

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

NELOVA, 0,120 mg/0,015 mg per 24 ore, dispositivo vaginale

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Il medicinale contiene 11,7 mg di etonogestrel e 2,7 mg di etinilestradiolo. L'anello rilascia etonogestrel ed etinilestradiolo in quantità media rispettivamente di 0,120 mg e 0,015 mg per 24 ore, per un periodo di 3 settimane.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Dispositivo vaginale.

NELOVA è un anello flessibile, trasparente, incolore o quasi incolore con un diametro esterno di 54 mm e un diametro della sezione trasversale di 4 mm.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Contracezione.

Questo medicinale è indicato nelle donne in età fertile. La sicurezza e l'efficacia sono state dimostrate in donne di età compresa tra 18 e 40 anni.

La decisione di prescrivere il medicinale deve prendere in considerazione i fattori di rischio attuali della singola donna, in particolare quelli relativi alla tromboembolia venosa (TEV), e il confronto tra il rischio di TEV associato a questo medicinale e quello associato ad altri contraccettivi ormonali combinati (COC) (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Per raggiungere l'efficacia contraccettiva, il medicinale deve essere utilizzato come prescritto (vedere "Come utilizzare NELOVA" e "Come iniziare a usare NELOVA").

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di questo medicinale nelle adolescenti di età inferiore a 18 anni non sono state studiate.

Modo di somministrazione

COME UTILIZZARE NELOVA

NELOVA può essere inserito nella vagina direttamente dalla donna. Il medico deve informare la donna sulle modalità di inserimento e rimozione di questo medicinale. Per l'inserimento, la donna deve scegliere una posizione a lei più comoda, ad esempio stando in piedi con una gamba alzata, accovacciata o sdraiata.

NELOVA deve essere compresso fra due dita e inserito nella vagina fino a raggiungere una posizione confortevole. L'esatta posizione di NELOVA nella vagina non influenza l'effetto contraccettivo dell'anello (vedere *Figure 1-4*).

Una volta che NELOVA è stato inserito (vedere "Come iniziare a usare NELOVA"), esso viene lasciato nella vagina ininterrottamente per 3 settimane. Informare le donne di controllare regolarmente la presenza di NELOVA nella vagina (per esempio, prima e dopo un rapporto sessuale). Nel caso in cui NELOVA venga accidentalmente espulso la donna deve seguire le istruzioni fornite nel paragrafo 4.2 "Cosa fare se l'anello viene temporaneamente espulso dalla vagina" (per maggiori informazioni vedere anche paragrafo 4.4 "Espulsione").

NELOVA deve essere rimosso dopo 3 settimane d'uso, lo stesso giorno della settimana in cui era stato inserito. Dopo un intervallo senza anello di una settimana, può essere inserito un nuovo anello (ad esempio, se NELOVA viene inserito un mercoledì intorno alle 22.00, l'anello deve essere rimosso di nuovo di mercoledì, 3 settimane dopo, all'incirca alle ore 22.00. Il mercoledì seguente deve essere inserito un nuovo anello). NELOVA può essere rimosso agganciando il dito indice sotto l'anello oppure afferrando l'anello fra indice e medio e tirando verso l'esterno (*Figura 5*). L'anello usato deve essere posto nella bustina (tenere fuori dalla portata dei bambini e degli animali domestici) ed eliminato come descritto al paragrafo 6.6. L'emorragia da sospensione di solito inizia 2-3 giorni dopo la rimozione di NELOVA e potrebbe non essere completamente terminata nel momento in cui deve essere inserito il nuovo anello.

Utilizzo con altri metodi di barriera vaginali femminili

NELOVA può interferire con la corretta collocazione e posizione di alcuni metodi di barriera femminili, come il diaframma, il cappuccio cervicale o il preservativo femminile. Questi metodi contraccettivi non devono essere utilizzati con NELOVA come metodi aggiuntivi.

Come inserire NELOVA solo con le dita:

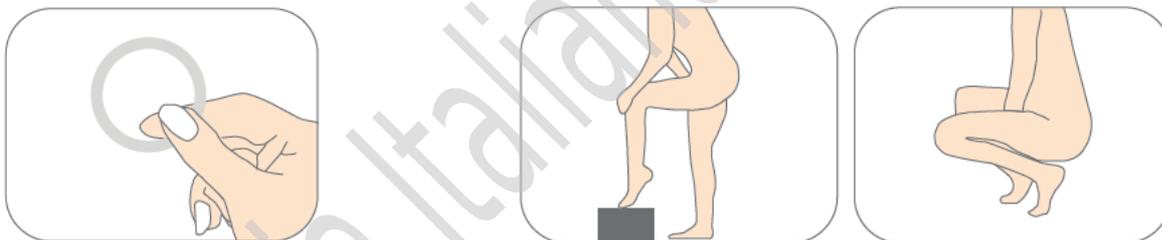


Figura 1
Estrarre NELOVA dalla bustina

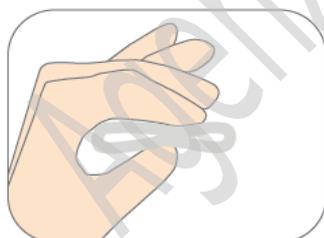


Figura 2
Comprimere l'anello

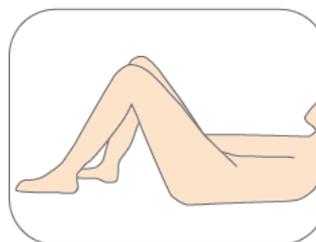


Figura 3
Scegliere una posizione comoda per inserire l'anello

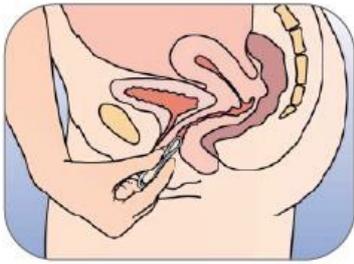


Figura 4A

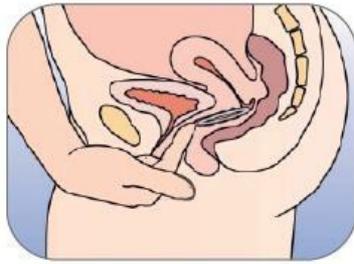


Figura 4B

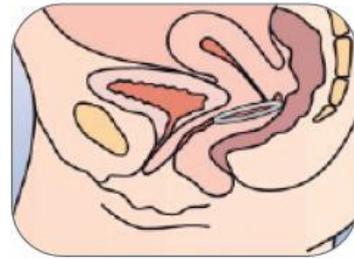


Figura 4C

Inserire l'anello nella vagina con una mano (Figura 4A), se necessario, si possono divaricare le labbra con l'altra mano. Spingere l'anello nella vagina fino a sentire l'anello in posizione confortevole (Figura 4B). Lasciare l'anello inserito per 3 settimane (Figura 4C).



Figura 5

Per rimuovere NELOVA, agganciare il dito indice sotto l'anello oppure afferrare l'anello tra l'indice e il medio e tirare verso l'esterno.

COME INIZIARE A USARE NELOVA

Nessun trattamento contraccettivo ormonale nel ciclo precedente

L'anello deve essere inserito il primo giorno del ciclo naturale della donna (cioè il primo giorno del flusso mestruale). È possibile iniziare anche tra il 2° e il 5° giorno del ciclo, ma durante il primo ciclo, nei primi 7 giorni di utilizzo di NELOVA, si raccomanda di utilizzare in aggiunta un metodo di barriera.

Passaggio da un contraccettivo ormonale di tipo combinato

La donna deve inserire l'anello al più tardi il giorno successivo al consueto intervallo senza pillola o senza cerotto o successivo all'ultima compressa di placebo del precedente contraccettivo ormonale combinato.

Se la donna ha usato il suo metodo precedente in modo coerente e corretto ed è ragionevolmente sicura di non essere incinta, può anche passare dal suo precedente contraccettivo ormonale combinato in qualunque giorno del ciclo.

L'intervallo senza ormoni del precedente metodo non deve mai essere esteso oltre il periodo raccomandato.

Passaggio da un metodo a base di solo progestinico (minipillola, impianto o iniezione) o da un sistema intrauterino che rilascia il progestinico (IUS)

La donna può passare da una minipillola in qualsiasi giorno (da un impianto o da uno IUS, il giorno della rimozione, da un contraccettivo per iniezione quando è prevista la nuova iniezione), ma, in tutti i casi, deve utilizzare un ulteriore metodo di barriera nei primi 7 giorni di impiego di NELOVA.

Dopo un aborto al primo trimestre

La donna può iniziare immediatamente. In questo modo non sono necessarie ulteriori misure contraccettive. Nel caso in cui non desideri iniziare subito, la donna deve seguire le istruzioni nel paragrafo "Nessun trattamento contraccettivo ormonale nel ciclo precedente". Nel frattempo, si deve consigliare l'uso di un metodo contraccettivo alternativo.

Dopo un parto o un aborto al secondo trimestre

Per l'allattamento al seno vedere paragrafo 4.6.

Si deve consigliare alla donna di iniziare durante la quarta settimana successiva al parto o all'aborto al

secondo trimestre. Se si inizia più tardi, si deve consigliare alla donna di utilizzare un ulteriore metodo di barriera per i primi 7 giorni di impiego di NELOVA. Comunque, nel caso si siano già avuti rapporti sessuali, prima di iniziare a usare NELOVA deve essere esclusa la gravidanza o la donna deve attendere il suo primo ciclo mestruale.

DEVIAZIONI DAL REGIME RACCOMANDATO

L'efficacia contraccettiva e il controllo del ciclo possono essere compromessi se la donna non rispetta la posologia raccomandata. In caso di deviazione, per evitare la perdita di efficacia contraccettiva devono essere forniti i seguenti consigli:

- **Cosa fare in caso di prolungamento dell'intervallo senza anello**

La donna deve inserire un nuovo anello non appena si ricorda di farlo. Nei successivi 7 giorni deve essere usato anche un metodo di barriera, come per esempio un preservativo maschile. Se si sono avuti rapporti sessuali durante il periodo d'intervallo senza anello, deve essere presa in considerazione la possibilità che si sia instaurata una gravidanza. Più l'intervallo senza anello è prolungato, maggiore è il rischio di gravidanza.

- **Cosa fare se l'anello è stato temporaneamente espulso dalla vagina**

L'anello vaginale deve rimanere nella vagina per un periodo continuativo di 3 settimane. Nel caso in cui l'anello sia accidentalmente espulso esso può essere lavato con acqua fredda o tiepida (non calda) e deve essere reinserto immediatamente.

Se NELOVA è rimasto fuori dalla vagina per un periodo **inferiore alle 3 ore**, l'efficacia contraccettiva non viene ridotta. La donna deve reinserto l'anello il prima possibile, ma al più tardi entro 3 ore.

Se NELOVA è rimasto fuori dalla vagina, o si sospetta che sia rimasto fuori dalla vagina per un periodo **superiore alle 3 ore durante la 1^a o la 2^a settimana** di utilizzo, l'efficacia contraccettiva può essere ridotta. La donna deve reinserto l'anello non appena si ricorda di farlo. Deve essere usato un metodo di barriera, come per esempio un preservativo maschile, fin quando NELOVA non sia rimasto in vagina continuativamente per 7 giorni. Più lungo è il periodo di tempo in cui NELOVA è rimasto fuori dalla vagina e più vicino all'intervallo senza anello è questo periodo, più elevato è il rischio di una gravidanza.

Se NELOVA è rimasto fuori dalla vagina, o si sospetta che sia rimasto fuori dalla vagina per **più di 3 ore durante la 3^a settimana** del periodo di tre settimane di utilizzo, l'efficacia contraccettiva può essere ridotta. La donna deve gettare quell'anello e scegliere una delle seguenti due possibilità:

1. Inserire immediatamente un nuovo anello.
Nota: l'inserimento di un nuovo anello darà inizio al successivo periodo di impiego di tre settimane. La donna può non avere una emorragia da sospensione dal suo precedente ciclo. Tuttavia, può verificarsi spotting o sanguinamento intermestruale.
2. Avere l'emorragia da sospensione e inserire un nuovo anello non oltre 7 giorni successivi (7×24 ore) al momento in cui il precedente anello è stato rimosso o espulso.
Nota: questa opzione deve essere scelta solo se l'anello era stato usato in modo continuativo nei precedenti 7 giorni.

Se NELOVA è rimasto fuori dalla vagina per un periodo di tempo non noto, deve essere presa in considerazione la possibilità che si sia instaurata una gravidanza. Deve essere eseguito un test di gravidanza prima dell'inserimento di un nuovo anello.

- **Cosa fare in caso di uso prolungato dell'anello**

Sebbene non sia la posologia raccomandata, l'efficacia contraccettiva è ancora soddisfacente se NELOVA è stato utilizzato per un periodo **massimo di 4 settimane**. La donna può rispettare il suo intervallo senza anello di una settimana e poi inserire un nuovo anello. Se NELOVA è rimasto inserito per un periodo **superiore alle**

4 settimane, l'efficacia contraccettiva può essere ridotta e deve essere esclusa l'eventualità che si sia instaurata una gravidanza prima di inserire un nuovo NELOVA.

Se la donna non ha rispettato il regime raccomandato e, successivamente, non si è verificata alcuna emorragia da sospensione nel successivo intervallo senza anello, prima di inserire un nuovo NELOVA deve essere esclusa l'eventualità che si sia instaurata una gravidanza.

COME SPOSTARE O RITARDARE UN FLUSSO MESTRUALE

Se, in casi eccezionali, occorre **ritardare** un flusso mestruale, la donna può inserire un nuovo anello senza rispettare l'intervallo senza anello. L'anello successivo può essere utilizzato per un periodo massimo di ulteriori 3 settimane. La donna può avere emorragia vaginale o spotting. L'uso regolare di NELOVA viene poi ripreso dopo il solito intervallo di una settimana senza anello.

Per **spostare** il flusso mestruale ad un altro giorno della settimana diverso da quello utilizzato nel suo schema attuale, si può consigliare alla donna di abbreviare il successivo intervallo senza anello del numero di giorni che preferisce. Più l'intervallo senza anello è breve, maggiore è il rischio che la donna non abbia l'emorragia da sospensione e che possa poi avere sanguinamento intermestruale e spotting durante l'uso dell'anello successivo.

4.3 Controindicazioni

I COC non devono essere usati nelle seguenti condizioni.

Qualora durante l'uso di NELOVA compaia per la prima volta una qualunque di queste condizioni, esso deve essere immediatamente rimosso.

- Presenza o rischio di tromboembolia venosa (TEV)
 - Tromboembolia venosa: TEV in corso (con assunzione di anticoagulanti) o pregressa (ad es. trombosi venosa profonda [TVP] o embolia polmonare [EP])
 - Predisposizione ereditaria o acquisita nota alla tromboembolia venosa, come resistenza alla proteina C attivata (incluso fattore V di Leiden), deficit di antitrombina III, deficit di proteina C, deficit di proteina S
 - Intervento chirurgico maggiore con immobilizzazione prolungata (vedere paragrafo 4.4)
 - Rischio elevato di tromboembolia venosa dovuto alla presenza di più fattori di rischio (vedere paragrafo 4.4).

- Presenza o rischio di tromboembolismo arterioso (TEA)
 - Tromboembolismo arterioso: tromboembolismo arterioso in corso o pregresso (ad es. infarto miocardico) o condizioni prodromiche (ad es. angina pectoris)
 - Malattia cerebrovascolare: ictus in corso o pregresso o condizioni prodromiche (ad es. attacco ischemico transitorio (*transient ischaemic attack*, TIA))
 - Predisposizione ereditaria o acquisita nota al tromboembolismo arterioso, come iperomocisteinemia e anticorpi antifosfolipidi (anticorpi anticardiolipina, anticoagulante lupoide)
 - Precedenti di emicrania con sintomi neurologici focali
 - Rischio elevato di tromboembolismo arterioso dovuto alla presenza di più fattori di rischio (vedere paragrafo 4.4) o alla presenza di un fattore di rischio grave come:
 - diabete mellito con sintomi vascolari
 - ipertensione grave
 - dislipoproteinemia grave.
 - Pancreatite o precedenti di questa condizione se associati a grave ipertrigliceridemia.
 - Grave malattia epatica, in atto o pregressa, fino a quando i valori della funzionalità epatica non sono tornati alla norma.
 - Tumori epatici (benigni o maligni), in atto o pregressi.
 - Patologie maligne, accertate o sospette, degli organi genitali o della mammella, se ormono-dipendenti.
 - Sanguinamento della vagina di natura non accertata.

- Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1 di questo medicinale.

L'uso concomitante di NELOVA con medicinali contenenti ombitasvir/paritaprevir/ritonavir e dasabuvir è controindicato (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

AVVERTENZE

Nel caso in cui fosse presente una delle condizioni o uno dei fattori di rischio menzionati sotto, l'idoneità di NELOVA deve essere discussa con la donna.

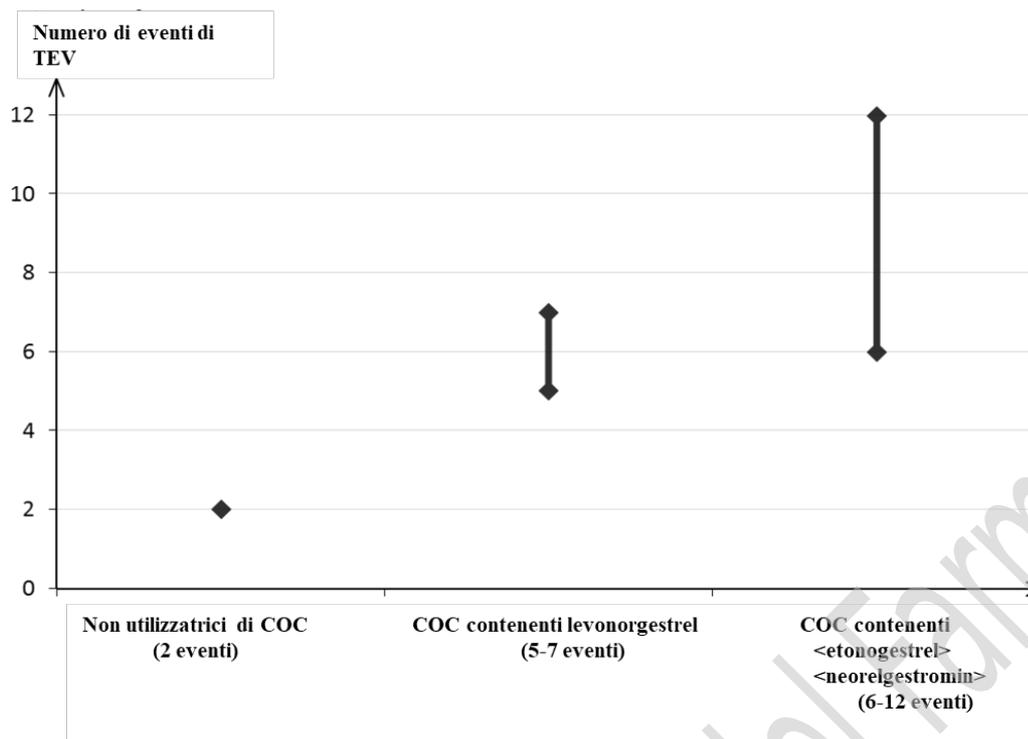
In caso di peggioramento o di prima comparsa di uno qualsiasi di questi fattori di rischio o di queste condizioni, si deve invitare la donna a rivolgersi al proprio medico per determinare se l'uso di NELOVA debba essere interrotto.

1. Disturbi circolatori

Rischio di tromboembolia venosa (TEV)

- L'uso di qualsiasi contraccettivo ormonale combinato (COC) aumenta il rischio di tromboembolia venosa (TEV) rispetto al non uso. **Ai prodotti che contengono levonorgestrel, norgestimato o noretisterone si associa il più basso rischio di TEV. Il rischio associato agli altri prodotti come NELOVA può essere anche doppio. La decisione di usare un prodotto diverso da quelli associati a un rischio di TEV più basso deve essere presa solo dopo aver discusso con la donna per assicurarsi che essa comprenda il rischio di TEV associato a NELOVA, il modo in cui i suoi attuali fattori di rischio influenzano tale rischio e il fatto che il rischio di sviluppare una TEV è massimo nel primo anno di utilizzo. Vi sono anche alcune evidenze che il rischio aumenti quando l'assunzione di un COC viene ripresa dopo una pausa di 4 o più settimane.**
- Circa 2 donne su 10.000 che non usano un COC e che non sono in gravidanza, svilupperanno una TEV nell'arco di un anno. In una singola donna, però, il rischio può essere molto superiore, a seconda dei suoi fattori di rischio sottostanti (vedere oltre).
- Si stima che su 10.000 donne che usano un COC a basso dosaggio che contiene levonorgestrel, circa 6¹ svilupperanno una TEV in un anno. Sono stati riscontrati risultati non coerenti sul rischio di TEV associato a NELOVA rispetto ai COC che contengono levonorgestrel (con stime del rischio relativo comprese tra nessun aumento, RR = 0,96 e un aumento di quasi due volte, RR = 1,90). Questi valori corrispondono all'incirca a 6-12 TEV all'anno per 10.000 donne che usano NELOVA.
- In entrambi i casi, il numero di TEV all'anno è inferiore al numero previsto nelle donne in gravidanza o nel periodo post-parto.
- La TEV può essere fatale nell'1-2 % dei casi.
- **Numero di eventi di TEV per 10.000 donne in un anno**

¹ Valore mediano dell'intervallo 5-7 per 10.000 donne/anno, basato su un rischio relativo di circa 2,3-3,6 dei COC contenenti levonorgestrel rispetto al non uso.



- Molto raramente, in donne che usano COC sono stati riportati casi di trombosi in altri vasi sanguigni, ad esempio vene e arterie epatiche, mesenteriche, renali o retiniche.

Fattori di rischio per la TEV

Il rischio di complicanze tromboemboliche venose nelle donne che usano COC può aumentare notevolmente se la donna presenta fattori di rischio aggiuntivi, soprattutto se tali fattori di rischio sono più di uno (vedere la tabella).

Questo medicinale è controindicato se una donna presenta più fattori di rischio che aumentano il suo rischio di trombosi venosa (vedere paragrafo 4.3). Se una donna presenta più di un fattore di rischio, è possibile che l'aumento del rischio sia maggiore della somma dei singoli fattori; in questo caso deve essere considerato il rischio totale di TEV. Se si ritiene che il rapporto rischi-benefici sia negativo, non si deve prescrivere un COC (vedere paragrafo 4.3).

Tabella: Fattori di rischio per la TEV

Fattore di rischio	Commento
Obesità (indice di massa corporea (IMC) superiore a 30 kg/m ²)	Il rischio aumenta considerevolmente all'aumentare dell'IMC. Da prendere particolarmente in considerazione se sono presenti anche altri fattori di rischio.
Immobilizzazione prolungata, interventi chirurgici maggiori, interventi chirurgici di qualsiasi tipo a gambe e pelvi, interventi neurochirurgici o trauma maggiore Nota: anche l'immobilizzazione temporanea, inclusi i viaggi in aereo di durata > 4 ore, può essere un fattore di rischio per la TEV, specialmente in donne con altri fattori di rischio	In queste situazioni è consigliabile interrompere l'uso del cerotto/della pillola/dell'anello (in caso di interventi elettivi almeno quattro settimane prima) e non riavviarlo fino a due settimane dopo la ripresa completa della mobilità. Per evitare gravidanze indesiderate si deve utilizzare un altro metodo contraccettivo. Se NELOVA non è stato preventivamente interrotto, deve essere preso in considerazione un trattamento antitrombotico.

Fattore di rischio	Commento
Anamnesi familiare positiva (tromboembolia venosa in un fratello/sorella o un genitore, specialmente in età relativamente giovane, cioè prima dei 50 anni).	Se si sospetta una predisposizione ereditaria, la donna deve essere inviata a uno specialista per un parere prima di decidere l'assunzione di qualsiasi COC.
Altre condizioni mediche associate a TEV	Cancro, lupus eritematoso sistemico, sindrome uremica emolitica, malattia infiammatoria intestinale cronica (morbo di Crohn o colite ulcerosa) e malattia a cellule falciformi.
Avanzare dell'età	In particolare al di sopra dei 35 anni

- Non vi è accordo sul possibile ruolo delle vene varicose e della tromboflebite superficiale nell'esordio e nella progressione della trombosi venosa.
- Si deve tenere conto del maggior rischio di tromboembolia in gravidanza, in particolare nel periodo di 6 settimane del puerperio (per informazioni su "Gravidanza e allattamento" vedere paragrafo 4.6).

Sintomi di TEV (trombosi venosa profonda ed embolia polmonare)

Nel caso si presentassero dei sintomi, le donne devono essere invitate a rivolgersi immediatamente a un medico e a informarlo del fatto che stanno assumendo un COC.

I sintomi di trombosi venosa profonda (TVP) possono includere:

- gonfiore unilaterale della gamba e/o del piede o lungo una vena della gamba;
- dolore o dolorabilità alla gamba che può essere avvertito/a solo in piedi o camminando;
- maggiore sensazione di calore nella gamba colpita; pelle della gamba arrossata o con colorazione anomala.

I sintomi di embolia polmonare (EP) possono includere:

- comparsa improvvisa e inspiegata di respiro affannoso e di respirazione accelerata;
- tosse improvvisa che può essere associata a emottisi;
- dolore toracico acuto;
- stordimento mentale grave o capogiro;
- battito cardiaco accelerato o irregolare.

Alcuni di questi sintomi (come "respiro affannoso" e "tosse") sono aspecifici e possono essere interpretati erroneamente come eventi più comuni o meno gravi (ad es. infezioni delle vie respiratorie).

Altri segni di occlusione vascolare possono includere: dolore improvviso, gonfiore o colorazione lievemente azzurra di un'estremità.

Se l'occlusione ha luogo nell'occhio i sintomi possono variare da offuscamento indolore della visione fino a perdita della vista. Talvolta la perdita della visione avviene quasi immediatamente.

Rischio di tromboembolismo arterioso (TEA)

Studi epidemiologici hanno associato l'uso dei COC a un aumento del rischio di tromboembolismo arterioso (infarto miocardico) o di accidente cerebrovascolare (ad es. attacco ischemico transitorio, ictus). Gli eventi tromboembolici arteriosi possono essere fatali.

Fattori di rischio di TEA

Il rischio di complicanze tromboemboliche arteriose o di un accidente cerebrovascolare nelle donne che utilizzano COC aumenta in presenza di fattori di rischio (vedere la tabella).

Il medicinale è controindicato se una donna presenta un fattore di rischio grave o più fattori di rischio di TEA che aumentano il suo rischio di sviluppare trombosi arteriosa (vedere paragrafo 4.3). Se una donna presenta più di un fattore di rischio, è possibile che l'aumento del rischio sia maggiore della somma dei singoli fattori;

in questo caso deve essere considerato il suo rischio totale. Se si ritiene che il rapporto rischi-benefici sia negativo, non si deve prescrivere un COC (vedere paragrafo 4.3).

Tabella: Fattori di rischio di TEA

Fattore di rischio	Commento
Età avanzata	In particolare al di sopra dei 35 anni
Fumo	Alle donne deve essere consigliato di non fumare se desiderano usare un COC. Alle donne di età superiore a 35 anni che continuano a fumare deve essere vivamente consigliato l'uso di un metodo contraccettivo diverso.
Iperensione	
Obesità (indice di massa corporea (IMC) superiore a 30 kg/m ²)	Il rischio aumenta considerevolmente all'aumentare dell'IMC. Particolarmente importante nelle donne con altri fattori di rischio.
Anamnesi familiare positiva (tromboembolismo arterioso in un fratello/sorella o un genitore, specialmente in età relativamente giovane, cioè prima dei 50 anni).	Se si sospetta una predisposizione ereditaria, la donna deve essere inviata a uno specialista per un parere prima di decidere l'assunzione di qualsiasi COC.
Emicrania	Un aumento della frequenza o della gravità dell'emicrania durante l'uso di COC (che può essere prodromico di un evento cerebrovascolare) può rappresentare un motivo di interruzione immediata.
Altre condizioni mediche associate ad eventi vascolari avversi	Diabete mellito, iperomocisteinemia, cardiopatia valvolare e fibrillazione atriale, dislipoproteinemia e lupus eritematoso sistemico.

Sintomi di TEA

Nel caso si presentassero dei sintomi di questo tipo, le donne devono rivolgersi immediatamente a un operatore sanitario e informarlo del fatto che stanno assumendo un COC.

I sintomi di un accidente cerebrovascolare possono includere:

- intorpidimento o debolezza improvvisa del viso, di un braccio o di una gamba, soprattutto su un lato del corpo;
- improvvisa difficoltà a camminare, capogiro, perdita dell'equilibrio o della coordinazione;
- improvvisa confusione, difficoltà a parlare o comprendere;
- improvvisa difficoltà a vedere con uno o con entrambi gli occhi;
- improvvisa cefalea, grave o prolungata, senza causa nota;
- perdita di coscienza o svenimento con o senza crisi convulsiva.

Sintomi temporanei suggeriscono che si tratti di un attacco ischemico transitorio (TIA).

I sintomi di infarto miocardico (IM) possono includere:

- dolore, fastidio, pressione, pesantezza, sensazione di schiacciamento o di pienezza al torace, a un braccio o sotto lo sterno;
- fastidio che si irradia a schiena, mascella, gola, braccio, stomaco;
- sensazione di pienezza, indigestione o soffocamento;
- sudorazione, nausea, vomito o capogiro;
- estrema debolezza, ansia o respiro affannoso;
- battiti cardiaci accelerati o irregolari.

- In caso di TEV o TEA sospetti o confermati, il COC deve essere sospeso. Deve essere iniziata un'adeguata contraccezione a causa della teratogenicità della terapia anticoagulante (cumarinici).

2. Tumori

- Studi epidemiologici indicano che l'uso prolungato di contraccettivi orali costituisce un fattore di rischio per lo sviluppo del cancro della cervice nelle donne affette da papilloma virus umano (HPV). Tuttavia, continua a esservi incertezza su quanto questo risultato sia influenzato da fattori confondenti (ad es. differenze nel numero dei partner sessuali o uso di contraccettivi di barriera). Non sono disponibili dati epidemiologici sul rischio di cancro della cervice nelle utilizzatrici dell'anello vaginale (vedere "Esame clinico/Visita medica").
- Una meta-analisi di 54 studi epidemiologici ha evidenziato che le donne che usano attualmente i COC hanno un rischio relativo (RR = 1,24) lievemente aumentato di diagnosi di cancro della mammella. L'eccesso di rischio scompare gradualmente nel corso dei 10 anni successivi alla cessazione dell'uso dei COC. Dal momento che nelle donne al di sotto dei 40 anni il cancro della mammella è raro, il numero dei casi in più diagnosticati nelle donne che assumono o hanno assunto di recente un COC è basso rispetto al rischio globale di cancro della mammella. Il cancro della mammella diagnosticato nelle utilizzatrici tende a essere clinicamente meno avanzato rispetto a quello diagnosticato nelle donne che non hanno mai usato un COC. Il maggior rischio osservato può essere dovuto a una diagnosi più precoce del cancro della mammella nelle donne che assumono COC, agli effetti biologici degli stessi o a una combinazione di entrambi i fattori.
- Nelle donne che usano COC sono stati riportati raramente tumori del fegato benigni e, ancor più raramente, tumori maligni del fegato. In casi isolati, questi tumori hanno provocato emorragie intraddominali che hanno messo le pazienti in pericolo di vita. Pertanto, se una donna che usa NELOVA dovesse presentare forte dolore addominale alto, ingrossamento del fegato o segni indicativi di emorragia intra-addominale, nella diagnosi differenziale deve essere presa in considerazione la possibilità che si tratti di un tumore del fegato.

3. Aumenti dell'ALT

- Durante gli studi clinici in pazienti trattati per le infezioni da virus dell'epatite C (HCV) con medicinali contenenti ombitasvir/paritaprevir/ritonavir e dasabuvir con o senza ribavirina, si sono verificati aumenti della transaminasi (ALT) superiori a 5 volte il limite superiore del valore normale (ULN) con una frequenza significativamente maggiore nelle donne che utilizzavano medicinali contenenti etinilestradiolo come i contraccettivi ormonali combinati (COC) (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

4. Altre condizioni

- Donne con ipertrigliceridemia o familiarità per questa condizione possono presentare un aumentato rischio di pancreatite qualora assumano contraccettivi ormonali.
- Benché in molte donne che assumono contraccettivi ormonali siano stati riportati lievi innalzamenti della pressione sanguigna, aumenti clinicamente rilevanti sono rari. Non è stata stabilita una chiara correlazione tra l'impiego di contraccettivi ormonali e ipertensione clinica. Tuttavia, se durante l'uso di NELOVA dovesse verificarsi una prolungata ipertensione clinicamente significativa, per prudenza il medico deve sospendere l'uso dell'anello e trattare l'ipertensione. Se appropriato, l'uso di NELOVA può essere ripreso qualora, a seguito di terapia antipertensiva, siano stati ottenuti valori pressori normali.
- Sia durante la gravidanza che durante l'assunzione di contraccettivi ormonali è stata riportata la comparsa o l'aggravamento delle condizioni di seguito elencate, ma l'evidenza di una associazione con l'impiego dei contraccettivi ormonali è incerta: ittero e/o prurito da colestasi; formazione di calcoli biliari, porfiria, lupus eritematoso sistemico, sindrome uremica emolitica, corea di Sydenham, herpes gestationis, perdita dell'udito da otosclerosi.
- Gli estrogeni esogeni possono indurre o aggravare i sintomi dell'angioedema (ereditario).

- Disturbi acuti o cronici della funzionalità epatica possono richiedere la sospensione dell'uso di NELOVA finché i parametri della funzionalità epatica non siano tornati alla norma. La ricomparsa di itterizia colestatica e/o prurito da colestasi, già manifestatisi in gravidanza o durante un precedente trattamento con steroidi sessuali, richiede l'interruzione dell'uso dell'anello.
- Gli estrogeni e i progestinici possono influenzare la resistenza periferica all'insulina e la tolleranza al glucosio, ma non vi è prova della necessità di un aggiustamento del regime terapeutico nelle pazienti diabetiche che usano contraccettivi ormonali. Tuttavia durante l'uso di questo medicinale, le pazienti diabetiche debbono essere attentamente seguite specialmente nel primo mese di utilizzo.
- Con l'impiego dei contraccettivi ormonali sono stati segnalati l'insorgenza o il peggioramento del morbo di Crohn e della colite ulcerosa, ma l'evidenza di una associazione con il loro impiego è incerta.
- Può comparire occasionalmente cloasma, soprattutto nelle donne con precedenti di cloasma gravidico. Durante l'uso di NELOVA, le donne con tendenza al cloasma devono evitare l'esposizione al sole o alle radiazioni ultraviolette.
- Se una donna soffre di una qualsiasi delle seguenti condizioni, può non essere in grado di inserire correttamente NELOVA o può perdere l'anello: prollasso della cervice uterina, cistocele e/o rettocele, stipsi grave o cronica.
Molto raramente è stato segnalato l'inserimento accidentale di NELOVA nell'uretra, con possibile migrazione fino alla vescica. Pertanto, se si presentassero i sintomi di una cistite, nella diagnosi differenziale occorre considerare il posizionamento non corretto.
- Occasionalmente possono verificarsi casi di vaginite durante l'uso di NELOVA. Non vi sono indicazioni che l'efficacia di NELOVA possa essere influenzata dal trattamento della vaginite o che l'uso di NELOVA possa influenzare il trattamento della vaginite (vedere paragrafo 4.5).
- Molto raramente è stato riportato che l'anello ha aderito al tessuto vaginale, richiedendone la rimozione da parte di personale sanitario addetto. In alcuni casi, quando il tessuto ha ricoperto l'anello, la rimozione è stata ottenuta tagliando l'anello senza incidere il tessuto vaginale sovrastante.
- Umore depresso e depressione sono effetti indesiderati ben noti dell'uso dei contraccettivi ormonali (vedere paragrafo 4.8). La depressione può essere seria ed è un fattore di rischio ben noto per il comportamento suicida e il suicidio. Alle donne si deve consigliare di contattare il medico in caso di alterazioni dell'umore e sintomi depressivi, anche a breve distanza dall'inizio del trattamento.

ESAME CLINICO/VISITA MEDICA

Prima di iniziare o riprendere l'uso di questo medicinale si deve raccogliere un'anamnesi completa (inclusa l'anamnesi familiare) e si deve escludere una gravidanza. Si deve misurare la pressione arteriosa ed eseguire un esame clinico, guidato dalle controindicazioni (vedere paragrafo 4.3) e dalle avvertenze (vedere paragrafo 4.4). È importante attirare l'attenzione della donna sulle informazioni relative alla trombosi venosa o arteriosa, incluso il rischio associato a NELOVA rispetto ad altri COC, sui sintomi di TEV e TEA, i fattori di rischio noti e cosa fare in caso di sospetta trombosi.

La donna deve anche essere informata della necessità di leggere attentamente il foglio illustrativo e di seguirne i consigli. La frequenza e il tipo di esami devono basarsi su linee guida consolidate e devono adattarsi alla singola donna.

Le donne devono essere informate che i contraccettivi ormonali non proteggono dalle infezioni da HIV (AIDS) e da altre malattie sessualmente trasmesse.

RIDUZIONE DELL'EFFICACIA

L'efficacia di NELOVA può essere ridotta in caso di non aderenza alle informazioni fornite (paragrafo 4.2) o quando vengono usati contemporaneamente medicinali che diminuiscono la concentrazione plasmatica di etinilestradiolo e/o etonogestrel (paragrafo 4.5).

RIDOTTO CONTROLLO DEL CICLO

Durante l'uso di NELOVA possono verificarsi sanguinamenti irregolari (spotting osanguinamento intermestruale). Se le emorragie irregolari si manifestano dopo cicli precedentemente regolari mentre NELOVA viene usato seguendo la posologia raccomandata, si devono prendere in considerazione cause non ormonali e, per escludere tumori maligni o una gravidanza, debbono essere attuate misure diagnostiche adeguate, che possono comprendere un raschiamento.

In alcune donne può non presentarsi emorragia da sospensione durante l'intervallo senza anello. Se l'anello è stato usato secondo le istruzioni descritte al paragrafo 4.2 è improbabile che si sia instaurata una gravidanza. Tuttavia, se precedentemente alla prima mancata emorragia da sospensione NELOVA non è stato usato secondo le istruzioni o se le emorragie da sospensione mancanti sono due, si deve escludere una gravidanza prima di continuare ad utilizzare il medicinale.

ESPOSIZIONE DELL'UOMO A ETINILESTRADIOLO ED ETONOGESTREL

Non sono stati esaminati l'entità e il possibile ruolo farmacologico dell'esposizione a etinilestradiolo ed etonogestrel dei partner sessuali maschili attraverso l'assorbimento dal pene.

ROTTURA DELL'ANELLO

È stato segnalato che in occasioni molto rare NELOVA si è aperto durante l'uso (vedere paragrafo 4.5). In associazione alla rottura dell'anello è stata segnalata lesione della vagina. Si consiglia alla donna di rimuovere l'anello rotto e reinserire appena possibile un nuovo anello, e di usare in aggiunta un metodo di barriera, come un preservativo maschile, per i successivi 7 giorni. Deve essere presa in considerazione la possibilità di una gravidanza e la donna deve contattare il medico.

ESPULSIONE

È stato riportato che NELOVA può essere espulso, per esempio se l'anello non è stato inserito in modo appropriato, durante la rimozione di un tampone assorbente, durante il rapporto sessuale o in caso di stipsi grave o cronica. Una espulsione prolungata può portare a insuccesso del contraccettivo e/o sanguinamento intermestruale. Pertanto, per assicurare l'efficacia, si deve consigliare alla donna di verificare regolarmente la presenza di NELOVA (per esempio, prima e dopo un rapporto sessuale).

Se NELOVA viene accidentalmente espulso e rimane fuori dalla vagina per **meno di 3 ore**, l'efficacia contraccettiva non si riduce. La donna deve lavare l'anello con acqua fredda o tiepida (non calda) e reinserirlo appena possibile, ma al più tardi entro 3 ore.

Se NELOVA è rimasto fuori dalla vagina, o si sospetta sia rimasto fuori dalla vagina per **più di 3 ore**, l'efficacia contraccettiva può ridursi. In quel caso, devono essere seguiti i suggerimenti forniti nel paragrafo 4.2 "Cosa fare se l'anello viene temporaneamente espulso dalla vagina".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

INTERAZIONI CON ALTRI MEDICINALI

Nota: si devono consultare le informazioni sulla prescrizione dei medicinali concomitanti per identificare potenziali interazioni.

Effetti di altri medicinali su NELOVA

Possono verificarsi interazioni con farmaci o prodotti a base di erbe che sono induttori degli enzimi microsomiali, che possono indurre un aumento della clearance degli ormoni sessuali con conseguente sanguinamento intermestruale e/o insuccesso dell'efficacia contraccettiva.

Gestione

L'induzione enzimatica può essere osservata già dopo pochi giorni di trattamento. In genere, la massima induzione enzimatica si osserva nel giro di poche settimane. Dopo l'interruzione della terapia, l'induzione enzimatica può permanere per circa 4 settimane.

Trattamento a breve termine

Le donne in trattamento con farmaci o prodotti a base di erbe che sono induttori enzimatici devono utilizzare temporaneamente un metodo di barriera o un altro metodo contraccettivo in aggiunta a NELOVA. Nota: NELOVA non deve essere usato in associazione a un diaframma, un cappuccio cervicale o un preservativo femminile. Il metodo di barriera deve essere utilizzato per tutto il periodo della terapia con il farmaco concomitante e per i 28 giorni successivi alla sua interruzione. Se la somministrazione del farmaco concomitante prosegue oltre le 3 settimane di uso di un anello, l'anello successivo dovrà essere inserito immediatamente senza osservare il consueto intervallo senza anello.

Trattamento a lungo termine

Nelle donne in trattamento a lungo termine con principi attivi che sono induttori degli enzimi epatici, si raccomanda l'uso di un altro metodo contraccettivo non ormonale affidabile.

Le seguenti interazioni sono state riportate in letteratura.

Sostanze che aumentano la clearance dei contraccettivi ormonali combinati

Possono verificarsi interazioni con medicinali o prodotti a base di erbe che inducono enzimi microsomiali, in modo specifico gli enzimi del citocromo P450 (CYP), che possono indurre un aumento della clearance riducendo le concentrazioni plasmatiche degli ormoni sessuali e dunque diminuire l'efficacia dei contraccettivi ormonali combinati, incluso NELOVA. Questi medicinali includono fenitoina, fenobarbital, primidone, bosentan, carbamazepina, rifampicina e probabilmente anche oxcarbazepina, topiramato, felbamato, griseofulvina, alcuni inibitori della proteasi (ad es. ritonavir) e inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa (ad es. efavirenz) dell'HIV e prodotti contenenti il rimedio erboristico a base di erba di S. Giovanni.

Sostanze che hanno effetti variabili sulla clearance dei contraccettivi ormonali combinati

Quando somministrate in concomitanza con contraccettivi ormonali, molte combinazioni di medicinali inibitori della proteasi (ad es. nelfinavir) e inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa (ad es. nevirapina) dell'HIV, e/o combinazioni con medicinali per l'HCV (ad es. boceprevir, telaprevir), possono aumentare o diminuire le concentrazioni plasmatiche dei progestinici, incluso etonogestrel, o degli estrogeni. In alcuni casi l'effetto netto di queste variazioni può essere clinicamente rilevante.

Sostanze che diminuiscono la clearance dei contraccettivi ormonali combinati

La rilevanza clinica di potenziali interazioni con inibitori enzimatici è sconosciuta.

La somministrazione concomitante con inibitori potenti (ad es. ketoconazolo, itraconazolo, claritromicina) o moderati (ad es. fluconazolo, diltiazem, eritromicina) del CYP3A4 può aumentare le concentrazioni sieriche di estrogeni o progestinici, incluso etonogestrel.

Durante l'uso concomitante di preparazioni intravaginali, inclusi antimicotici, antibiotici e lubrificanti (vedere paragrafo 4.4 "Rottura dell'anello"), sono state segnalate rotture dell'anello. Stando ai dati di farmacocinetica, gli antimicotici e gli spermicidi per uso vaginale non dovrebbero influire sull'efficacia contraccettiva e sulla sicurezza di NELOVA.

I contraccettivi ormonali possono interferire con il metabolismo di altri medicinali. Di conseguenza, le concentrazioni plasmatiche e tissutali possono aumentare (ad es. ciclosporina) o diminuire (ad es. lamotrigina).

Interazioni farmacodinamiche

L'uso concomitante con medicinali contenenti ombitasvir/paritaprevir/ritonavir e dasabuvir con o senza ribavirina, può aumentare il rischio di incrementi dell'ALT (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Pertanto, le donne che usano NELOVA devono passare a un metodo contraccettivo alternativo (ad es., contraccettivo a base di solo progestinico o metodi non ormonali) prima di iniziare la terapia con questo regime di associazione. NELOVA può essere ripreso 2 settimane dopo la fine del trattamento con tale regime di associazione.

ESAMI DI LABORATORIO

L'impiego di steroidi contraccettivi può influenzare i risultati di alcuni esami di laboratorio tra i quali i parametri biochimici della funzionalità epatica, tiroidea, surrenalica e renale, i livelli plasmatici delle proteine di trasporto (per esempio della globulina legante i corticosteroidi e della globulina legante gli ormoni sessuali), le frazioni lipido/lipoproteiche, i parametri del metabolismo dei carboidrati, della coagulazione e della fibrinolisi. Le variazioni rientrano, in genere, nei limiti dei valori normali di laboratorio.

INTERAZIONI CON I TAMPONI ASSORBENTI

I dati farmacocinetici mostrano che l'uso dei tamponi assorbenti non ha effetto sull'assorbimento sistemico degli ormoni rilasciati da NELOVA. In rare occasioni, NELOVA può essere espulso durante la rimozione di un tampone (vedere i suggerimenti in "Cosa fare se l'anello viene temporaneamente espulso dalla vagina").

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Fertilità

NELOVA è indicato per la prevenzione della gravidanza. Se la donna vuole smettere di usare NELOVA perché vuole rimanere incinta, si consiglia di attendere la comparsa di una mestruazione naturale prima di provare a concepire, in quanto questo la aiuterà a calcolare quando deve nascere il bambino.

Gravidanza

Questo medicinale non è indicato durante la gravidanza. Se dovesse instaurarsi una gravidanza con NELOVA *in situ*, l'anello deve essere rimosso. Ampi studi epidemiologici non hanno rivelato alcun incremento del rischio di difetti congeniti nei bambini nati da donne che hanno fatto uso di COC prima della gravidanza, né alcun effetto teratogeno nei casi in cui un COC sia stato usato inavvertitamente durante la fase iniziale della gravidanza.

Uno studio clinico in un piccolo numero di donne ha mostrato che, a dispetto della somministrazione intravaginale, le concentrazioni intrauterine di steroidi contraccettivi con un anello contenente etonogestrel/etinilestradiolo sono simili ai livelli osservati nelle utilizzatrici di COC (vedere paragrafo 5.2). Non è stata riportata esperienza clinica di esiti di gravidanze esposte all'anello contenente etonogestrel/etinilestradiolo.

Il maggior rischio di TEV nel periodo post parto, deve essere preso in considerazione quando viene ripresa l'assunzione di NELOVA (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Allattamento

L'allattamento può essere influenzato dagli estrogeni, in quanto essi possono ridurre la quantità e modificare la composizione del latte materno. L'uso di NELOVA deve perciò essere di solito sconsigliato fino a quando la madre non ha completato lo svezzamento. Piccole quantità di steroidi contraccettivi e/o dei loro metaboliti possono essere escrete nel latte ma non vi è prova che ciò danneggi la salute del bambino.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Sulla base del profilo farmacodinamico, NELOVA non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati riportati più frequentemente negli studi clinici con questo medicinale sono stati cefalea, infezioni vaginali e secrezione vaginale, ciascuno riportato dal 5-6% delle donne.

Descrizione di alcune reazioni avverse

Nelle donne che usano COC è stato osservato un maggior rischio di eventi trombotici e tromboembolici arteriosi e venosi, tra cui infarto miocardico, ictus, attacchi ischemici transitori, trombosi venosa ed embolia polmonare, e tale rischio è discusso più dettagliatamente nel paragrafo 4.4.

Anche altri effetti indesiderati sono stati segnalati nelle donne che usano COC: questi effetti sono discussi più dettagliatamente nel paragrafo 4.4.

Nella tabella seguente sono elencate le reazioni avverse da farmaci segnalate nelle sperimentazioni cliniche, negli studi osservazionali o durante l'uso post-marketing con l'anello contenente etonogestrel/etinilestradiolo.

Viene riportato il termine MedDRA più appropriato per descrivere un determinato evento avverso.

Tutte le reazioni avverse sono elencate in base alla classificazione per sistemi e organi e alla frequenza; comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per sistemi e organi	Comune	Non comune	Raro	Non nota¹
Infezioni ed infestazioni	Infezione vaginale	Cervicite, cistite, infezione delle vie urinarie		
Disturbi del sistema immunitario				Reazioni di Ipersensibilità, inclusi angioedema e anafilassi
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Appetito aumentato		
Disturbi psichiatrici	Depressione, libido diminuita	Labilità affettiva, umore alterato, sbalzi di umore		
Patologie del sistema nervoso	Cefalea, emicrania	Capogiro, ipoestesia		
Patologie dell'occhio		Disturbo visivo		
Patologie vascolari		Vampata di calore	Tromboembolia venosa Tromboembolism o arterioso	

Classificazione per sistemi e organi	Comune	Non comune	Raro	Non nota¹
Patologie gastrointestinali	Dolore addominale, nausea	Distensione dell'addome, diarrea, vomito, stipsi		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Acne	Alopecia, eczema, prurito, eruzione cutanea		Cloasma Orticaria
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Dolore dorsale, spasmi muscolari, dolore a un arto		
Patologie renali e urinarie		Disuria, urgenza della minzione, pollachiuria		
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Dolorabilità mammaria, prurito genitale femminile, dismenorrea, dolore pelvico, secrezione vaginale	Amenorrea, fastidio mammario, aumento di volume mammario, massa in sede mammaria, polipo cervicale, sanguinamento coitale, dispareunia, ectropion della cervice, mastopatia fibrocistica, metrorragia, fastidio alla pelvi, sindrome premestruale, spasmo dell'utero, sensazione di bruciore della vagina, odore della vagina, dolore alla vagina, fastidio vulvovaginale, secchezza vulvovaginale	Galattorrea	Patologie del pene
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Stanchezza, irritabilità, malessere, edema, sensazione di corpo estraneo		Crescita eccessiva di tessuto nella sede dell'anello vaginale
Esami diagnostici	Aumento ponderale	Pressione arteriosa aumentata		
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	Fastidio correlato al l'anello vaginale, espulsione del l'anello vaginale	Complicanza da anello vaginale		Lesione vaginale associata a rottura dell'anello

1) Elenco di eventi avversi basato su segnalazioni spontanee.

In associazione con l'uso di COC sono stati riportati tumori ormono-dipendenti (ad es. tumori del fegato, cancro della mammella). Per ulteriori informazioni vedere paragrafo 4.4.

Molto raramente è stata segnalata l'apertura di NELOVA durante l'uso (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

Interazioni

Le interazioni tra contraccettivi ormonali ed altri farmaci (induttori enzimatici) possono comportare sanguinamento intermestruale e/o insuccesso dell'efficacia contraccettiva (vedere paragrafo 4.5).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo: <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati riportati effetti negativi gravi dovuti a sovradosaggio da contraccettivi ormonali. In questa circostanza possono presentarsi sintomi quali nausea, vomito e, nelle ragazze giovani, lieve sanguinamento vaginale. Non vi sono antidoti e un eventuale trattamento deve essere sintomatico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Altri ginecologici, Contraccettivi intravaginali, anello vaginale con progesterone ed estrogeni, codice ATC: G02BB01.

Meccanismo d'azione

NELOVA contiene etonogestrel ed etinilestradiolo. L'etonogestrel è un progestinico derivato del 19-nortestosterone e si lega con elevata affinità ai recettori del progesterone negli organi bersaglio. L'etinilestradiolo è un estrogeno largamente usato nei contraccettivi. L'effetto contraccettivo di NELOVA si basa su vari meccanismi il più importante dei quali è l'inibizione dell'ovulazione.

Efficacia e sicurezza clinica

Studi clinici sono stati effettuati a livello mondiale (USA, Europa e Brasile) su donne fra i 18 ed i 40 anni d'età. L'efficacia contraccettiva è apparsa per lo meno paragonabile a quella nota per i contraccettivi combinati per via orale.

Nella tabella seguente sono indicati gli indici di Pearl (numero di gravidanze per un anno di utilizzo da parte di 100 donne) riscontrati negli studi clinici con questo medicinale.

Metodo di analisi	Indice di Pearl	IC al 95%	Numero di cicli
ITT (utilizzatrici + insuccesso del metodo)	0,96	0,64–1,39	37.977
PP (insuccesso del metodo)	0,64	0,35–1,07	28.723

Con l'uso di COC a più alto dosaggio (0,05 mg di etinilestradiolo) il rischio di carcinoma endometriale e ovarico si riduce. Rimane da stabilire se ciò si applichi anche ai contraccettivi a più basso dosaggio come NELOVA.

PROFILO DEI SANGUINAMENTI

Un ampio studio comparativo verso un contraccettivo orale a base di levonorgestrel/etinilestradiolo 150/30 µg (n = 512 vs n = 518), che ha valutato le caratteristiche dei sanguinamenti vaginali su 13 cicli, ha

mostrato una bassa incidenza di spotting o sanguinamenti intermestruali per l'anello vaginale (2,0-6,4 %). Inoltre, nella maggior parte dei soggetti (58,8-72,8 %) il sanguinamento vaginale è comparso esclusivamente durante l'intervallo senza anello.

EFFETTI SULLA DENSITÀ MINERALE OSSEA

Gli effetti di NELOVA (n = 76) sulla densità minerale ossea sono stati studiati in confronto a un dispositivo intrauterino non ormonale (IUD) (n = 31) per un periodo di due anni. Non sono stati osservati effetti avversi sulla massa ossea.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di NELOVA nelle adolescenti di età inferiore a 18 anni non sono state studiate.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Etonogestrel

Assorbimento

L'etonogestrel rilasciato dall'anello vaginale è rapidamente assorbito dalla mucosa vaginale. Le concentrazioni sieriche massime di etonogestrel, di circa 1.700 pg/mL, sono raggiunte circa una settimana dopo l'inserimento. Le concentrazioni sieriche mostrano delle lievi fluttuazioni e si riducono lentamente fino a circa 1.600 pg/mL dopo 1 settimana, 1.500 pg/mL dopo 2 settimane e 1.400 pg/mL dopo 3 settimane di uso. La biodisponibilità assoluta è di circa il 100 %, maggiore di quella ottenuta dopo somministrazione orale. I livelli di etonogestrel nella cervice e intrauterini sono stati misurati in un piccolo numero di donne che usavano l'anello vaginale o un contraccettivo orale contenente 0,150 mg di desogestrel e 0,020 mg di etinilestradiolo. I livelli osservati erano comparabili.

Distribuzione

Etonogestrel è legato all'albumina sierica e alla globulina legante gli ormoni sessuali (SHBG, *sex hormone binding globulin*). Il volume apparente di distribuzione di etonogestrel è di 2,3 L/kg.

Biotrasformazione

Etonogestrel è metabolizzato attraverso le vie conosciute del metabolismo degli steroidi. La clearance sierica apparente è di circa 3,5 L/h. Non è stata trovata interazione diretta con l'etinilestradiolo somministrato in concomitanza.

Eliminazione

I livelli sierici di etonogestrel diminuiscono in modo bifasico. La fase di eliminazione terminale è caratterizzata da una emivita di circa 29 ore. Etonogestrel e i suoi metaboliti sono escreti in un rapporto urina/bile di circa 1,7:1. L'emivita dell'escrezione dei metaboliti è di circa 6 giorni.

Etinilestradiolo

Assorbimento

L'etinilestradiolo rilasciato dall'anello vaginale viene rapidamente assorbito dalla mucosa vaginale. Le concentrazioni sieriche massime, pari a circa 35 pg/mL, sono raggiunte dopo 3 giorni dall'inserimento e si riducono a 19 pg/mL dopo 1 settimana, 18 pg/mL dopo 2 settimane e 18 pg/mL dopo 3 settimane di uso. L'esposizione sistemica mensile all'etinilestradiolo (AUC_{0-∞}) con l'anello è pari a 10,9 ng·h/mL. La biodisponibilità assoluta è all'incirca del 56%, paragonabile all'assunzione orale di etinilestradiolo. I livelli di etinilestradiolo nella cervice e intrauterini sono stati misurati in un piccolo numero di donne che usavano l'anello o un contraccettivo orale contenente 0,150 mg di desogestrel e 0,020 mg di etinilestradiolo. I livelli

osservati erano comparabili.

Distribuzione

Etinilestradiolo è largamente, ma non specificamente, legato all'albumina sierica. È stato determinato un volume apparente di distribuzione di circa 15 L/kg.

Biotrasformazione

La principale via metabolica di etinilestradiolo è l'idrossilazione aromatica ma si forma anche una ampia varietà di metaboliti idrossilati e metilati, presenti come metaboliti liberi e come coniugati solfati e glucuronati. La clearance apparente è pari a circa 35 L/h.

Eliminazione

I livelli sierici di etinilestradiolo diminuiscono in modo bifasico. La fase di eliminazione terminale è caratterizzata da una grande variazione individuale dell'emivita, con un'emivita mediana di circa 34 ore. L'etinilestradiolo immodificato non viene escreto; i metaboliti di etinilestradiolo sono escreti in un rapporto urina/bile pari a 1,3:1. L'emivita dell'escrezione dei metaboliti è di circa 1,5 giorni.

Popolazioni speciali

Popolazione pediatrica

La farmacocinetica di questo medicinale non è stata studiata in adolescenti sane dopo il menarca con meno di 18 anni di età.

Effetto della compromissione renale

Non sono stati effettuati studi per valutare l'effetto della malattia renale sulla farmacocinetica di NELOVA.

Effetto della compromissione epatica

Non sono stati condotti studi per valutare l'effetto della malattia epatica sulla farmacocinetica di NELOVA. Tuttavia, gli ormoni steroidei possono essere scarsamente metabolizzati in donne con funzionalità epatica compromessa.

Gruppi etnici

Non sono stati effettuati studi formali per valutare la farmacocinetica nei gruppi etnici.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici con etinilestradiolo ed etonogestrel non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno e tossicità della riproduzione, oltre a quelli già noti per l'uomo.

Valutazione del rischio ambientale (Environmental Risk Assessment, ERA)

Studi di valutazione del rischio ambientale hanno mostrato che 17 α -etinilestradiolo ed etonogestrel possono rappresentare un rischio per gli organismi delle acque superficiali (vedere paragrafo 6.6).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Copolimero di etilene vinilacetato, 28 % vinilacetato; copolimero di etilene vinilacetato, 9 % vinilacetato; magnesio stearato.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

24 mesi

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

La bustina richiudibile deve essere utilizzata solamente per lo smaltimento del prodotto alla fine della somministrazione, ma non per la conservazione durante l'uso.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Bustina contenente un singolo anello di NELOVA. La bustina è costituita da un foglio di alluminio con uno strato interno di polietilene a bassa densità e uno strato esterno in polietilene tereftalato (PET). La bustina è richiudibile e impermeabile ed è confezionata in una scatola di cartone stampata insieme al foglio illustrativo. Ogni scatola contiene 1 o 3 anelli.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Vedere paragrafo 4.2. NELOVA deve essere inserito prima della data di scadenza. Dopo essere stato rimosso, NELOVA deve essere riposto nella bustina richiudibile e smaltito insieme ai normali rifiuti domestici o in modo da evitare contatti accidentali. Questo medicinale può rappresentare un rischio per l'ambiente (vedere paragrafo 5.3). NELOVA non deve essere eliminato nel water. Eventuali anelli non utilizzati (scaduti) devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

LABORATOIRES BAILLEUL S.A.
10-12, Avenue Pasteur
L-2310 Lussemburgo
Lussemburgo

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

045999012 – “0,120 MG/0,015 MG/24 H DISPOSITIVO VAGINALE” 1 DISPOSITIVO IN BUSTINA AL/LDPE/PET

045999024 – “0,120 MG/0,015 MG/24 H DISPOSITIVO VAGINALE” 3 DISPOSITIVI IN BUSTINA AL/LDPE/PET

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE

20.02.2020

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

07/2020