuk-ılık (sıcak değil) sıcaklıkta su ile çalkalanarak derhal yeniden yerleştirilmelidir.

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

Eğer NUVARING vajina dışında ise veya vajina dışında olduğundan şüpheleniliyorsa, kullanımın 1. veya 2. haftalarında **3 saati aşan bir sürede** kontraseptif etkinliğinde 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 uzun süre vajina dışında kalması ve halkasız dönemde cinsel ilişkiye girme, gebelik riskini artırır.

Eğer NUVARING vajina dışında ise veya vajina dışında olduğundan şüpheleniliyorsa, 3 haftalık kullanım periyodunun 3. haftasında **3 saati aşan sürede** kontraseptif etkinliğinde azalma olabilir. Kadın halkayı çıkarmalı ve aşağıdaki iki seçenektan birini seçmelidir:

1. Hemen yeni bir halka yerleştiriniz.

Not: Yerleştirilen yeni halka ile sonraki üç haftalık kullanım periyodu başlayacaktır. Kadın önceki siklusundan geri çekilme kanamasına maruz kalmayabilir. Ancak ani kanama ve lekelenme meydana gelebilir.

2. Geri çekilme kanaması gerçekleşmesinden ve önceki halkanın çıkarılmasından veya atılmasından sonra 7 gün geçmeden (7x24 saat) bir yeni halka yerleştiriniz.

Not: Bu seçenek sadece, eğer halka önceki 7 günde devamlı kullanıldıysa seçilmelidir.

- **Halka kullanım süresi aşılmış ise ne yapmalı**

NUVARING **maksimum 4 hafta** süreyle kullanılırsa kontraseptif etkinlik korunmuş olur. Kadın bir hafta süreli halkasız dönemi tamamladıktan sonra yeni bir halka yerleştirmelidir. NUVARING yerinde **4 haftadan uzun** bir süre bırakıldığında, kontraseptif etkinlik azalabilir ve yeni bir NUVARING halkası yerleştirilmeden önce hamilelik ekarte edilmelidir.

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

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 kısaltıldıkça, kadının bir sonraki halka kullanımında çekilme kanaması olmaması ve ani kanama ya da lekelenme yaşaması riski artış göstermektedir.

Uygulama şekli:

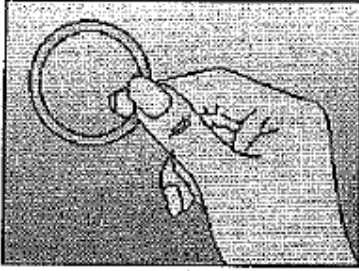
NUVARING nasıl kullanılır

NUVARING vajinaya kadının kendisi tarafından yerleştirilebilir. Hekim, kadına NUVARING'in nasıl yerleştirileceği ve çıkartılacağı konusunda önerilerde bulunmalıdır. Yerleştirme sırasında kadın, örn. bir bacağına kaldırma, çömelme ya da uzanma gibi kendisi için en uygun pozisyonu seçecektir. NUVARING iki yandan

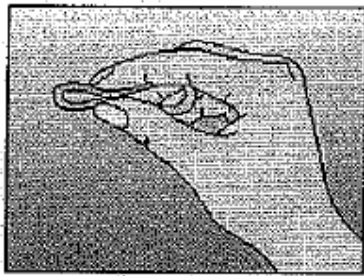
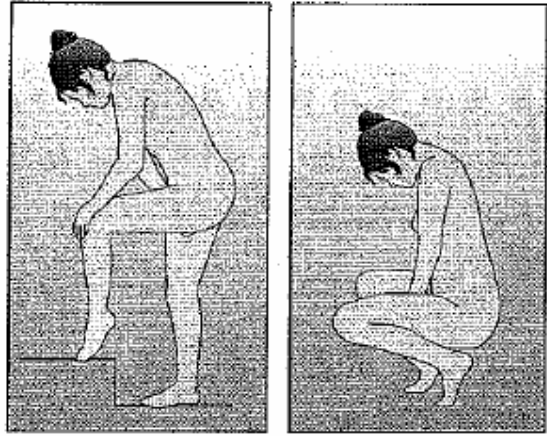
sıkıştırılmalı ve rahat hissedilene kadar vajina içine sokulmalıdır. NUVARING'in vajina içindeki kesin konumu halkanın kontraseptif etkisi açısından kritik değildir (bkz. Şekil 1-4).

NUVARING bir kez yerleştirildikten sonra (bkz. 'NUVARING kullanmaya nasıl başlamalı') 3 hafta boyunca sürekli olarak vajina içinde bırakılır. NUVARING'in varlığını düzenli teyit etmek alışkanlık haline getirilmelidir. NUVARING yanlışlıkla dışarı alındığında, 'Eğer halka vajinadan kısmen çıkar ise ne yapılır' Bölüm 4.2'de (daha fazla bilgi için, bkz Bölüm 4.4 'Çıkarma') verilen talimatlar izlenmelidir.

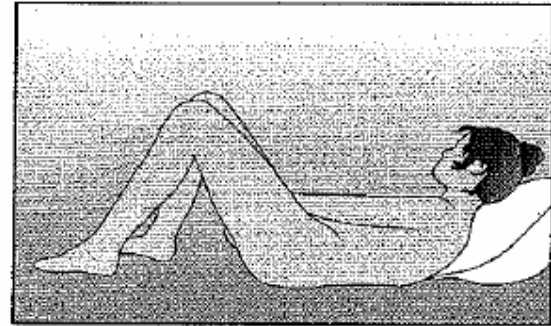
NUVARING, yerleştirme sonrasında 3 hafta kullanıldıktan sonra yine haftanın aynı günü çıkartılmalıdır. Yeni halka, bir haftalık halkasız dönem sonrası yerleştirilir (örn. NUVARING Çarşamba günü saat 22:00 dolayında yerleştirilmiş ise 3 hafta sonra yine Çarşamba günü saat 22:00 dolayında çıkartılacaktır. 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.



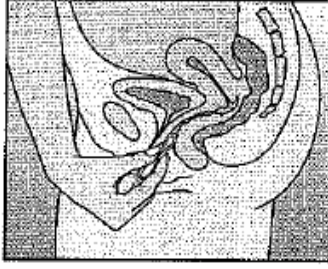
Şekil 1
NUVARING'i poşetinden çıkartın.



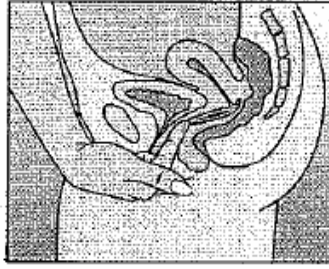
Şekil 2
Halkayı iki yandan sıkıştırın.



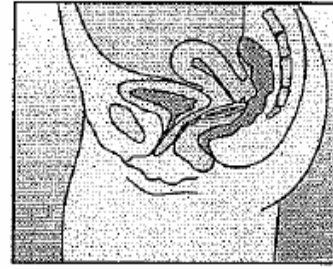
Şekil 3
Halkayı yerleştirmek için rahat bir konum seçin.



Şekil 4A

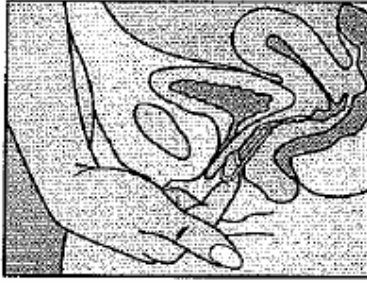


Şekil 4B



Şekil 4C

Halkayı tek eliniz ile vajina içine sokunuz (Şekil 4A), gerekliyse labiumlar kolaylık için yana açılabilir. Halkayı rahat bir konumda 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 fertil dönemdeki kadınlar için tasarlanmıştır. NUVARING'in güvenliliği ve etkinliği 18-40 yaş arası kadınlarda belirlenmiştir.

Puberte sonrası ergenler için de etkinlik ve güvenliliğin aynı olması beklenir. NUVARING kullanımı menarş öncesi endike değildir.

Böbrek/Karaciğer yetmezliği: Böbrek/Karaciğer yetmezliği olan hastalar ile ilgili herhangi bir çalışma yoktur.

4.3 Kontrendikasyonlar

NUVARING aşağıda belirtilen koşulların herhangi birinin varlığında kullanılmamalıdır. NUVARING kullanımı sırasında bu koşulların herhangi biri ilk kez ortaya çıktığında halka derhal çıkartılmalıdır.

- Pulmoner emboli ile ilişkili ya da ilişkisiz venöz trombozun varlığı ya da öyküsü,
- Tromboz öncüsü olaylar (örn. angina pectoris veya geçici iskemik atak) veya arteriyel trombozun (serebrovasküler olay, miyokart infarktüsü) varlığı ya da öyküsü,
- Aktive protein C (APC) direnci, antitrombin III eksikliği, protein C eksikliği, protein S eksikliği, hiperhomosisteinemi ve antifosfolipid antikorları (antikardiolipin antikorları, lupus antikoagulan) gibi kalıtsal hastalıklarla ilişkili ya da ilişkisiz, arteriyel veya venöz tromboz için bilinen predispozisyon,
- Fokal nörolojik semptomların eşlik ettiği migren öyküsü,
- Vasküler tutulumun eşlik ettiği diabetes mellitus,

- Venöz ya da arteriyel tromboza ilişkin ciddi ya da çoklu risk faktörü ya da faktörlerinin varlığı da bir kontrendikasyon oluşturabilir.(‘Özel kullanım uyarıları ve özel önlemleri’ başlığı altına bakınız),
- Pankreatit veya ciddi hipertrigliseridemi ile birlikte pankreatit öyküsü,
- Karaciğer fonksiyonu ile ilgili değerlerin normale dönmediği ciddi karaciğer hastalığı varlığı veya öyküsü,
- Karaciğer tümörlerinin (selim ya da habis) varlığı ya da öyküsü,
- Bilinen veya kuşkulanan, seks-steroidlerinin etkili olduğu genital organların veya memelerin habis durumlar,
- Tanısı konmamış vajinal kanama,
- Bilinen veya kuşkulanan hamilelik,
- NUVARING aktif bileşenlerine ya da herhangi bir yardımcı maddeye aşırı duyarlılık.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Uyarılar:

Aşağıda belirtilen durumlar ya da risk faktörlerinden herhangi birinin varlığında, NUVARING kullanımının yararları her bir kadındaki olası risklere karşı tartılmalı ve kullanıma başlama kararı alması öncesinde kendisi ile tartışılmalıdır. Bu durumlar ya da risk faktörlerinin herhangi birinde ağırlaşma, şiddetlenme ya da ilk kez ortaya çıkma söz konusu olduğunda kadın derhal hekimi ile temasa geçmelidir. Hekim daha sonra kullanıma devam konusunda karar verecektir. Aşağıda sunulan verilerin tümü kombine oral kontraseptifleri (KOK) ile elde edilen epidemiyolojik verilere dayanmaktadır. Hormonların vajinal uygulama yolu üzerine herhangi bir epidemiyolojik veri bulunmamakla birlikte uyarıların NUVARING kullanımına da uygulanabilir olduğu düşünülmektedir.

1. *Dolaşım bozuklukları*

- Epidemiyolojik çalışmalar kombine oral kontraseptif (KOK) kullanımı ile miyokart infarktüsü, felç, derin venöz trombozu ve akciğer embolisi gibi artan arteriyel ve venöz trombotik ve tromboembolik rahatsızlıklar riski arasında bir bağlantı kurmuştur. Bunlar nadiren gerçekleşir.
- Herhangi bir kombine oral kontraseptifin kullanımı, hiç kullanmayanlarla kıyaslandığında artan venöz tromboembolizm (VTE) riski taşır. VTE’nin artan riski, kombine oral kontraseptif kullanan bir kadının ilk yılı süresince yüksektir. Bu artmış risk, gebelikle ilişkili 10.000 gebenin 6’sında görülen VTE’nin riskinden azdır. VTE olguların %1-2’sinde fataldir. Diğer kombine hormonal kontraseptifler ile risk kıyaslandığında NUVARING’in nasıl bir etkisi olduğu bilinmemektedir.
- KOK kullanıcılarında hepatik, mezenterik, renal, serebral ya da retinal venler ve arterler gibi diğer kan damarlarında son derece seyrek olarak tromboz bildirilmiştir. Bu oluşumların KOK kullanımı ile ilişkisi konusunda bir fikir birliği bulunmamaktadır.

- Venöz ve arteriyel trombozun semptomları: mutad olmayan tek taraflı bacak ağrısı ve/veya şişkinliği; sol kola yayılan ya da yayılmayan ani ve şiddetli göğüs ağrısı; ani soluk kesilmesi; ani öksürük başlangıcı; herhangi bir olağandışı, şiddetli, uzun süreli baş ağrısı; ani kısmi ya da tam görme kaybı, diplopi, konuşma bozukluğu ya da afazi; vertigo; fokal nöbet gösteren ya da göstermeyen çöküntü hali; vücudun bir yanını ya da bir bölümünü aniden etkileyen halsizlik ya da çok belirgin uyuşukluk; motor bozuklukları; 'akut' abdomen.
- Venöz tromboembolizm (VTE) riski artış nedenleri:
 - ileri yaş,
 - pozitif bir aile öyküsü (örn. görece erken yaşta bir kardeş veya ebeveynde venöz tromboembolizm). Kalıtsal bir yatkınlıktan kuşku edilen durumlarda kadın, herhangi bir hormonal kontraseptif kullanımına başlamadan önce bir hekime başvurmalıdır,
 - uzun süreli hareketsizlik, ciddi bir cerrahi girişim, bacaklarda herhangi bir cerrahi ya da ciddi bir travma. Bu gibi durumlarda kullanımın kesilmesi (elektif cerrahi durumunda en az dört hafta öncesinden) ve yeniden tam hareketlilik kazanılmasını izleyen en az iki hafta sonrasına kadar yeniden başlanmamalıdır,
 - obezite (vücut kütle endeksi $>30\text{kg/m}^2$),
 - olası süperfisyal tromboflebit ve variköz venler.

Venöz trombozun etiolojisinde bu durumların muhtemel rolü hakkında fikir birliği bulunmamaktadır.
- Arteriyel tromboembolik komplikasyonların risk artış nedenleri:
 - ileri yaş;
 - sigara (özellikle 35 yaş üzeri kadınlarda yoğun sigara tüketimi ve artan yaş ile risk daha da artış gösterir);
 - dislipoproteinemi;
 - obezite (vücut kitle endeksi $>30\text{kg/m}^2$);
 - hipertansiyon;
 - migren;
 - kalp kapağı hastalığı;
 - atriyal fibrilasyon;
 - pozitif bir aile öyküsü (örn. görece erken yaşta bir kardeş veya ebeveynde venöz tromboembolizm). Kalıtsal bir yatkınlıktan kuşku edilen durumlarda kadın herhangi bir hormonal kontraseptif kullanımına başlamadan önce bir hekime başvurmalıdır.
- Venöz veya arteriyel trombozun kalıtsal ya da edinilmiş yatkınlık göstergeleri olabilecek biyokimyasal faktörler, aktive protein C (APC) direnci, hiperhomosisteinemi, antitrombin-III eksikliği, protein C eksikliği, protein S eksikliği ve antifosfolipid antikorlarıdır (antikardiolipin antikorları, lupus antikoagülan).
- Advers dolaşım bozuklukları ile ilişkili diğer tıbbi şartların içine diabetes mellitus, sistemik lupus eritematozus, hemolitik üremi sendromu, kronik inflamatuvar bağırsak hastalığı (örn. Crohn hastalığı ya da ülseratif kolit) ve orak hücre hastalığı girmektedir.

- Puerperiumda artmış tromboembolizm riski düşünölmelidir ('Hamilelik ve Emzirme'deki oluşumu için bkz. Bölüm 4.6).
- Hormonal kontraseptif kullanımı sırasında migrenin sıklığı veya şiddetinde bir artış (bir serebrovasküler olayın habercisi olabilir) hormonal oral kontraseptif kullanımının aniden kesilmesini gerektirebilir.
- Doktor, risk/fayda ilişkisini değerlendirirken, bu durumun yeterli tedavisinin tromboz ile ilişkili riski azaltabileceğini ve hamilelik ile ilişkili riskin hormonal kontraseptif kullanımı ile ilişkili olandan daha yüksek olduğunu göz önünde bulundurmalıdır.

2. *Tümörler*

Servikal kanserin en önemli risk faktörü persistan human papilloma virus (HPV) enfeksiyonudur. Epidemiyolojik çalışmalar, uzun süre KOK kullanılmasının bu risk artışına katkıda bulunduğunu göstermiştir ama; söz konusu bulgunun; servikal taramaların daha sık yapılması ve bariyer kontraseptif kullanımı dahil cinsel davranış farklılıkları gibi, sonuç üzerinde etkili olabilecek diğer faktörlere ne derece bağlı olduğu veya arada bir nedensellik ilişkisi olup olmadığı konusundaki belirsizlik, devam etmektedir. Bu etkinin NUVARING ile nasıl ilişkili olduğu bilinmemektedir.

- 54 epidemiyolojik çalışmanın bir meta-analizi, halen KOK kullanmakta olan kadınlarda meme kanseri tanısı görece riskin (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 NUVARING kullanmış olan kadınlarda konulan meme kanseri tanısı, hiç NUVARING 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 olgularda, KOK kullanıcılarında, selim karaciğer tümörleri ve daha seyrek olarak habis karaciğer tümörleri bildirilmiştir. İzole olgularda 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 oluşması durumunda, ayırıcı tanıda karaciğer tümörü düşünölmelidir.

3. *Diğer durumlar*

- Hipertrigseridemisi 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 seyrek. Hormonal kontraseptif kullanımı ve klinik hipertansiyon arasında kesin bir ilişki

kanıtlanmış değildir. Bununla birlikte, NUVARING kullanımını sırasında sürekli ve klinik olarak anlamlı bir hipertansiyon gelişirse, hekimin halka kullanımını askıya alması 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: sarılık ve/veya kolestaza bağlı sarılık, safra taşı oluşumu, porfiri, sistemik lupus eritematozus, hemolitik üremik sendrom, Sydenham koresi, herpes gestationis, otosklerozla ilişkili işitme kaybı, anjiyoödem (kalıtsal).
- 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 gerektirebilir.
- 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 ilişkin bir kötüleşme bildirilmiştir.
- Özellikle chloasma gravidarum öyküsü bulunan kadınlarda nadir olarak chloasma oluşabilir. Chloasma'ya eğilimli kadınlarda NUVARING kullanımını sırasında güneş ya da ultraviyole ışınlarına maruz kalmaktan kaçınılmalıdır.
- 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 kullanımını sırasında kadınlar, çok seyrek olarak vajinit yaşayabilirler. Ne NUVARING etkinliğinin vajinit tedavisinden etkilendiği ve ne de NUVARING kullanımının vajinit tedavisini etkilediğine ilişkin bir kanıt bulunmamaktadır (bakınız Bölüm 4.5.1 'Etkileşimler').
- Halkanın vaginal dokuya, bir doktor ya da hemşire tarafından çıkarılmasını zorunlu kılacak derecede yapıştığı, çok seyrek bildirilmiştir.

Tıbbi muayene/Konsültasyon:

NUVARING ilk başta ve yeniden yerleştirilmeden önce eksiksiz bir tıbbi öykü (ailenin tıbbi öyküsü dahil) alınmalı ve gebelik ekarte edilmelidir. Kontrendikasyonlar (Bölüm 4.3) ve uyarılar (Bölüm 4.4) kılavuzluğunda kan basıncı ve fiziki muayene alınmalıdır. Kadına, kullanma talimatının dikkatlice okunması ve verilen talimatların izlenmesi önerilmelidir. Bu kontrollerin sıklığı ve yapısı belirlenirken, yerleşik klinik uygulamalar esas alınmalı ve her bir kadına göre özel olarak uyarlanmalıdır. Kadınlara NUVARING'in HIV enfeksiyonlarına (AIDS) ve cinsel yoldan geçen diğer hastalıklara karşı koruma sağlamadığı belirtilmelidir.

Azalmış etkinlik:

Uyumsuzluk (non-kompliyans) (Bölüm 4.2) ya da eşzamanlı ilaç uygulamaları (Bölüm 4.5) NUVARING' in etkinliğini azaltabilir.

Azalmış siklus kontrolü:

NUVARING kullanımı sırasında düzensiz kanamalar (lekelenme ya da ani kanamalar) oluşabilir. Kanama düzensizliklerinin, daha önce NUVARING önerilen rejim uyarınca kullanılırken gerçekleşen düzenli sikluslar sonrasında oluşması durumunda, hormon dışı nedenler düşünülmeli ve malignite ya da hamileliğini ekarte etmek 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' in ilgili talimatlara göre kullanılmamış ya da iki çekilme kanamasının atlandığının fark edilmesi durumunda, NUVARING kullanmayı sürdürmeden önce hamilelik ekarte edilmelidir.

Erkeklerin etinilöstradiol ve etonogestrel maruziyeti:

Cinsel partner olan erkeklerin, etinilöstradiol ve etonogestrel'in penis vasıtasıyla emilmesi yoluyla maruz kaldıkları etkinin kapsamı ve muhtemel farmakolojik rolü henüz incelenmiş bir konu değildir.

Kopan halkalar:

Çok nadir durumlarda kullanımı sırasında NUVARING'in koptuğu bildirilmiştir (bakınız Bölüm 4.5 'Etkileşimler'). NUVARING'in çekirdek bölümü katı olduğundan, içeriği bozulmayacak ve hormonların salınımı önemli ölçüde etkilenmeyecektir. Halka kopacak olursa, olasılıkla dışarıya atılır. NUVARING koparsa, kadın bunu çıkarmalı ve yerine yeni bir halka yerleştirmelidir

Çıkma:

NUVARING, eğer halka doğru yerleştirilmediyse, bir tampon çıkarılırken, cinsel ilişki esnasında veya şiddetli veya kronik kabızlıkta çıktığı bildirilmiştir. Bu yüzden NUVARING'in varlığını düzenli olarak kontrol edilmesi kadın için iyi bir alışkanlıktır.

Eğer NUVARING kazara çıktıysa, kadın Bölüm 4.2 ‘Halka geçici olarak vajina dışına çıkmış ise ne yapılmalı’ kısmında verilen talimatları izlemelidir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Etkileşimler:

Hormonal kontraseptifler ve diğer ilaçlar arasındaki etkileşim ani kanamalara ve/veya yetersiz kontrasepsiyona yol açabilir. Literatürde aşağıdaki etkileşimler bildirilmiştir.

Hepatik metabolizma: seks hormonlarının klirensinde artışa sebep olan mikrozomal enzimleri indükleyen ilaçlarla (örn. fenitoin, fenobarbital, pirimidon, karbamazepin, rifampisin ve muhtemelen de okskarbazepin, topiramet, felbamet, ritonavir, griseofulvin ve St. John’s wort içeren ürünler) etkileşimler ortaya çıkabilir.

Bu ilaçları kullanan kadınların NUVARING’e ilaveten geçici olarak ek bir bariyer metodunu kullanmaları veya başka bir kontrasepsiyon metodunu seçmeleri önerilir. Mikrozomal enzim indükleyici ilaçlarla bariyer metodu eş zamanlı ilaç uygulamaları sırasında ve ilacın kesilmesini izleyen 28 gün boyunca kullanılmalıdır.

Eş zamanlı ilaç uygulamasının 3 haftalık bir halka siklusunu aşması durumunda, olağan halkasız dönem atlanarak derhal bir sonraki halka yerleştirilmelidir.

Kontraseptif yetersizlikler ayrıca penisilinler ve tetrasiklinler gibi antibiyotikler ile birlikte bildirilmiştir. Bu etkinin mekanizması açıklığa kavuşturulmamıştır. Bir farmakokinetik etkileşim çalışmasında, NUVARING kullanımı süresince 10 gün boyunca amoksisilin (875 mg, günde 2 kere) veya doksisisiklinin (birinci günde 200 mg, takip eden günlerde günde 100 mg) oral olarak alınması, etinilöstradiol (EÖ) ve etonogestrelin farmakokinetiklerini anlamlı olarak etkilememiştir. Antibiyotiklerle (amoksisilin ve doksisisiklin haricinde) tedavi olan kadınlar, verilen ara sonrası 7 güne kadar bariyer yöntemi kullanmalıdırlar. Eş zamanlı ilaç uygulamasının 3 haftalık bir halka siklusunu aşması durumunda, olağan halkasız dönem atlanarak derhal bir sonraki halka yerleştirilmelidir.

Farmakokinetik verileri esas aldığımızda, vajinal yoldan uygulanan antimikotikler ve spermidlerin NUVARING’in kontraseptif etkinliği ve güvenilirliği etkileme olasılığı bulunmamaktadır. Halkanın bağlanmama şansı, eş zamanlı antimikotik ovüller kullanılırken kısmen artabilir (bakınız Bölüm 4.4 ‘Kopan Halkalar’).

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

Potansiyel etkileşimlerin tanımlanması amacıyla eş zamanlı ilaç uygulamalarının reçetesindeki bilgilere başvurulmalıdır.

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 fibrinolitik parametreleri dahil belirli laboratuvar sonuçlarını etkileyebilmektedir. Değişimler genellikle normal laboratuvar aralıkları içinde kalmaktadır.

Tamponlarla etkileşim:

Farmakokinetik veriler gösteriyor ki, tamponların kullanımının, NUVARING tarafından salınan hormonların sistemik emilimi üzerinde hiçbir etkisi yoktur. Nadir durumlarda NUVARING tampon çıkarılırken çıkarılabilir (bakınız öneri için 'Halka geçici olarak vajina dışına çıkmış ise ne yapmalı').

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon: Pediyatrik popülasyon ve özel popülasyonlarla ilgili herhangi bir etkileşim çalışması yoktur.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi X'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

NUVARING gebelik döneminde uygulandığı takdirde ciddi doğum kusurlarına yol açmaktadır/yol açtığından şüphelenilmektedir.

Gebelik dönemi

NUVARING hamilelik sırasında endike değildir. 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. Bunun tüm KOK'lar için geçerlilik taşıması yüksek olasılık olmakla birlikte NUVARING için de söz konusu olup olmadığı açık değildir.

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

Laktasyon dönemi

Emzirme, meme sütünün miktarını azaltabilen ve bileşimini değiştirebilen östrojenlerden etkilenebilmektedir. Bu nedenle, çocuk süttten 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 yeteneđi/Fertilite

Bu tıbbi ürünün endikasyonu kontrasepsiyon olduğu için bu başlık geçerli değildir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Farmakodinamik profilin temelinde, NUVARING'in araç ve makine kullanımı üzerinde herhangi beklenen bir etkisi yoktur.

4.8. İstenmeyen etkiler

Hormonal kontraseptiflerin kullanılmasına eşlik eden en ciddi istenmeyen etkilerin listesi, Uyarılar bölümde verilmektedir.

NUVARING kullanıcılarında bildirilmiş olan advers ilaç reaksiyonlarının listesi, aşğıdaki Tablo'da verilmektedir. Listede, belirli advers olayların tanımlanması amacıyla en uygun MedDRA terimi (versiyon 11.0) kullanılmıştır.

Sistem Organ Sınıfı	Yaygın ≥1/100 ila<1/10	Yaygın olmayan ≥ 1/1000 ila< 1/100	Pazarlama Sonrası ¹
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	Vajinal enfeksiyon	Servisit, Sistit, Üriner sistem enfeksiyonu	
İmmün sistem hastalıkları			Hipersensitivite
Metabolizma ve beslenme hastalıkları		Artan iştah	
Psikiyatrik hastalıklar	Depresyon, Azalan libido	Ruh hali deđişimi	
Sinir sistemi hastalıkları	Baş ağrısı, Migren	Baş dönmesi, Hipoestezi	
Göz hastalıkları		Görme bozukluğu	
Vasküler hastalıklar		Sıcak basması	
Gastrointestinal hastalıklar	Karın ağrısı, Mide bulantısı	Abdominal distansiyon, Diyare, Kusma, Konstipasyon	
Deri ve subkutanöz doku hastalıkları	Akne	Saç dökülmesi, Egzama, Kaşıntı, Döküntü	Ürtiker
Kas-iskelet ve bağ doku hastalıkları		Sırt ağrısı, Kas spazmları, Ekstremitelerde ağrı	
Renal ve üriner hastalıklar		Disüri, Miktürasyonda sıkışma hissi, Pollaküri	

Üreme sistemi ve meme hastalıkları	Memede hassasiyet, Genital kaşıntı, Dismenore, Pelvik ağrı, Vajinal akıntı	Amenore, Meme ağrısı, Meme büyümesi, Meme kütlesi, Servikal polip, Koital kanama, Disparanü, Serviksintropiyonu, Fibrokistik meme hastalığı, Menoraji, Metroraji, Pelvik ağrısı, Premenstrüel sendrom, Uterin spazm, Vajinal yanma hissi, Vajinal koku, Vajinal ağrı, Vulvovajinal ağrı, Vulvovajinal kuruluk	Penis rahatsızlıkları ²
Genel hastalıklar ve uygulama alanı koşulları		Yorgunluk, İrritabilite, Halsizlik, Ödem, yabancı cisim hissetme	
Araştırmalar	Kilo kaybı	Kan basıncı artışı	
Yaralanma, Zehirlenme ve Prosedürel komplikasyonlar	Tıbbi preparat rahatsızlığı, Vajinal kontraseptif preparat çıkması	Kontraseptif preparat komplikasyonları, Gereç kırılması	

1) Advers olayların listelenmesi spontan raporlamaya dayanır. Tam sıklığı tanımlamak mümkün değildir.

2) 'Penis rahatsızlıkları' penis üzerindeki lokal reaksiyonları kapsar.

Kombine oral kontraseptif kullanan kadınlarda, Bölüm 4.4. "Özel uyarılar ve özel kullanım önlemleri"nde daha ayrıntılı olarak anlatılan, çok sayıda istenmeyen etkiler bildirilmiştir. Bunlardan bazıları:

Venöz tromboembolik hastalıklar,
Arteriyel tromboembolik hastalıklar,
Hipertansiyon,
Hormona-bağımlı tümörler (örneğin karaciğer tümörleri, meme kanseri),
Kloazma.

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Hormonal kontraseptiflerin doz aşımının bildirilen herhangi bir ciddi olumsuz etkisi yoktur. Bu olguda oluşabilecek semptomlar şunlardır: mide bulantısı, kusma ve genç kadınlarda hafif vajinal kanama. Antidotu yoktur ve tedavi semptomatik olmak durumundadır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Progestojen ve östrojenli vajinal halka, ATC kodu: G02BB01

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

Etkinlik:

Klinik çalışmalar dünya çapında 18 ve 40 yaş arası kadınlarda yürütülmüştür. Bu çalışmalarda NUVARING'in tüm Pearl İndeks değerleri, ITT ve PP analizleri için sırasıyla 0.96 (%95 CI: 0.64-1.39) ve 0.64 (%95 CI: 0.35-1.07).

Bu değerler, 0.150 / 0.030 mg levonogestrel/etinilöstradiol (LNG/EE) KOK ve 3 / 0.030 mg drospirenon/etinilöstradiol (DRSP/EE) KOK'un karşılaştırıldığı çalışmalardaki Pearl İndekslerde elde edilenler ile aynıydı.

Oral olarak uygulanan kombine kontraseptifler, gebeliği önlemenin yanında, olumsuz özellikleri ile birlikte (bkz. Uyarılar, İstenmeyen Etkiler) doğum kontrolü yöntemi kararında yararlı olabilecek çeşitli olumlu özelliklere sahiptir. Siklus daha düzenlidir ve menstrüasyon sıklıkla daha az ağrılı ve kanama daha hafiftir. Kanamanın azlığı demir yetersizliği oluşumunda azalmaya neden olabilir. Bundan ayrı olarak, endometriyum ve over kanseri riskinin azaldığı kanıtlanmıştır. Daha yüksek doz KOK (0.5 mg EE) kullanımında, over kistleri, pelvik inflamatuvar hastalık, selim meme hastalığı, ektopik gebelik insidansının azaldığı gösterilmiştir. Bu faydaların daha düşük dozdaki hormonal kontraseptiflere de uygulanabilirliği konusunda teyit gereklidir.

Kanama paterni:

NUVARING'in kanama karakteristikleri, bir yıl boyunca 1000'den fazla kadında 0.150 / 0.030 mg LNG/EE KOK ile karşılaştırılmıştır. Bu çalışmanın sonuçları, NUVARING kullanıcılarında ara lekelenme ve kanama insidansının, KOK kullanıcılarıyla kıyaslandığında daha düşük olduğunu göstermiştir. Dahası, yalnızca hormonsuz döneme has olarak görülen kanama insidansı, NUVARING kullanıcılarında anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur.

Kemik mineral yoğunluğu üzerine etkileri:

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

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Etonogestrel:

Emilim:

NUVARING' den salınan etonogestrel vajinal mukozada 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 yavaş yavaş 3 hafta sonunda yaklaşık 1400 pg/ml' ye 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 etinilöstradiol içeren bir oral kontraseptif veya NUVARING kullanan az sayıda kadında ölçülmüştür. Gözlenen seviyeler benzerdir.

Dağılım:

Etonogestrel, serum albumine 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 etinilöstradiol 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.

Etinilöstradiol:

Emilim:

NUVARING tarafından salınan etinilöstradiol, vajinal mukoza tarafından hızla absorbe edilmektedir. Maksimum serum konsantrasyonları yerleştirmeden 3 hafta sonra 35 pg/ml dolayında elde edilir ve 3 hafta sonra 18 pg/ml'ye geriler. Mutlak biyoyararlanım etinilöstradiolün oral uygulamasına benzer olarak yaklaşık %56' dır. Servikal ve intrauterin etinilöstradiol seviyeleri 0.150 mg desogestrel ve 0.020 mg etinilöstradiol içeren bir oral kontraseptif veya NUVARING kullanan az sayıda kadında ölçülmüştür. Gözlenen seviyeler benzerdir.

Dağılım:

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

Biyotransformasyon:

Etinilöstradiol 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:

Etinilöstradiol 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 etinilöstradiol atılmamakta; etinilöstradiol metabolitleri üriner ve safradan 1.3:1 oranında atılmaktadır. Metabolit atılımı yarılanma ömrü 1.5 gün dolayındadır.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Etonogestrel ve etinilöstradiol ile klinik olmayan veriler klasik çalışmalar temelinde, güvenlilik, tekrarlanan doz toksisitesi, genotoksisite, karsinojenik potansiyel ve üreme toksisitesi açısından, insanlar için her zaman bilinenlerin dışında herhangi bir tehlike ortaya koymamaktadır. Ancak, seks steroidlerinin bazı hormon bağımlısı doku ve tümörlerin büyümesini arttırdığı unutulmamalıdır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

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

6.2. Geçimsizlikler

Uygun değildir.

6.3. Raf ömrü

40 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

Hastaya satış öncesi 36 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.

Orijinal ambalajında saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Bir adet NUVARING içeren saşe. Saşe, iç kısmı düşük yoğunlukta polietilen ve dış kısmı polyester kaplı alüminyumdan yapılmıştır. Açılıp kapanabilir ve su geçirmezdir. Saşe, baskılı karton kutuya kullanma talimatı ile birlikte konmuştur. Her kutu 1 veya 3 halka içerir.

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

Bkn. Bölüm 4.2: 'Pozoloji ve kullanım şekli'. Üretici kutu üzerinde, dağıtımın tarihini belirtmelidir. 3 halkanın sunumunda, tarihin saşe yerine sert kartonun üzerine koyulması önerilir. NUVARING ilk geliş sırasına göre, son kullanma tarihinden veya dağıtım tarihinden itibaren 4 ayı geçmeden yerleştirilmelidir.

Çıkarıldıktan sonra NUVARING ağzı yeniden kapatılabilen poşet içinde saklanmalıdır ve normal ev atıkları ile birlikte diğerlerinin yanlışlıkla temasını önleyecek şekilde atılmalıdır. NUVARING klozet içine sifon çekilmesi yoluyla atılmamalıdır.

7. RUHSAT SAHİBİ

Merck Sharp Dohme İlaçları Ltd. Şti.
Esentepe - İSTANBUL
Tel : 0212 336 10 00
Faks : 0212 215 27 33

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

117/33

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 02.03.2005
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ