

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

НоваРинг, 0,120 мг/0,015 мг в сутки, вагинальное кольцо.

**2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ****2.1 Качественный состав**

Этоногестрел и этинилэстрадиол.

2.2 Количественный состав

Одно кольцо содержит

активное вещество: 11,7 мг этоногестрела и 2,7 мг этинилэстрадиола.

Полный список вспомогательных веществ см. в пункте 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Кольцо вагинальное 0,120 мг этоногестрела /0,015 мг этинилэстрадиола в сутки.

НоваРинг – гибкое, прозрачное, бесцветное или почти бесцветное кольцо без больших видимых повреждений с прозрачной или почти прозрачной областью в месте соединения.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1 Показания к применению**

Контрацепция.

НоваРинг показан к применению женщинам фертильного возраста. Безопасность и эффективность изучены у женщин в возрасте от 18 до 40 лет.

При решении о назначении препарата НоваРинг следует учитывать имеющиеся факторы риска у каждой отдельной женщины, особенно факторы риска венозного тромбоза (ВТЭ), а также сравнение риска ВТЭ при применении препарата НоваРинг с другими комбинированными гормональными контрацептивами (КГК) (см. разделы 4.3 и 4.4).

4.2 Режим дозирования и способ применения**Режим дозирования**

Для достижения эффективного контрацептивного действия препарат НоваРинг необходимо использовать, как указано в подразделах «Как использовать НоваРинг» и «Как начать использование НоваРинг».

Особые группы пациентов

Дети.

Безопасность и эффективность применения препарата НоваРинг у подростков в возрасте до 18 лет не изучались.

Способ применения**КАК ИСПОЛЬЗОВАТЬ НОВАРИНГ**

Женщина может самостоятельно ввести НоваРинг во влагалище. Врачу следует проинформировать женщину как вводить и удалять НоваРинг. Для введения кольца женщине следует выбрать удобное положение, например, стоя, приподняв одну ногу, сидя на корточках или лежа. НоваРинг следует сжать и ввести во влагалище до удобного положения кольца. Точное положение кольца НоваРинг во влагалище не имеет решающего значения для контрацептивного эффекта (см. рис. 1–4).

После введения (см. «Как начать использование НоваРинг») кольцо должно находиться во влагалище постоянно в течение 3 недель. Женщине необходимо посоветовать регулярно проверять, остается ли кольцо НоваРинг во влагалище (например, до и после полового акта).

Если кольцо было случайно удалено, то женщине необходимо выполнить действия согласно инструкциям раздела 4.2 «Что делать, если кольцо было временно удалено из влагалища» (для более подробной информации см. также раздел 4.4 «Выпадение»).

НоваРинг следует удалить через 3 недели в тот же день недели, когда оно было введено во влагалище. После однедельного перерыва вводят новое кольцо (например, если кольцо НоваРинг было установлено в среду примерно в 22.00, то его следует удалить в среду через 3 недели примерно в 22.00. В следующую среду вводят новое кольцо). Чтобы удалить кольцо, его необходимо подцепить указательным пальцем или сжать указательным и средним пальцем, и вытянуть из влагалища (рис. 5). Использованное кольцо следует поместить в пакет (держат в недоступном для детей и домашних животных месте) и выбросить как описано в разделе 6.6. Кровотечение, связанное с прекращением действия кольца НоваРинг, обычно начинается через 2–3 дня после удаления НоваРинг и может полностью не прекратиться до того момента, когда будет установлено новое кольцо.

Применение с другими вагинальными барьерными методами

НоваРинг может мешать правильному размещению и положению некоторых женских барьерных методов, таких как диафрагма, шеечный колпачок или женский презерватив. Такие методы контрацепции не должны применяться в качестве дублирующих методов с НоваРинг.

Как ввести НоваРинг.

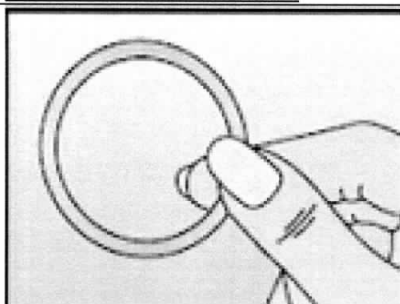


Рисунок 1
Выньте НоваРинг из упаковки

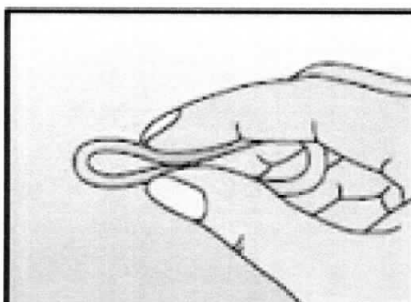


Рисунок 2
Сожмите кольцо

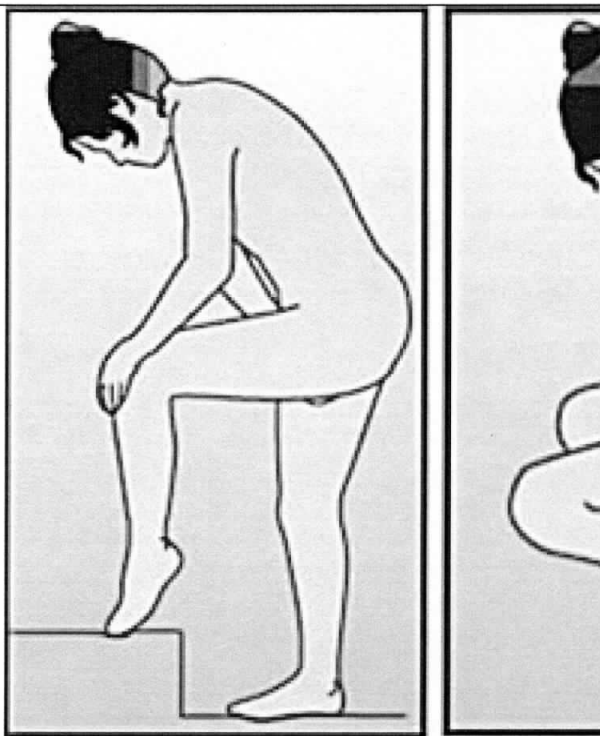


Рисунок 3
Выберите удобное положение для введения кольца

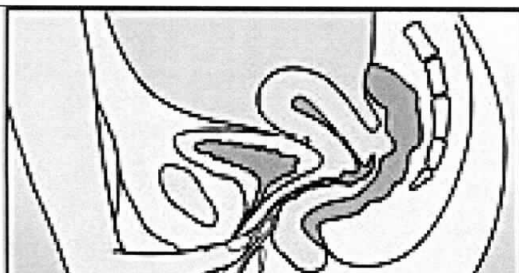


Рисунок 4А



Рисунок 4В



Рисунок 4С

Одной рукой введите кольцо во влагалище (Рисунок 4А), при необходимости другой рукой разведите половые губы. Протолкните кольцо во влагалище до удобного положения кольца (Рисунок 4В). Оставьте кольцо во влагалище на 3 недели (Рисунок 4С).



Рисунок 5:

Чтобы удалить кольцо НоваРинг, его необходимо подцепить указательным пальцем или сжать указательным и средним пальцем и вытянуть из влагалища.

КАК НАЧАТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ НОВАРИНГ

В предыдущем цикле гормональные контрацептивы не применялись

НоваРинг следует ввести в первый день цикла (то есть в первый день менструации). Допускается установка кольца на 2–5-й дни цикла, однако, в первом цикле в первые 7 дней применения НоваРинг рекомендуется дополнительное использование барьерных методов контрацепции.

Переход с комбинированных гормональных контрацептивов

Женщине следует ввести НоваРинг, не позднее, чем на следующий день после окончания обычного периода без приёма таблеток, без пластыря или плацебо-таблеток предыдущего комбинированного гормонального контрацептива.

Если женщина правильно и регулярно принимала предыдущий комбинированный гормональный контрацептив и уверена в том, что не беременна, она может перейти с применения предыдущего метода на использование вагинального кольца в любой день цикла.

После предыдущего метода контрацепции длительность интервала без применения гормональных контрацептивов не должна превышать рекомендуемый срок.

Переход с применения только прогестагена (мини-пили, имплант или инъекции) или внутриматочной спирали (ВМС), высвобождающей прогестаген

Женщина, принимающая мини-пили, может перейти к использованию НоваРинг в любой день (при переходе с применения импланта или ВМС кольцо вводят в день удаления импланта или ВМС; при переходе с инъекционного контрацептива кольцо вводят в день, когда должна выполняться следующая инъекция) но во всех этих случаях необходимо использовать дополнительный барьерный метод контрацепции в течение первых 7 дней после введения кольца НоваРинг.

После аборта в первом триместре

Женщина может ввести кольцо сразу после аборта. В этом случае она не нуждается в дополнительных контрацептивных средствах. Если применение кольца НоваРинг сразу после аборта нежелательно, необходимо выполнять рекомендации, приведенные в разделе «В предыдущем цикле гормональные контрацептивы не применялись». На период времени до введения кольца женщине следует дать рекомендации по использованию альтернативного метода контрацепции.

После родов или аборта во втором триместре

Информацию относительно периода кормления грудью см. в разделе 4.6.

Женщине следует рекомендовать ввести кольцо на 4-й неделе после родов или аборта во втором триместре. Если кольцо установлено в более поздние сроки, то рекомендуется использование дополнительного барьерного метода контрацепции в течение первых 7 дней после введения кольца. Если половой контакт уже имел место, то перед введением кольца следует исключить беременность или отложить использование препарата НоваРинг до начала первого менструального периода.

ОТКЛОНЕНИЯ ОТ РЕКОМЕНДОВАННОГО РЕЖИМА

Контрацептивный эффект и контроль цикла могут быть нарушены, если женщина не соблюдает рекомендованный режим. Чтобы избежать снижения контрацептивного эффекта в случае несоблюдения режима, необходимо выполнять следующие рекомендации.

Что делать в случае превышения длительности перерыва в использовании кольца

Женщина должна ввести новое кольцо как можно скорее. В течение последующих 7 дней необходимо дополнительно использовать барьерный метод контрацепции (например, мужские презервативы). Если на протяжении перерыва в использовании кольца имел место половой

контакт, следует исключить беременность. Чем более продолжительный перерыв в использовании кольца, тем выше вероятность беременности.

Что делать, если кольцо было временно удалено из влагалища

Кольцо НоваРинг должно постоянно находиться во влагалище в течение 3 недель. Если кольцо было случайно удалено, то его следует промыть холодной или теплой (не горячей) водой и немедленно ввести во влагалище.

Если кольцо НоваРинг оставалось вне влагалища **менее 3 часов**, то его контрацептивный эффект не снижается. Женщине следует как можно быстрее ввести кольцо во влагалище, но не позднее чем через 3 часа.

Если кольцо НоваРинг оставалось (или предполагается, что оставалось) вне влагалища **более 3 часов на первой или второй неделе его использования**, то контрацептивный эффект может быть сниженным. Женщине следует как можно скорее ввести кольцо во влагалище. В течение последующих 7 дней после введения НоваРинг необходимо пользоваться барьерным методом контрацепции, например, мужским презервативом. Чем дольше кольцо НоваРинг находилось вне влагалища, и чем ближе этот срок к перерыву в использовании кольца, тем выше вероятность беременности.

Если кольцо оставалось (или предполагается, что оставалось) вне влагалища **более 3 часов на третьей неделе его использования**, контрацептивный эффект может быть сниженным. Женщине следует выбросить это кольцо и выбрать один из двух вариантов:

1. Сразу установить новое кольцо.

Примечание: введение нового кольца будет началом следующего 3-недельного периода. При этом после предыдущего цикла у женщины может отсутствовать кровотечение, связанное с прекращением действия препарата. Однако возможны мажущие выделения или кровотечение в середине цикла.

2. Дождаться кровотечения, связанного с прекращением действия препарата, и ввести новое кольцо не позднее, чем через 7 дней (7x24 часа), после удаления или выпадения предыдущего кольца.

Примечание: этот вариант следует выбрать только в том случае, если кольцо непрерывно использовалось в течение предыдущих 7 дней.

Если НоваРинг находился вне влагалища неизвестное количество времени, то необходимо рассмотреть возможность наступления беременности. Следует выполнить тест на беременность перед введением нового кольца.

Что делать в случае превышения длительности использования кольца

Если НоваРинг использовался на протяжении, **максимум 4-х недель**, контрацептивная эффективность все еще достаточная. Женщина может сделать недельный перерыв в использовании кольца, а затем ввести новое кольцо. Если НоваРинг оставался во влагалище **более 4 недель**, то контрацептивный эффект может быть сниженным, поэтому перед введением нового кольца НоваРинг необходимо исключить беременность.

Если женщина не придерживается рекомендованной схемы применения, а после недельного перерыва в использовании кольца не наступает кровотечение отмены, то перед введением нового кольца НоваРинг следует исключить беременность.

КАК ПЕРЕНЕСТИ ДЕНЬ НАЧАЛА МЕНСТРУАЦИИ ИЛИ ОТСРОЧИТЬ НАЧАЛО МЕНСТРУАЦИИ

Для того чтобы **отсрочить** начало менструации, женщина должна ввести новое кольцо, не делая перерыва в его применении. Следующее кольцо можно использовать в течение еще 3 недель. При этом могут возникнуть кровотечение или мажущие выделения. Регулярную схему применения НоваРинг возобновляют после обычного 1-недельного перерыва.

Чтобы **перенести** начало менструации на другой день недели, женщине следует рекомендовать сделать более коротким приближающийся перерыв в использовании кольца – на столько дней, на сколько ей необходимо. Чем короче перерыв в использовании кольца, тем выше вероятность отсутствия кровотечения, возникающего после удаления кольца, и возникновения кровотечения или мажущих выделений в период использования следующего кольца.

5530 - 2016

4.3 Противопоказания

Комбинированные гормональные контрацептивы не следует использовать, если имеется любое из указанных ниже состояний. Если любое из состояний возникает впервые во время использования НоваРинг, кольцо необходимо немедленно удалить.

Венозный тромбоэмболизм (ВТЭ) или риск развития ВТЭ:

- венозный тромбоэмболизм в настоящее время (применение антикоагулянтов) или в анамнезе (например, тромбоз глубоких вен или легочная эмболия);
- известная наследственная или приобретенная предрасположенность к развитию венозной тромбоэмболии, например, резистентность к активированному протеину С (включая фактор V Ляйдена), дефицит антитромбина III, дефицит протеина С, дефицит протеина S;
- серьезное хирургическое вмешательство с длительным периодом иммобилизации (см. раздел 4.4);
- высокий риск развития венозного тромбоэмболизма вследствие множественных факторов риска (см. раздел 4.4).

Артериальный тромбоэмболизм (АТЭ) или риск развития АТЭ:

- артериальный тромбоэмболизм – АТЭ в настоящее время, АТЭ в анамнезе (например, инфаркт миокарда) или продромальное состояние (например, стенокардия);
- цереброваскулярное заболевание – инсульт в настоящее время, инсульт в анамнезе или продромальное состояние (например, преходящее ишемическое нарушение мозгового кровообращения);
- известная наследственная или приобретенная предрасположенность к развитию артериального тромбоэмболизма, например гипергомоцистемия и антифосфолипидные антитела (антитела к кардиолипину, волчаночный антикоагулянт);
- в анамнезе – мигрень с очаговыми неврологическими симптомами;
- высокий риск развития артериальной тромбоэмболии вследствие множественных факторов риска (см. раздел 4.4) или вследствие наличия одного серьезного фактора риска, такого как:
 - сахарный диабет с поражением сосудов;
 - тяжелая форма артериальной гипертензии;
 - тяжелая форма дислипотеинемии.
- панкреатит, в том числе в анамнезе, в сочетании с тяжелой гипертриглицеридемией;
- тяжелые заболевания печени (в настоящее время или в анамнезе), до нормализации показателей функции печени;
- опухоли печени в настоящее время или в анамнезе (доброкачественные или злокачественные);
- диагностированные или подозреваемые злокачественные новообразования половых органов или молочных желез, зависящие от половых стероидных гормонов;
- вагинальное кровотечение неустановленной этиологии;
- известная или подозреваемая беременность;
- гиперчувствительность к действующим веществам или любому из вспомогательных веществ, входящих в состав препарата НоваРинг (см. раздел 6.1).

НоваРинг противопоказан для одновременного применения с лекарственными средствами, содержащими омбитасвир/паритапревир/ритонавир и дасабувир или лекарственными препаратами, содержащими глекапревир/пибрентасвир (см. раздел 4.4 и 4.5).

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ

Если имеется любое из состояний/факторов риска, указанных ниже, необходимо обсудить с женщиной целесообразность применения НоваРинг.

В случае ухудшения, обострения или первого проявления любого из этих состояний или факторов риска, женщина должна обратиться к своему врачу. Врач должен рассмотреть вопрос о том, следует ли прекратить дальнейшее использование кольца НоваРинг.

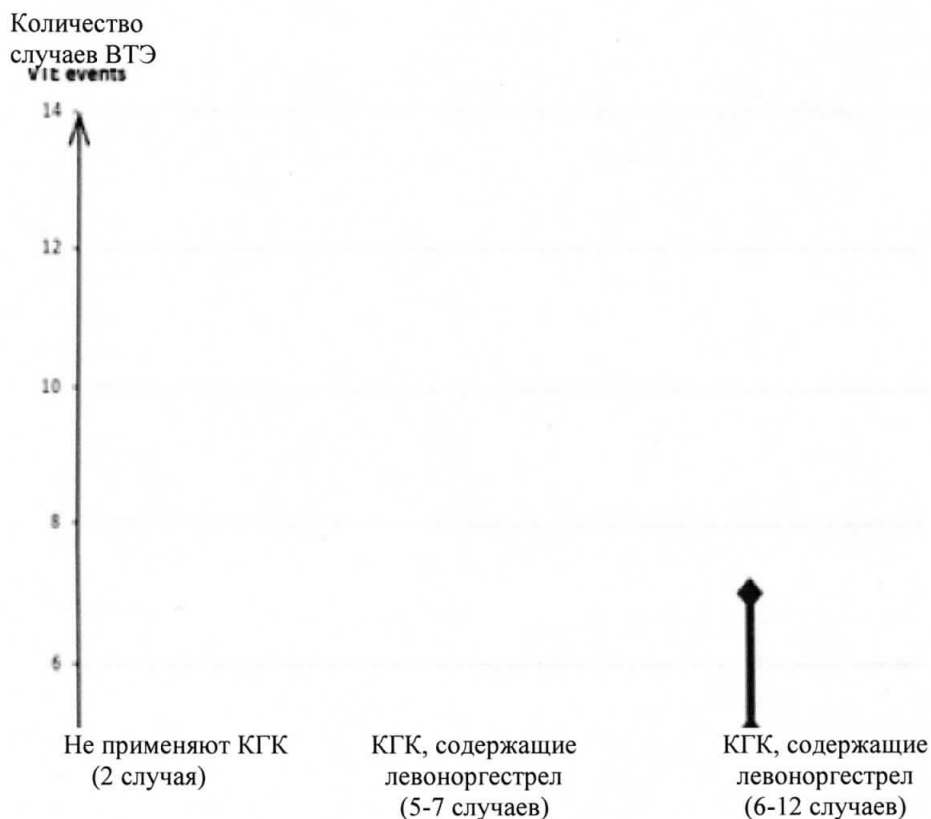
1. Нарушение циркуляции крови

Риск венозной тромбоэмболии (ВТЭ) 5530 - 2016

- Применение комбинированных гормональных контрацептивов (КГК) сопровождается более высоким риском возникновения венозной тромбоэмболии (ВТЭ), чем когда эти препараты не используются. Препараты, содержащие левоноргестрел, норгестимат или норэтистерон, ассоциированы с минимальным риском развития ВТЭ. Другие препараты, такие как НоваРинг, могут повышать риск в 2 раза. Решение о применении любого контрацептива, который не является препаратом с минимальным риском развития ВТЭ, можно принимать только после обсуждения с женщиной, рассказав ей о риске развития ВТЭ при применении препарата НоваРинг, как ее индивидуальные факторы риска повлияют на этот риск, а также что риск развития ВТЭ максимален на протяжении первого года применения препарата. Также риск повышается при возобновлении применения КГК, если перерыв составил 4 недели или более.
- Среди женщин, которые не используют КГК и не беременны, у двоих из 10 000 будет развиваться ВТЭ на протяжении одного года. Однако, у каждой отдельной женщины риск может быть намного выше, в зависимости от основных факторов риска.
- Установлено, что из 10 000 женщин, которые применяют низкодозовые КГК, содержащие левоноргестрел, у 6¹ женщин через 1 год будет развиваться ВТЭ. Имеются непоследовательные результаты относительно риска развития ВТЭ при применении препарата НоваРинг по сравнению с КГК, содержащими левоноргестрел (относительный риск (ОР) без повышения, ОР=0,96 и повышение почти в 2 раза до ОР=1,90). Это соответствует от 6 до 12 случаев ВТЭ в год на 10000 женщин, которые используют НоваРинг.
- В обоих случаях, количество случаев ВТЭ в год меньше, чем ожидаемое количество при беременности или в послеродовом периоде.
- ВТЭ может быть фатальным в 1–2% случаев.

¹ Средний показатель 5-7 на 10000 женщин, исходя из относительного риска для применяющих КГК, содержащие левоноргестрел, по сравнению с женщинами, не применяющими такие препараты: приблизительно от 2,3 до 3,6.

Количество случаев ВТЭ на 10 000 женщин за 1 год



- Крайне редко сообщалось о случаях тромбоза других кровеносных сосудов, например, печеночных, брыжеечных, почечных или вен сетчатки и артерий у женщин, принимающих КГК.

Факторы риска развития ВТЭ

При применении КПК риск тромбозмболических венозных осложнений может существенно повышаться у женщин с дополнительными факторами риска, особенно при наличии множественных рисков (см. таблицу).

Препарат НоваРинг противопоказан женщинам с множественными факторами риска, которые приводят к высокому риску развития венозного тромбоза (см. раздел 4.3). Если у женщины более одного фактора риска, возможно, что степень повышения риска будет выше, чем сумма индивидуальных факторов – в таком случае следует проанализировать общий риск развития ВТЭ у женщины. Если соотношение преимуществ и рисков является негативным, не следует назначать КПК (см. раздел 4.3).

Таблица. Факторы риска развития ВТЭ

Фактор риска	Комментарий
Ожирение (индекс массы тела (ИМТ) более 30 кг/м ²).	Риск существенно повышается при увеличении ИМТ. Особенно важно учитывать наличие других факторов риска.
Длительная иммобилизация, обширное хирургическое вмешательство, любое хирургическое вмешательство на ногах или органах таза, нейрохирургия, обширная травма. Примечание: Временная иммобилизация, включая авиаперелеты длительностью более 4 часов, также может быть фактором риска развития ВТЭ, особенно у женщин с другими факторами риска.	В таких ситуациях рекомендовано прекратить использование пластыря/таблеток/кольца (в случае планового хирургического вмешательства – как минимум за 4 недели до его проведения) и не возобновлять ранее, чем через 2 недели после полного восстановления подвижности. Для предупреждения беременности следует использовать другие способы контрацепции. Следует рассмотреть вопрос об антитромботической терапии если применение препарата НоваРинг не было прекращено заранее.
Положительный семейный анамнез (венозный тромбозмболизм у брата/сестры или родителей, особенно в относительно раннем возрасте, т.е. до 50 лет).	Если подозревается наличие врожденной предрасположенности, перед принятием решения о применении КГК женщину следует направить на консультацию к специалисту.
Другие медицинские состояния, которые сопровождаются ВТЭ.	Рак, системная красная волчанка, гемолитический уремический синдром, хроническое воспалительное заболевание кишечника (болезнь Крона или язвенный колит) и серповидноклеточная анемия.
Возраст.	Особенно после 35 лет.

- Нет единого мнения о возможной роли варикоза вен и поверхностного тромбофлебита в возникновении или прогрессировании венозного тромбоза.
- Следует учитывать повышение риска тромбозмболизма в период беременности, и особенно на протяжении 6 недель после родов (см. раздел 4.6 «Беременность и лактация»).

Симптомы ВТЭ (тромбоза глубоких вен и эмболии легочных сосудов)

В случае возникновения симптомов женщина должна немедленно обратиться за медицинской

помощью, сообщив врачу о том, что она принимает КГК.

Симптомы тромбоза глубоких вен (ТГВ) могут включать:

- односторонний отек ноги и/или стопы, или отек по ходу вены ноги;
- боль или болезненность в ноге, которая ощущается только при стоянии или ходьбе;
- более теплая на ощупь пораженная конечность; покраснение или изменение цвета кожи ноги.

Симптомы легочной эмболии могут включать:

- внезапное появление необъяснимой одышки или учащенного дыхания;
- внезапный кашель, который может сопровождаться кровохарканьем;
- острая боль в грудной клетке;
- сильное чувство надвигающейся потери сознания или головокружение;
- быстрое или нерегулярное сердцебиение.

Некоторые из этих симптомов (например, одышка, кашель) являются неспецифическими и могут быть ошибочно приняты как часто возникающие или как менее тяжелые (например, при инфекции респираторного тракта).

Другие признаки окклюзии сосудов могут включать: внезапную боль, отечность и слегка синюшный оттенок кожи конечности.

Если происходит окклюзия сосудов глаза, симптомы могут варьировать от болезненной нечеткости зрения с прогрессированием до потери зрения. Иногда потеря зрения может возникать практически немедленно.

Риск артериального тромбоэмболизма (АТЭ)

Эпидемиологические исследования установили связь между применением КГК и повышенным риском развития артериального тромбоэмболизма (инфаркт миокарда) или нарушения мозгового кровообращения (например, преходящее нарушение мозгового кровообращения, инсульт). Артериальные тромбоэмболические реакции могут быть фатальными.

Факторы риска развития АТЭ

Риск развития артериальных тромбоэмболических осложнений или нарушения мозгового кровообращения при применении КГК повышается у женщин с факторами риска (см. таблицу). Препарат НоваРинг противопоказан женщинам с одним серьезным или с множественными факторами риска развития АТЭ, которые приводят к высокому риску артериального тромбоза (см. раздел 4.3). Если у женщины более одного фактора риска, возможно, что повышение риска будет большим за сумму индивидуальных факторов – в таком случае следует проанализировать общий риск для женщины. Если считается, что соотношение преимуществ и рисков является негативным, КГК назначать не следует (см. раздел 4.3).

Таблица. Факторы риска развития АТЭ

Фактор риска	Комментарий
Возраст.	Особенно после 35 лет.
Курение.	Во время применения КГК женщине рекомендуется прекратить курение. Женщинам в возрасте старше 35 лет, которые продолжают курить, настойчиво рекомендуется применять другой способ контрацепции.
Артериальная гипертензия.	
Ожирение (индекс массы тела более 30 кг/м ²).	Риск существенно повышается при увеличении ИМТ. Особенно важно учитывать наличие других факторов риска.
Положительный семейный анамнез (артериальный тромбоэмболизм у брата/сестры или родителей, особенно в относительно раннем возрасте, т.е. до 50 лет).	Если подозревается наличие врожденной предрасположенности, перед принятием решения о применении КГК женщину следует направить на консультацию к специалисту.

Мигрень.	Повышение частоты или тяжести мигрени во время применения КГК (что может быть продромальным симптомом при нарушении мозгового кровообращения) может быть причиной для немедленной отмены препарата.
Другие медицинские состояния, которые сопровождаются побочными реакциями со стороны сосудов.	Сахарный диабет, гипергомоцистеинемия, заболевание клапанов сердца, фибрилляция предсердий, дислипопroteinемия и системная красная волчанка.

Симптомы АТЭ

В случае возникновения симптомов женщина должна немедленно обратиться за медицинской помощью, сообщив врачу о том, что она принимает КГК.

Симптомы нарушения мозгового кровообращения могут включать:

- внезапное онемение или слабость в области лица, руке или ноге, особенно на одной стороне тела;
- внезапное нарушение походки, головокружение, нарушение равновесия или координации;
- внезапная спутанность сознания, нарушение речи или понимания;
- внезапное нарушение зрения в одном глазу или в обоих глазах;
- внезапная интенсивная или продолжительная головная боль, возникшая без определенной причины;
- потеря сознания или обморок с/без судорог.

Временные симптомы указывают на преходящее нарушение мозгового кровообращения.

Симптомы инфаркта миокарда могут включать:

- боль, дискомфорт, чувство давления, тяжести, сжатия или переполненности в грудной клетке, руке или ниже грудины;
- дискомфорт с иррадиацией в спину, челюсть, горло, руку, желудок;
- чувство переполненности желудка, диспепсия или запор;
- потливость, тошнота, рвота или головокружение;
- чрезвычайная слабость, тревожность или одышка;
- быстрое и нерегулярное сердцебиение.

В случае подозрения или возникновения ВТЭ или АТЭ, применение КПК следует прекратить. Поскольку антикоагулянты (кумарин) являются тератогенными, необходимо назначить надлежащие способы контрацепции.

2. Опухоли

Эпидемиологические исследования показывают, что длительное применение пероральных контрацептивов способствует повышению риска развития рака шейки матки у женщин, инфицированных вирусом папилломы человека (ВПЧ). Однако остается неизвестной степень, насколько это заключение свойственно другим сопутствующим факторам, (например, различия в количестве сексуальных партнеров или применение барьерных методов контрацепции). Нет эпидемиологических данных о риске развития рака шейки матки у женщин, использующих НоваРинг (изучите раздел “МЕДИЦИНСКОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ/КОНСУЛЬТАЦИЯ”). При метаанализе 54 эпидемиологических исследований установлено, что существует несколько повышенный относительный риск ($OR=1,24$) диагностирования рака молочной железы у женщин, которые в настоящее время принимают КПК. Повышенный риск постепенно снижается на протяжении 10 лет после отмены КПК. Рак молочной железы возникает редко у женщин младше 40 лет, превышающее количество диагнозов рака молочной железы у женщин, которые применяют или применяли ранее КПК, является низким по сравнению с общим риском возникновения рака молочной железы. Рак молочной железы, диагностированный у женщин, когда-либо применявших такие препараты, имеет тенденцию быть менее прогрессирующим клинически, чем раковые заболевания, диагностированные у женщин, никогда не применявших эти препараты.

- В другом эпидемиологическом исследовании с участием 1,8 миллиона датских женщин, которое длилось в среднем 10,9 лет, зарегистрированный ОР рака молочной железы среди пользователей КПК увеличился при более длительной продолжительности их использования по сравнению с женщинами, которые никогда не использовали КПК (общий показатель ОР = 1,19, ОР варьировал от 1,17 при использовании в течение от 1 до 5 лет, до 1,46 при более, чем 10 летнем использовании). Полученное различие по абсолютным рискам было небольшим: в среднем 13 дополнительных случаев рака молочной железы на 100 000 человеко-лет у женщин с текущим и недавним использованием КПК по сравнению с никогда их не применявшими.
- Эпидемиологические исследования не дают доказательств причинно-следственной связи. Наблюдаемая картина повышенного риска может быть связана с ранним диагнозом рака молочной железы у пользователей КПК, биологическими эффектами КПК или их сочетанием.
- В редких случаях сообщалось о доброкачественных опухолях печени и, еще реже, о злокачественных опухолях печени у женщин, применявших КПК. В отдельных случаях эти опухоли приводили к возникновению внутриабдоминальных кровотечений, угрожающих жизни. Поэтому опухоль печени необходимо рассматривать при дифференциальной диагностике, когда у женщины, использующей кольцо НоваРинг, возникает сильная боль в верхней части живота, увеличение печени или признаки внутрибрюшного кровотечения.

3. Реакции гиперчувствительности

- О таких реакциях гиперчувствительности, как ангионевротический отек и анафилаксия, сообщалось при применении препарата НоваРинг. Если подозревается развитие ангионевротического отека и/или анафилаксии, применение НоваРинга следует прекратить и провести соответствующее лечение.

4. Повышение уровней АЛТ

- Во время клинических исследований с применением некоторых схем комбинированного лечения вируса гепатита С у женщин, принимавших лекарственные средства, содержащие омбитасвир/паритапревир/ритонавир и дасабувир с/без рибавирина, повышение уровня АЛТ в пять раз выше верхней границы нормы (ВГН) наблюдалось значительно чаще при применении этинилэстрадиол-содержащих препаратов, таких как КГК. Кроме того, среди пациенток, получавших глекапревир/пибрентасвир, повышение уровней АЛТ наблюдалось у женщин, принимавших этинилэстрадиол-содержащие препараты, такие как КГК (см. разделы 4.3 и 4.5).

5. Другие состояния

- У женщин с гипертриглицеридемией, или наличием такого состояния в семейном анамнезе, может быть повышен риск развития панкреатита при применении гормональных контрацептивов.
- Хотя сообщалось о небольшом повышении артериального давления у многих женщин, применяющих гормональные контрацептивы, клинически значимые повышения наблюдались редко. Окончательно взаимосвязь между применением гормональных контрацептивов и развитием клинической артериальной гипертензии не установлена. Однако если в период использования кольца НоваРинг возникает стойкая клинически значимая артериальная гипертензия, целесообразно временно прекратить использование кольца и провести лечение артериальной гипертензии. Применение кольца НоваРинг может быть возобновлено, если при проведении антигипертензивной терапии будут достигнуты нормальные показатели артериального давления.
- О возникновении или ухудшении следующих состояний сообщалось при беременности и при применении гормональных контрацептивов, но данные о связи таких состояний с применением этих препаратов неубедительны: желтуха и/или зуд вследствие холестаза; формирование желчных камней; порфирия; системная красная волчанка; гемолитический уремический синдром; хорея Сиденгама; герпес беременных; потеря слуха вследствие отосклероза.

- Экзогенные эстрогены могут индуцировать или обострять симптоматику наследственного или приобретенного ангионевротического отека.
- При острых или хронических нарушениях функции печени может быть необходимым прекращение использования кольца НоваРинг на время, пока показатели функции печени не нормализуются. Рецидив холестатической желтухи и/или зуда, связанного с холестазом, которые впервые возникли в период беременности или при предшествующем применении половых стероидов, требует прекращения использования кольца.
- Хотя эстрогены и прогестагены могут влиять на периферическую резистентность к инсулину и переносимость глюкозы, нет оснований для изменения схемы лечения больных диабетом, применяющих гормональные контрацептивы. Однако состояние женщин с сахарным диабетом следует тщательно наблюдать во время использования кольца НоваРинг, особенно в первые месяцы применения.
- Возникновение или ухудшение течения болезни Крона и язвенного колита ассоциированы с применением гормональных контрацептивов, но доказательства связи с его использованием неубедительны.
- Иногда может возникать хлоазма, особенно у женщин с хлоазмой беременных в анамнезе. Женщины со склонностью к хлоазме должны избегать воздействия солнечных и ультрафиолетовых лучей во время использования кольца НоваРинг.
- Если у женщины присутствует какое-либо из следующих состояний, есть вероятность неправильного введения или выпадения кольца НоваРинг: пролапс шейки матки, цистоцеле и/или ректоцеле, тяжелый или хронический запор. Очень редко сообщалось, что НоваРинг случайно был введен в уретру и, возможно, оказывался в мочевом пузыре. Таким образом, необходимо рассматривать возможность неправильного положения кольца при дифференциальном диагнозе в случае симптомов цистита.
- Во время применения препарата НоваРинг у женщин периодически может возникать вагинит. Нет данных, что на эффективность препарата НоваРинг влияет лечение вагинита, или применение препарата НоваРинг влияет на эффективность лечения вагинита (см. раздел 4.5).
- Очень редко сообщалось, что кольцо врастало в слизистую влагалища, что требовало вмешательства врача-специалиста. В некоторых случаях, когда кольцо было под растущей тканью, удаление проводилось путем разрезания кольца без надреза прилегающей ткани влагалища.
- Подавленное настроение и депрессия – хорошо известные нежелательные последствия использования гормональных контрацептивов (см. раздел 4.8). Депрессия может быть серьезной проблемой и является хорошо известным фактором риска суицидального поведения и суицида. Женщинам следует рекомендовать связаться со своим врачом в случае изменения настроения и депрессивных симптомов, в том числе вскоре после начала лечения.

МЕДИЦИНСКОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ/КОНСУЛЬТАЦИЯ

Перед началом или возобновлением применения НоваРинг следует ознакомиться с полным медицинским анамнезом (включая семейный анамнез) женщины и исключить беременность. Следует измерить артериальное давление и провести физикальное обследование с учетом противопоказаний (см. раздел 4.3) и мер предосторожности (см. раздел 4.4). Важно обратить внимание женщины на информацию о венозном и артериальном тромбозе, включая риск использования НоваРинг по сравнению с другими КГК, симптомы ВТЭ и АТЭ, известные факторы риска и действия в случае подозрения на тромбоз.

Женщине также необходимо указать на необходимость внимательно перечитать инструкцию по применению и придерживаться рекомендаций. Частота и характер дальнейшего периодического контроля должны зависеть от установленных практических нормативов и быть индивидуально подобранными для каждой женщины.

Женщине следует напомнить, что НоваРинг не защищает от ВИЧ-инфекции (СПИДа) и других заболеваний, передающихся половым путем.

СНИЖЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ 5530 - 2016

Эффективность препарата НоваРинг может снижаться при несоблюдении рекомендаций по применению (см. раздел 4.2) или если одновременно применяются другие лекарственные средства, которые снижают концентрацию этинилэстрадиола и/или этоногестрела в плазме крови (см. раздел 4.5).

УХУДШЕНИЕ КОНТРОЛЯ МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛА

При применении препарата НоваРинг могут возникать нерегулярные кровотечения (кровянистые выделения или прорывное кровотечение). Если препарат НоваРинг применялся согласно рекомендациям, но возникают нерегулярные кровотечения после ранее регулярных циклов, следует рассмотреть вопрос о негормональных причинах их возникновения, а также показано проведение соответствующей диагностики для исключения злокачественной опухоли или беременности. Может быть показано выскабливание.

У некоторых женщин во время перерыва в применении кольца может не наступать менструальное кровотечение. Если НоваРинг использовался в соответствии с рекомендациями раздела 4.2, наступление беременности маловероятно. Однако если препарат НоваРинг применялся без соблюдения таких рекомендаций перед первым случаем или двумя случаями отсутствия менструации, следует исключить беременность перед продолжением использования препарата НоваРинг.

ЭКСПОЗИЦИЯ ЭТИНИЛЭСТРАДИОЛА И ЭТОНОГЕСТРЕЛА У МУЖЧИН

Степень и возможная фармакологическая роль экспозиции этинилэстрадиола и этоногестрела вследствие абсорбции через слизистую оболочку мужского полового органа у половых партнеров не изучались.

ПОВРЕЖДЕНИЕ КОЛЬЦА

В очень редких случаях сообщалось о разрыве кольца НоваРинг во время его использования (см. раздел 4.5). Сообщалось о травме влагалища, которая связана с повреждением кольца. Женщине рекомендуется как можно скорее удалить поврежденное кольцо и снова вставить новое кольцо, а в следующие 7 дней дополнительно использовать барьерный метод, например мужской презерватив. Следует учитывать возможность беременности и обращаться к врачу.

ВЫПАДЕНИЕ КОЛЬЦА

Сообщалось о случаях выпадения кольца НоваРинг, например, если кольцо было введено неправильно, во время удаления тампона, во время полового акта или на фоне тяжелого или хронического запора. Выпадение на продолжительное время может привести к неэффективности контрацепции и/или прорывному кровотечению. Поэтому для обеспечения эффективности следует рекомендовать женщине регулярно проверять наличие кольца НоваРинг (например, до и после полового акта).

Если НоваРинг случайно выпадет и останется вне влагалища **менее чем на 3 часа**, эффективность контрацепции не снижается. Женщине следует промыть кольцо прохладной или теплой (не горячей) водой и снова вставить его как можно скорее, но не позднее, чем в течение 3 часов.

Если НоваРинг был вне влагалища **более 3-х часов**, или есть подозрение, что это произошло, эффективность контрацепции может снизиться. В этом случае необходимо следовать рекомендациям, приведенным в разделе 4.2 «Что делать, если кольцо было временно удалено из влагалища».

4.5 Взаимодействия с другими лекарственными препаратами

Примечание: Следует ознакомиться с инструкцией одновременно применяющегося препарата, чтобы определить потенциальные взаимодействия.

Влияние других лекарственных средств на НоваРинг

Возможно взаимодействие с лекарственными препаратами или препаратами растительного происхождения, индуцирующими микросомальные ферменты, что может привести к усилению клиренса половых гормонов и сопровождаться прорывным кровотечением и/или неэффективностью контрацепции.

Лечение

Индукцию ферментов можно наблюдать уже через несколько дней лечения. Максимальная индукция ферментов обычно наблюдается в течение нескольких недель. После прекращения медикаментозной терапии индукция ферментов может сохраняться в течение примерно 4 недель.

Кратковременное лечение

Женщинам, принимающим препараты, индуцирующие ферменты, или растительные продукты, следует временно использовать барьерный метод или другой метод контрацепции в дополнение к НоваРингу. Примечание. НоваРинг не следует использовать с диафрагмой, цервикальным колпачком или женским презервативом. Барьерный метод необходимо использовать в течение всего времени сопутствующей лекарственной терапии и в течение 28 дней после ее отмены. Если сопутствующий прием лекарств превышает 3 недели цикла кольца, следующее кольцо должно быть вставлено немедленно, без обычного перерыва.

Длительное лечение

Женщинам, длительно принимающим активные вещества, индуцирующие печеночные ферменты, рекомендуется другой надежный негормональный метод контрацепции.

В литературе сообщалось о следующих взаимодействиях.

Вещества, увеличивающие клиренс комбинированных гормональных контрацептивов

Взаимодействия могут происходить с лекарственными или растительными средствами, которые индуцируют микросомальные ферменты, в частности ферменты цитохрома P450 (CYP), что может привести к увеличению клиренса, снижая концентрацию половых гормонов в плазме крови и может снизить эффективность комбинированных гормональных контрацептивов, включая НоваРинг. Эти продукты включают фенитоин, фенобарбитал, примидон, бозентан, карбамазепин, рифампицин и, возможно, также окскарбазепин, топирамат, фелбамат, гризефульвин, некоторые ингибиторы протеазы ВИЧ (например, ритонавир) и нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы (например, эфавиренц), а также растительное средство зверобой.

Вещества с переменным влиянием на клиренс комбинированных гормональных контрацептивов

При совместном применении с гормональными контрацептивами многие комбинации ингибиторов протеазы ВИЧ (например, нелфинавир) и нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (например, невирапин) и/или комбинации с лекарственными средствами против ВГС (например, боцепревир, телапревир) могут увеличивать или уменьшать плазменную концентрацию прогестагенов, включая этоногестрел или эстроген. В некоторых случаях чистый эффект этих изменений может иметь клиническое значение.

В исследовании фармакокинетического взаимодействия пероральное применение амоксициллина (875 мг два раза в сутки) или доксициклина (200 мг в 1-й день, затем по 100 мг в сутки) в течение 10 дней во время применения НоваРинг не оказывало существенного влияния на фармакокинетику этоногестрела и этинилэстрадиола (ЭЭ). Влияние других антибиотиков на концентрацию этоногестрела или этинилэстрадиола не оценивалось.

Вещества, снижающие клиренс комбинированных гормональных контрацептивов

Клиническая значимость потенциальных взаимодействий с ингибиторами ферментов остается неизвестной.

Одновременное применение сильных (например, кетоконазол, итраконазол, кларитромицин) или умеренных (например, флуконазол, дилтиазем, эритромицин) ингибиторов CYP3A4 может повышать концентрацию эстрогенов или прогестагенов в сыворотке крови, включая этоногестрел.

Сообщалось о разрыве кольца при одновременном применении интравагинальных препаратов, включая антимиотики, антибиотики и лубриканты (см. Раздел 4.4 «Повреждение кольца»). Согласно фармакокинетическим данным, антимиотики и спермициды, вводимые вагинально, вряд ли повлияют на противозачаточную эффективность и безопасность препарата НоваРинг.

Гормональные контрацептивы могут влиять на метаболизм других лекарственных средств. Соответственно, концентрации в плазме крови и тканях могут как увеличиваться (например, циклоспорин), так и снижаться (например, ламотриджин).

Фармакодинамические взаимодействия

Одновременное применение с лекарственными средствами, содержащими омбитасвир/паритапревир/ритонавир и дасабувир, с рибавирином или без него, или глекапревир/пибрентасвир может увеличить риск повышения АЛТ (см. разделы 4.3 и 4.4). Следовательно, пользователи НоваРинг должны перейти на альтернативный метод контрацепции (например, контрацептивы, содержащие только прогестагены, или негормональные методы), прежде чем начинать терапию по этой схеме комбинированных препаратов. НоваРинг можно возобновить через 2 недели после завершения лечения этой схемой комбинированных препаратов.

ЛАБОРАТОРНЫЕ АНАЛИЗЫ

Применение контрацептивных стероидов может оказывать влияние на результаты определенных лабораторных тестов, включая биохимические показатели функции печени, щитовидной железы, надпочечников и почек, уровень транспортных белков в плазме крови (например, глобулина, связывающего кортикостероид, и глобулина, связывающего половые гормоны), фракций липидов/липопротеинов, показатели углеводного обмена, а также показатели свертывания крови и фибринолиза. Как правило, изменения лабораторных показателей остаются в рамках нормальных значений.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ТАМПОНАМИ

Фармакокинетические данные показывают, что использование тампонов не влияет на системную абсорбцию гормонов, которые высвобождает НоваРинг. В редких случаях НоваРинг может выпасть при удалении тампона (см. рекомендации раздела «Что делать, если кольцо было временно удалено из влагалища»).

4.6 Фертильность, беременность и лактация.

Фертильность

Препарат НоваРинг показан для предупреждения беременности. Если женщина хочет прекратить применение кольца НоваРинг по причине планирования беременности, перед зачатием ей рекомендуется дождаться наступления обычного менструального периода, поскольку это поможет определить срок зачатия ребенка.

Беременность

Препарат НоваРинг противопоказан в период беременности. В случае наступления беременности во время использования препарата НоваРинг, кольцо следует удалить. Экстенсивные эпидемиологические исследования не выявили ни повышенного риска врожденной патологии у ребенка, если женщина применяла комбинированные пероральные контрацептивы до беременности, ни тератогенного эффекта, если комбинированные пероральные контрацептивы использовались случайно в течение ранних сроков беременности. Клиническое исследование с участием небольшого количества женщин показало, что, несмотря на интравагинальное введение, внутриматочные уровни контрацептивных стероидов при использовании НоваРинг подобны концентрациям, которые наблюдаются у женщин, применяющих комбинированные пероральные контрацептивы (см. раздел 5.2). О клиническом опыте относительно исхода беременности, во время которой использовался препарат НоваРинг, не сообщалось.

При возобновлении применения препарата НоваРинг следует учитывать повышенный риск ВТЭ в послеродовом периоде (см. разделы 4.2 и 4.4).

Кормление грудью

Эстрогены могут оказывать влияние на лактацию, поскольку они могут уменьшать количество и изменять состав грудного молока. Поэтому, как правило, не рекомендуется использовать НоваРинг в период кормления грудью. Небольшие количества контрацептивных стероидов и/или их метаболитов могут выделяться с молоком, но нет доказательств, что это оказывает неблагоприятное влияние на здоровье ребенка.

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и потенциально опасными механизмами

Исходя из фармакодинамического профиля, препарат НоваРинг не влияет на способность

управлять автотранспортом и другими механизмами.

4.8 Нежелательные реакции

Побочными реакциями, о которых чаще всего сообщалось при применении препарата НоваРинг в клинических исследованиях, были головная боль, вагинальная инфекция и влагалищные выделения (каждая реакция наблюдалась у 5-6% женщин).

Описание некоторых побочных реакций

У женщин, применяющих КПК, наблюдался повышенный риск развития артериальных и венозных тромботических и тромбоэмболических осложнений, включая инфаркт миокарда, инсульт, преходящее ишемическое нарушение мозгового кровообращения, тромбоз вен, эмболия легочных сосудов (см. раздел 4.4).

Другие побочные реакции, связанные с применением комбинированных гормональных контрацептивов, подробно описаны в разделе 4.4.

Побочные реакции на препарат, о которых сообщалось при применении НоваРинг в клинических и наблюдательных исследованиях, а также в ходе постмаркетингового применения препарата, перечислены в таблице ниже с использованием терминов MedDRA, наиболее подходящих для описания определенной побочной реакции.

Все побочные реакции указаны согласно классам систем органов и частоте; часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (от $\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редко (от $\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$) и неизвестно (невозможно установить исходя из имеющихся данных).

Класс систем органов	Часто	Нечасто	Редко	Неизвестно ¹
Инфекции и инвазии	Вагинальная инфекция	Цервицит, цистит, инфекции мочевыводящих путей		
Нарушения со стороны иммунной системы				Реакции гиперчувствительности, включая ангионевротический отек и анафилаксию
Нарушения метаболизма и питания		Повышение аппетита		
Нарушения психики	Депрессия, снижение либидо	Аффективная лабильность, изменение настроения, перемены настроения		
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль, мигрень	Головокружение, гипестезия		
Нарушения со стороны органов зрения		Нарушение зрения		
Нарушения со стороны		Приливы жара	Венозная тромбоэмбо	

сосудистой системы			лия, артериальная тромбозмболия	
Нарушения со стороны ЖКТ	Боль в животе, тошнота	Вздутие живота, диарея, рвота, запор		
Нарушения со стороны кожи и подкожной ткани	Акне	Алопеция, экзема, зуд, сыпь, крапивница		Обострение наследственного и приобретенного ангионевротического отека, хлоазма
Нарушения со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани		Боль в спине, мышечные спазмы, боль в конечностях		
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей		Дизурия, императивные позывы к мочеиспусканию, поллакиурия		
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	Болезненность молочных желез, генитальный зуд у женщин, дисменорея, боль в тазу, выделения из влагалища	Аменорея, ощущение дискомфорта в молочных железах, увеличение молочных желез, уплотнение в молочных железах, полипы шейки матки, коитальное кровотечение, диспареуния, эктропион шейки матки, фиброзно-кистозная мастопатия, меноррагия, метроррагия, ощущение дискомфорта в тазу, предменструальный синдром, спазмы матки,	Галакторея	Нарушения со стороны пениса

		ощущение жжения во влагалище, запах из влагалища, боль во влагалище, ощущение дискомфорта в области вульвы и влагалища, сухость вульвы и слизистой оболочки влагалища		
Нарушения общего состояния и связанные со способом применения препарата		Усталость, раздражительность, недомогание, отек, ощущение инородного тела		Разрастание ткани в области влагалищного кольца
Влияние на результаты лабораторных и инструментальных исследований	Увеличение массы тела	Повышение артериального давления		
Травмы, отравления и осложнения процедур	Дискомфорт при использовании вагинального кольца, выпадение вагинального кольца	Осложнение при использовании вагинального кольца		Травма влагалища, связанная с повреждением кольца

1) Перечень побочных реакций составлен по спонтанным сообщениям. Точную частоту определить невозможно.

Сообщалось о гормонозависимых опухолях (например, опухолях печени, раке груди) в связи с применением КГК. Для получения дополнительной информации см. раздел 4.4.

В очень редких случаях сообщалось о нарушении целостности кольца НоваРинг во время использования (см. разделы 4.4 и 4.5).

Взаимодействия

Прорывное кровотечение и/или неэффективность контрацепции могут быть результатом взаимодействия других препаратов (индукторов ферментов) с гормональными контрацептивами (см. раздел 4.5).

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза - риск». Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальную систему сообщения о нежелательных реакциях (220037, Республика Беларусь, г. Минск, Товарищеский пер. 2а, УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении», телефон: +375172420029, факс: +375172995358, rcpl@rceth.by, <https://rceth.by>).

4.9 Передозировка

Не было сообщений о серьезных неблагоприятных эффектах при передозировке гормональными контрацептивами. При передозировке могут возникать такие симптомы: тошнота, рвота, а у

молодых женщин – небольшое влагалищное кровотечение. Антидотов не существует, лечение передозировки должно быть симптоматическим.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Другие гинекологические препараты. Интравагинальные контрацептивы. Вагинальное кольцо с прогестагеном и эстрогеном.

Код АТХ G02BB01.

Механизм действия

НоваРинг содержит этоногестрел и этинилэстрадиол. Этоногестрел – это прогестаген, производный 19-нортестостерона, который связывается с высоким родством с рецепторами прогестерона в органах-мишенях.

Этинилэстрадиол – это эстроген, который широко применяется в контрацептивных препаратах. Контрацептивный эффект препарата НоваРинг основан на разных механизмах, наиболее важным из которых является подавление овуляции.

Клиническая эффективность и безопасность

Клинические исследования проводились по всему миру, с участием женщин в возрасте от 18 до 40 лет.

Противозачаточная эффективность была, по крайней мере, сопоставимой с известной эффективностью для комбинированных оральных контрацептивов. В следующей таблице показаны индексы Перла (количество беременностей на 100 женщин-лет использования), полученные в ходе клинических исследований с НоваРинг.

Метод анализа	Индекс Перла	95 % ДИ	Количество циклов
ИТТ (пользователь + недостаточный метод)	0,96	0,64 –1,39	37 977
РР (недостаточный метод)	0,64	0,35 –1,07	28 723

При применении более высоких доз КПК (0,05 мг этинилэстрадиола) снижается риск рака эндометрия и яичников. Остается определить, применимо ли это также к контрацептивам с более низкой дозировкой, таким как НоваРинг.

ХАРАКТЕР КРОВОТЕЧЕНИЯ

Большое сравнительное исследование с пероральными контрацептивами левоноргестрел / этинилэстрадиол 150/30 мкг (n=512 против n = 518), оценивающее характеристики вагинального кровотечения в течение 13 циклов, показало низкую частоту прорывных мажущихся кровянистых выделений или кровотечений при применении препарата НоваРинг (2,0-6,4%). Кроме того, вагинальное кровотечение было ограничено исключительно периодом без колец у большинства участниц (58,8–72,8%).

ВЛИЯНИЕ НА МИНЕРАЛЬНУЮ ПЛОТНОСТЬ КОСТНОЙ ТКАНИ

Влияние препарата НоваРинг (n=76) на минеральную плотность костной ткани исследовалось в сравнении с применением негормональной внутриматочной спирали (n=31) у женщин в течение 2 лет. Нежелательного влияния на плотность костной ткани не наблюдалось.

Дети

Безопасность и эффективность применения препарата НоваРинг у подростков в возрасте до 18 лет не изучались.

5.2 Фармакокинетические свойства

Этоногестрел

Абсорбция

Этоногестрел, высвобождающийся из кольца НоваРинг, быстро всасывается через слизистую

оболочку влагалища. Максимальная концентрация этоногестрела в сыворотке крови[®] составляет около 1700 пг/мл и достигается примерно через 1 неделю после введения кольца. Сывороточные концентрации меняются в небольшом диапазоне и медленно снижаются примерно до 1600 пг/мл через 1 неделю, до 1500 пг/мл через 2 недели и до 1400 мг/мл через 3 недели применения. Абсолютная биодоступность составляет около 100 %, что выше, чем после перорального применения.

Цервикальные и внутриматочные уровни этоногестрела определяли у небольшого количества женщин, которые использовали НоваРинг или пероральный контрацептив, содержащий 0,150 мг дезогестрела и 0,020 мг этинилэстрадиола; эти уровни были сопоставимыми.

Распределение

Этоногестрел связывается с сывороточным альбумином и глобулином, связывающим половые гормоны (ГСПГ). Видимый объем распределения этоногестрела составляет 2,3 л/кг.

Метаболизм

Этоногестрел метаболизируется известными путями метаболизма стероидов. Видимый клиренс из сыворотки крови составляет приблизительно 3,5 л/час. Не наблюдалось прямого взаимодействия с одновременно применяющимся этинилэстрадиолом.

Выведение

Концентрации этоногестрела в сыворотке крови снижаются в два этапа. Последний этап выведения характеризуется периодом полувыведения около 29 часов. Этоногестрел и его метаболиты выводятся с мочой и желчью в соотношении приблизительно 1,7:1. Период полувыведения метаболитов составляет приблизительно 6 суток.

Этинилэстрадиол

Абсорбция

Этинилэстрадиол, высвобождающийся из кольца НоваРинг, быстро всасывается через слизистую оболочку влагалища. Максимальная концентрация этинилэстрадиола в сыворотке крови равна приблизительно 35 пг/мл и достигается через 3 дня после введения кольца; концентрация снижается до 19 пг/мл через 1 неделю, до 18 пг/мл через 2 недели, а также до 18 пг/мл через 3 недели применения. Месячная системная экспозиция этинилэстрадиола ($AUC_{0-\infty}$) при применении НоваРинга составляет 10,9 нг·ч/мл. Абсолютная биодоступность составляет около 56%, что сопоставимо с таковым показателем при пероральном приеме этинилэстрадиола. Цервикальные и внутриматочные уровни этоногестрела определяли у небольшого количества женщин, которые использовали НоваРинг или пероральный контрацептив, содержащий 0,150 мг дезогестрела и 0,020 мг этинилэстрадиола. Эти уровни были сопоставимыми.

Уровни этинилэстрадиола в сыворотке крови измеряли в сравнительном рандомизированном исследовании применения НоваРинг (высвобождение этинилэстрадиола (ЭЭ) во влагалище – 0,015 мг в сутки), трансдермального пластыря (норэргестромин/ЭЭ; высвобождение ЭЭ – 0,020 мг в сутки) и КПК (левоноргестрел/ЭЭ; высвобождение ЭЭ – 0,030 мг в сутки) в течение одного цикла у здоровых пациенток. Ежемесячная системная экспозиция этинилэстрадиола ($AUC_{0-\infty}$) при применении препарата НоваРинг была статистически значительно меньше, чем экспозиция при применении пластыря и КПК, и составляла 10,9; 37,4 и 22,5 нг·час/мл, соответственно.

Распределение

Этинилэстрадиол активно, но не специфически, связывается с альбумином сыворотки крови. Видимый объем распределения составляет около 15 л/кг.

Метаболизм

Этинилэстрадиол метаболизируется, главным образом, путем ароматического гидроксилирования с образованием разных гидроксилированных и метилированных метаболитов. Метаболиты находятся в свободном состоянии, а также в виде конъюгатов глюкуронидов и сульфатов. Видимый клиренс – около 35 л/час.

Выведение

Уровень этинилэстрадиола в плазме крови снижается в два этапа. Последний этап выведения характеризуется существенными индивидуальными отличиями в показателях времени

полувыведения; средний период полувыведения составляет приблизительно 34 часа. В неизменном виде этинилэстрадиол не выводится; метаболиты этинилэстрадиола выводятся с мочой и желчью в соотношении 1,3:1. Период полувыведения метаболитов – около 1,5 суток.

Отдельные группы пациентов

Дети

Фармакокинетика препарата НоваРинг у здоровых девушек (после менархе) подросткового возраста (до 18 лет) не изучалась.

Влияние нарушения функции почек

Исследования для оценки влияния заболевания почек на фармакокинетику препарата НоваРинг не проводились.

Влияние нарушения функции печени

Исследования для оценки влияния заболевания печени на фармакокинетику препарата НоваРинг не проводились. Однако у женщин с нарушениями функции печени половые гормоны могут слабо метаболизироваться.

Этнические группы

Формальные исследования для оценки фармакокинетики в этнических группах не проводились.

5.3. Данные доклинической безопасности

Доклинические данные по этоногестрелу и этинилэстрадиолу не выявили специфического риска для человека (который бы отличался от уже установленного), исходя из результатов стандартных исследований фармакологии безопасности, токсичности повторных доз, генотоксичности, канцерогенного потенциала и токсичного влияния на репродуктивную функцию. Однако необходимо помнить, что половые стероиды могут вызывать рост определенных гормонозависимых тканей и опухолей.

Оценка экологических рисков (ERA)

Исследования по оценке экологического риска показали, что 17 α -этинилэстрадиол и этоногестрел могут представлять опасность для организмов в поверхностных водах (см. раздел 6.6).

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Этиленвинилацетата сополимер, 28% винилацетата, этиленвинилацетата сополимер, 9% винилацетата, магния стеарат.

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3 Срок годности

40 месяцев. Не использовать после окончания срока годности.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре 2–8 °C.

Разрешено хранение при температуре не выше 30 °C в течение 4 месяцев.

Хранить в оригинальной упаковке в недоступном для детей месте.

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

Кольцо вагинальное. 1 кольцо упаковано в водонепроницаемый пакет из алюминиевой фольги, покрытой изнутри слоем полиэтилена низкой плотности, снаружи слоем полиэтилентерефталата (ПЭТ). По 1 или 3 пакета в картонной пачке с инструкцией по медицинскому применению.

6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним.

Этот лекарственный препарат может представлять опасность для окружающей среды (см. Раздел 5.3). НоваРинг нельзя смывать в унитаз. Любые неиспользованные (просроченные) кольца следует утилизировать в соответствии с местными требованиями.

6.7 Условия отпуска из аптек

По рецепту.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Органон Централ Ист ГмбХ, Вейштрассе 20 6006 Люцерн, Швейцария.
Organon Central East GmbH, Weistrasse 20, 6006 Luzern, Switzerland

7.1. ПРЕДСТАВИТЕЛЬ ДЕРЖАТЕЛЯ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ООО «Органон Украина»
пр. Берестейский 53
г. Киев, Украина 03067
Номер телефона: +38 044 392 21 44
Электронная почта: dpoc.ukraine.cis@organon.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

7673/06/10/11/16/21

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

Дата последнего подтверждения регистрации (перерегистрации): 02.03.2016

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата доступна на официальном сайте <https://www.rceth.by/Refbank/>.