

VALMISTEYHTEEN VETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

NuvaRing, 0,120 mg / 0,015 mg per 24 tuntia, depotlääkevalmiste, emättimeen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

NuvaRing sisältää 11,7 mg etonogestreelia ja 2,7 mg etinyyliestradiolia. Emätinrenkaasta vapautuu keskimäärin 0,120 mg etonogestreelia ja 0,015 mg etinyyliestradiolia vuorokaudessa 3 viikon ajan.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Depotlääkevalmiste, emättimeen

NuvaRing on joustava, läpinäkyvä, väritön tai lähes väritön rengas, jonka halkaisija on 54 mm ja poikittaisläpimitta 4 mm.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Raskauden ehkäisy.

NuvaRing on tarkoitettu fertiili-ikäisille naisille. Teho ja turvallisuus on tutkittu 18–40-vuotiailla naisilla.

NuvaRing-valmisteen määräämistä koskevassa päätöksessä on otettava huomioon valmisteen käyttäjän nykyiset riskitekijät, erityisesti laskimotromboemolian (VTE) riskitekijät, ja millainen NuvaRing-käytön VTE:n riski on verrattuna muiden yhdistelmäehkäisyvalmisteiden riskeihin (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Jotta ehkäisyteho saavutetaan, NuvaRingia on käytettävä ohjeiden mukaan (ks. ”Miten NuvaRingia käytetään” ja ”Käytön aloittaminen”).

Pediatriset potilaat

NuvaRingin turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiailla nuorilla ei ole tutkittu.

Antotapa

MITEN NUVARINGIA KÄYTETÄÄN

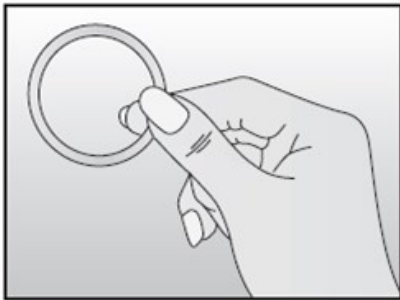
Nainen voi itse asettaa NuvaRing-renkaan emättimeen. Lääkärin tulee neuvoa potilaalle valmisteen asetus ja poisto. Rengas asetetaan mukavimmalta tuntuvassa asennossa, esim. seisten toinen jalka kohotettuna ja tuettuna, kyykyssä tai selinmakuulla. NuvaRing puristetaan kokoon ja vietään emättimeen niin syväälle, että se ei tunnu. Vaihtoehtoinen tapa asettaa rengas on käyttää NuvaRing-asetinta, joka toimitetaan erillisenä tai sisältyy pakkaukseen. NuvaRing-asetin ei välttämättä ole saatavilla kaikissa maissa. NuvaRingin tarkalla sijainnilla emättimessä ei ole merkitystä ehkäisytehon kannalta (ks. kuvat 1–4).

Kun NuvaRing on asetettu paikalleen (ks. ”Käytön aloittaminen”), se jätetään emättimeen yhtäjaksoisesti kolmeksi viikoksi. Naisia on neuvottava tarkistamaan säännöllisesti NuvaRingin paikallaan olo emättimessä (esim. ennen yhdyntää ja sen jälkeen). Jos NuvaRing epähuomiossa poistuu emättimestä, naisen tulee seurata kohdassa 4.2 ”Jos NuvaRing on väliaikaisesti poissa emättimestä” annettuja ohjeita (lisätietoa myös kohdassa 4.4 ”Ekspulsio”). NuvaRing on poistettava 3 viikon käytön jälkeen samana viikonpäivänä kuin se asetettiin. Viikon tauon jälkeen asetetaan uusi rengas (esim. jos NuvaRing on asetettu paikalleen keskiviikkona klo 22.00, se poistetaan 3 viikon kuluttua keskiviikkona noin klo 22.00. Uusi rengas asetetaan seuraavana keskiviikkona). NuvaRing poistetaan koukistamalla etusormi renkaan reunan alle tai tarttumalla reunaan etu- ja keskisormella ja vetämällä rengas ulos (ks. kuva 5). Käytetty rengas pannaan pussiinsa (ei saa jättää lasten eikä kotieläinten ulottuville) ja hävitetään kohdassa 6.6 kuvatulla tavalla. Tyhjennysvuoto alkaa yleensä 2 - 3 päivän kuluttua NuvaRingin poistamisesta ja saattaa jatkua vielä kun on aika asettaa uusi rengas.

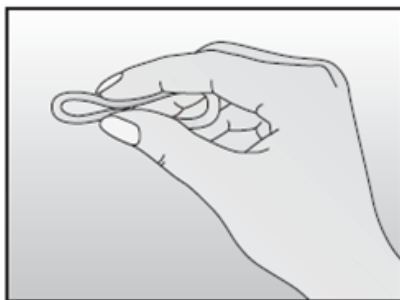
Käyttö muiden emättimeen asetettavien ehkäisyvalmisteiden kanssa

NuvaRing voi vaikeuttaa tiettyjen muiden emättimeen asetettavien ehkäisyvalmisteiden oikeaa paikoilleenasettamista, esim. emättimeen tai kohdunkaulaan asetettavat ehkäisykupit tai naisten kondomi. Näitä ehkäisyvälineitä ei tulisi käyttää NuvaRing-valmisteen lisäksi.

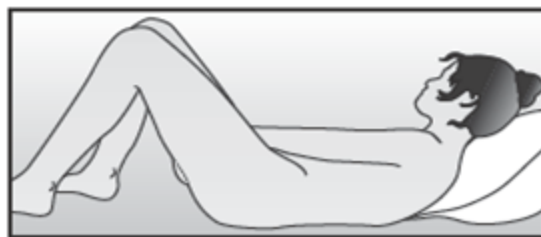
NuvaRingin asettaminen paikoilleen sormin:



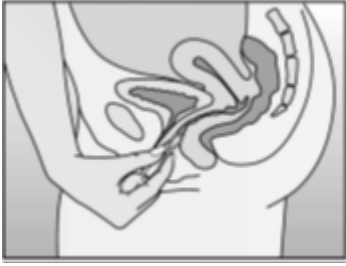
*Kuva 1
Ota NuvaRing pussista.*



*Kuva 2
Purista rengas kokoon.*



*Kuva 3
Asetu renkaan asettamisen kannalta mukavaan asentoon.*



Kuva 4A



Kuva 4B



Kuva 4C

Vie rengas toisella kädellä emättimeen (kuva 4A). Tarvittaessa voit levittää häpyhuulia toisella kädellä. Työnnä rengas emättimeen niin syvälle, ettei se tunnu (kuva 4B). Jätä rengas emättimeen 3 viikoksi (kuva 4C).



Kuva 5

Poista NuvaRing koukistamalla etusormi renkaan reunan alle tai tarttumalla reunaan etu- ja keskisormella ja vetämällä rengas ulos.

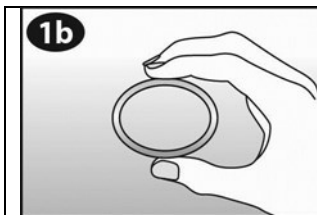
NuvaRingin asettaminen paikoilleen asettimen avulla:

1: Valmistelu



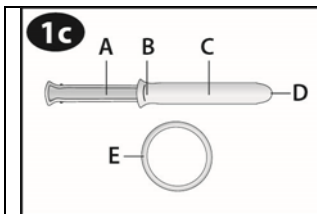
1a

Pese kädet ennen pakkauksen avaamista. Avaa pakkaus VASTA juuri ennen käyttöä. ÄLÄ käytä, jos sisältö tai pakkaus näyttää vahingoittuneelta.



1b

Asetin on tarkoitettu käytettäväksi AINOASTAAN NuvaRing-renkaan, ei muiden valmisteiden kanssa.

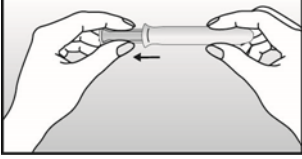
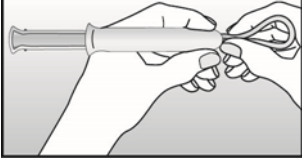
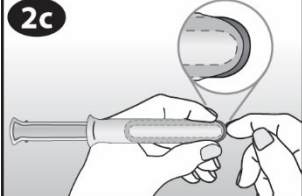
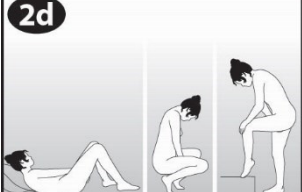


1c

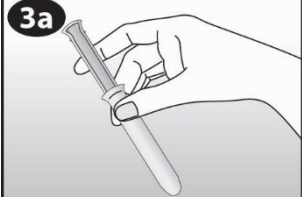
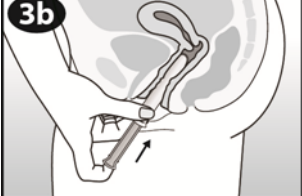
Tutustu kuvaan, jotta tunnistat asettimen eri osat.

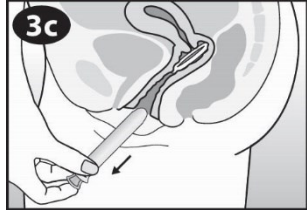
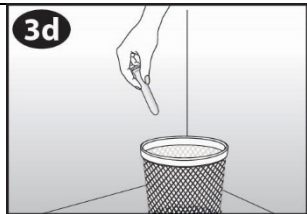
- A. Mäntä
- B. Sormituki
- C. Asetin
- D. Aukko
- E. NuvaRing

2: Asettimen valmistelu ja asento

 <p>2a</p>	<p>Vedä mäntää varovasti ulos niin pitkälle kunnes se pysähtyy.</p>
 <p>2b</p>	<p>Purista rengasta vastakkaisilta puolilta yhteen ja työnnä rengas asettimen aukkoon.</p>
 <p>2c</p>	<p>Työnnä rengas varovasti asettimeen. Renkaan pään tulee jäädä hiukan näkyviin asettimen aukosta.</p>
 <p>2d</p>	<p>Valitse asento, joka tuntuu mukavimmalta renkaan asettamiseen. Voit esimerkiksi asettua selinmakuulle, kyykistyä tai seistä toinen jalka kohotettuna ja tuettuna.</p>

3: Asettaminen & asettimen hävittäminen

 <p>3a</p>	<p>Aseta peukalo ja keskisormi sormituulle.</p>
 <p>3b</p>	<p>Vie asetin varovasti emättimeen kunnes sormet (jotka ovat sormituella) koskettavat emätinaukkoa.</p> <p>Työnnä sitten varovasti etusormella mäntä kokonaan asettimen sisään.</p> <p>Jotkut naiset ovat tunteneet lievää lyhytaikaista pistelyä asettimen käytön yhteydessä.</p>

	<p>Rengas työnny ulos asettimesta. Poista asetin varovasti.</p>
	<p>Tarkista, että rengas EI ole asettimessa. Hävitä käytetty asetin kotitalousjätteiden mukana. ÄLÄ huuhto sitä alas WC:stä. ÄLÄ käytä asetinta uudelleen.</p>

KÄYTÖN ALOITTAMINEN

Ei edeltävää hormonaalista ehkäisyä edellisen kierron aikana

NuvaRing tulee asettaa paikalleen naisen luonnollisen kuukautiskierron 1. päivänä (eli ensimmäisenä vuotopäivänä). NuvaRingin voi asettaa kierron 2.–5. päivänä, mutta tällöin ensimmäisen kierron 7 ensimmäisen renkaan käyttöpäivän ajaksi suositellaan lisäksi jonkin estemenetelmän käyttöä.

Vaihto hormonaalisesta yhdistelmäehkäisyvalmisteesta NuvaRing-renkaaseen

NuvaRing tulee asettaa viimeistään aiemman hormonaalisen yhdistelmäehkäisyvalmisteen tavanomaisen tablettitauon, laastaritauon tai lumetablettijakson päättymistä seuraavana päivänä.

Mikäli aiempaa menetelmää on käytetty johdonmukaisesti ja oikein ja on kohtuullisen varmaa, että nainen ei ole raskaana, voi aiemmasta hormonaalisesta yhdistelmäehkäisyvalmisteesta siirtyä NuvaRingiin myös syklin minä tahansa muuna päivänä.

Aiemman menetelmän hormoniton ajanjakso ei saa koskaan ylittää sen suositeltua pituutta.

Vaihto pelkkää progesteriinia sisältävästä ehkäisyvalmisteesta (minipilleristä, implantaatista tai injektioista) tai progesteriinia vapauttavasta kohdunsisäisestä ehkäisimestä (IUS, intrauterine system) NuvaRing-renkaaseen

Minipilleristä voidaan siirtyä käyttämään NuvaRing-rengasta koska tahansa (implantaatista tai kohdunsisäisestä ehkäisimestä niiden poistopäivänä ja injektioista seuraavana suunniteltuna injektiopäivänä) mutta kaikissa em. tapauksissa naisen tulisi NuvaRing-renkaaseen siirryttyään lisäksi käyttää jotain estemenetelmää 7 ensimmäisen renkaan käyttöpäivän ajan.

Ensimmäisellä raskauskolmanneksella tapahtuneen raskauden keskeytymisen jälkeen

Käyttö voidaan aloittaa heti. Muita ehkäisymenetelmiä ei tällöin tarvita. Jos käytön aloittaminen heti ei ole suotavaa, noudatetaan kohdassa ”Ei edeltävää hormonaalista ehkäisyä edellisen kierron aikana” annettuja ohjeita. Siihen asti naista tulee kehottaa käyttämään jotain muuta ehkäisymenetelmää.

Synnytyksen tai toisella raskauskolmanneksella tapahtuneen raskauden keskeytymisen jälkeen

Käyttö imetyksen aikana, katso kohta 4.6.

Renkaan käyttö aloitetaan neljännellä viikolla synnytyksen tai toisella raskauskolmanneksella tapahtuneen raskauden keskeytymisen jälkeen. Jos käyttö aloitetaan myöhemmin, tulee 7 ensimmäisen renkaan käyttöpäivän aikana käyttää lisäksi jotain estemenetelmää. Jos nainen on jo ollut yhdynnässä, ennen NuvaRing-renkaan käytön aloittamista on raskaus suljettava pois tai odotettava seuraavien kuukautisten alkamista.

KÄYTTÖOHJEISTA POIKKEAMINEN

Valmisteen ehkäisyteho ja syklikontrolli voivat heikentyä, jos käyttöohjeita ei noudateta. Jos ohjeista on poikettu, on ehkäisytehon säilymistä varmistamiseksi noudatettava seuraavia ohjeita:

Jos tauko renkaan vaihdon yhteydessä on ollut liian pitkä

Uusi rengas tulee asettaa heti muistettaessa. Lisäksi seuraavien 7 päivän ajan tulee käyttää jotain estemenetelmää, esim. miesten kondomia. Jos nainen on ollut yhdynnässä tauon aikana, raskauden mahdollisuus on otettava huomioon. Raskauden mahdollisuus on sitä suurempi, mitä pitempi tauko renkaan käytössä on ollut.

Jos NuvaRing on väliaikaisesti poissa emättimestä

NuvaRing-renkaan annetaan olla paikallaan emättimessä yhtäjaksoisesti kolmen viikon ajan. Jos rengas epähuomiossa poistuu emättimestä tulisi se viileällä tai haalealla (ei kuumalla) vedellä huuhtelun jälkeen asettaa välittömästi uudelleen paikalleen.

Jos NuvaRing on poissa emättimestä **alle 3 tuntia**, sen ehkäisyteho ei heikkene. Rengas tulee asettaa takaisin mahdollisimman pian, viimeistään 3 tunnin sisällä.

Jos NuvaRing on ollut tai sen epäillään olleen poissa emättimestä **yli 3 tuntia ensimmäisen tai toisen käyttöviikon aikana**, ehkäisyteho on voinut heikentyä. Rengas tulee asettaa takaisin heti muistettaessa ja jotain estemenetelmää, esim. miesten kondomia, on käytettävä kunnes NuvaRingia on käytetty yhtäjaksoisesti 7 päivää. Mitä kauemmin NuvaRing on ollut poissa emättimestä ja mitä lähempänä on NuvaRingin käytössä pidettävä tauko, sitä suurempi on raskauden mahdollisuus.

Jos NuvaRing on ollut tai sen epäillään olleen poissa emättimestä **yli 3 tuntia kolmannen käyttöviikon aikana**, ehkäisyteho on voinut heikentyä. Naisen on otettava ehkäisyrengas pois emättimestä ja valittava toinen seuraavasta kahdesta vaihtoehdosta:

1. Aseta uusi rengas välittömästi.
Huomaa: Uuden renkaan asettaminen aloittaa seuraavan kolmen viikon käyttöjakson. Edellisen kierron tyhjennysvuoto voi jäädä tulematta. Kuitenkin läpäisyvuotoa tai tiputteluvuotoa voi esiintyä.
2. Odota tyhjennysvuotoa ja aseta uusi rengas viimeistään 7 päivän (7×24 tuntia) kuluttua edellisen renkaan poistamisesta tai renkaan tulemisesta epähuomiossa ulos emättimestä.
Huomaa: Tämä tulee valita ainoastaan jos rengasta on käytetty yhtäjaksoisesti edellisten 7 päivän ajan.

Jos NuvaRing on ollut poissa emättimestä tuntemattoman ajan, on raskauden mahdollisuus otettava huomioon. Ennen uuden renkaan asettamista on tehtävä raskaustesti.

Jos renkaan käyttö on kestänyt liian pitkään

Vaikka ei ole suositeltavaa pidentää käyttöä yli kolmen viikon, ehkäisyteho on yhä riittävä, jos NuvaRingia on käytetty **enintään 4 viikkoa**. Käyttäjä voi pitää viikon tauon ja asettaa sen jälkeen uuden renkaan. Jos NuvaRing on ollut emättimessä **yli 4 viikkoa**, ehkäisyteho voi olla heikentynyt, ja raskaus on suljettava pois ennen uuden NuvaRing-renkaan asettamista.

Jos käyttäjä ei ole noudattanut käyttöohjeita eikä seuraavan käyttötauon aikana tule tyhjennysvuotoa, raskaus on suljettava pois ennen uuden NuvaRing-renkaan asettamista emättimeen.

KUINKA MUUTTAA KUUKAUTISTEN ALKAMISPÄIVÄÄ TAI SIIRTÄÄ KUUKAUTISIA

Jos poikkeuksellisesti naisen on **sirrettävä** kuukautisiaan, hänen tulee aloittaa uuden renkaan käyttö ilman taukoa. Seuraavaa rengasta voidaan käyttää taas enintään 3 viikkoa. Tällöin voi esiintyä läpäisy- tai tiputteluvuotoa. NuvaRing-renkaan säännöllinen käyttö aloitetaan uudestaan tavanomaisen viikon tauon jälkeen.

Jos nainen haluaa **muuttaa** kuukautisten alkamispäivää nykyisestä joksikin toiseksi viikonpäiväksi, häntä voidaan neuvoa lyhentämään seuraavaa käyttötauoa niin monella päivällä kuin hän haluaa. Mitä lyhempi tauko sitä suurempi riski, että tyhjennysvuotoa ei tule ja että seuraavan renkaan käytön aikana esiintyy läpäisy- ja tiputteluvuotoa.

4.3 Vasta-aiheet

Yhdistelmäehkäisyvalmisteita ei pidä käyttää seuraavien tilojen yhteydessä. Jos jokin näistä tiloista ilmenee NuvaRingin käytön aikana, rengas on poistettava heti.

- Laskimotromboembolia (VTE) tai sen riski
 - laskimotromboembolia – tällä hetkellä esiintyvä VTE (potilas antikoagulanttilääkityksellä) tai anamneesissa VTE (esim. syvä laskimotromboosi [SLT] tai keuhkoembolia)
 - tiedossa oleva perinnöllinen tai hankittu laskimotromboembolia-alttius, kuten APC-resistenssi, (mukaan lukien Faktori V Leiden), antitrombiini III:n puutos, C-proteiinin puutos, S-proteiinin puutos
 - suuri leikkaus ja siihen liittyvä pitkittynyt immobilisaatio (ks. kohta 4.4)
 - useiden riskitekijöiden aiheuttama suuri laskimotromboembolian riski (ks. kohta 4.4)
- Valtimotromboembolia tai sen riski
 - valtimotromboembolia - tällä hetkellä esiintyvä tai aiemmin esiintynyt valtimotromboembolia (esim. sydäninfarkti) tai sitä ennakoiva tila (esim. *angina pectoris*)
 - aivoverisuonisairaus - tällä hetkellä esiintyvä tai aiemmin esiintynyt aivohalvaus tai sitä ennakoiva tila (esim. ohimenevä aivoverenkiertohäiriö, TIA)
 - tiedossa oleva perinnöllinen tai hankittu valtimotromboembolia-alttius, kuten hyperhomokysteemia ja fosfolipidivasta-aineet (kardioliipinivasta-aineet, lupusantikoagulantti)
 - anamneesissa migreeni, johon liittyy fokaalisia neurologisia oireita
 - monista riskitekijöistä (ks. kohta 4.4) tai yhden vakavan riskitekijän esiintymisestä johtuva suuri valtimotromboemboliariski. Näitä riskitekijöitä voivat olla:
 - diabetes, jossa esiintyy verisuunioireita
 - vaikea hypertensio
 - vaikea dyslipoproteinemia
- Haimatulehdus tai aikaisempi haimatulehdus, jos siihen liittyi vakava hypertriglyseridemia.
- Vaikea maksasairaus, nykyinen tai aiemmin ilmennyt, niin kauan kuin maksa-arvot eivät ole palautuneet normaaleiksi.
- Nykyinen tai aiemmin ilmennyt hyvän- tai pahanlaatuinen maksakasvain.
- Todetut tai oletetut sukupuolielinten tai rintojen maligniteetit, joihin sukupuolihormonit vaikuttavat.
- Vaginaverenvuoto, jonka syytä ei ole selvitetty.
- Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai jollekin kohdassa 6.1 mainitulle NuvaRingin apuaineelle.

NuvaRing on vasta-aiheinen käytettäessä samanaikaisesti ombitasviiri/paritapreviiri/ritonaviri-yhdistelmää ja dasabuviiria sisältäviä lääkkeitä tai glekapreviiri/pibrentasviiri-yhdistelmää sisältäviä lääkkeitä (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

VAROITUKSET

NuvaRing-valmisteen soveltuvuudesta on keskusteltava naisen kanssa, jos hänellä esiintyy mikä tahansa alla mainituista tiloista tai riskitekijöistä.

Jos jokin näistä tiloista tai riskitekijöistä pahenee tai ilmenee ensimmäisen kerran, käyttäjää on kehoitettava ottamaan yhteys lääkäriin, joka päättää, pitääkö NuvaRing-valmisteen käyttö keskeyttää.

1. Verenkiertohäiriöt

Laskimotromboembolian (VTE) riski

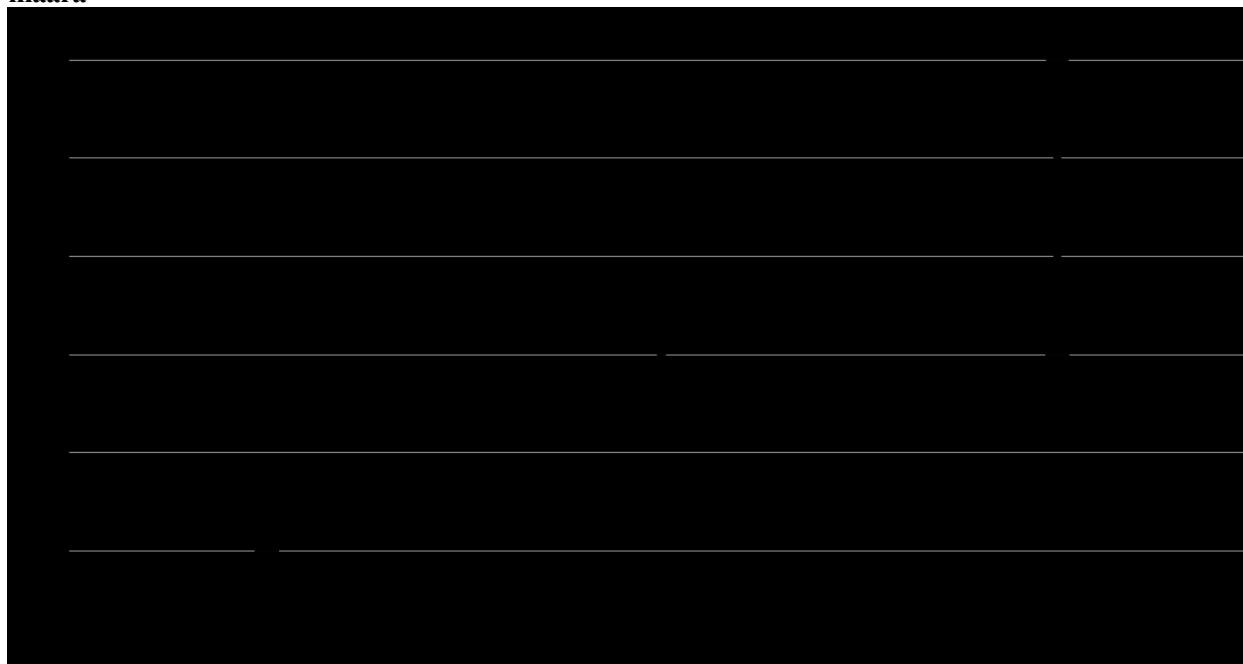
- Minkä tahansa yhdistelmäehkäisyvalmisteen käyttö lisää laskimotromboembolian (VTE) riskiä verrattuna siihen, että tällaista valmistetta ei käytetä lainkaan. **Levonorgestreelia, norges timaattia tai noretisteronia sisältäviin valmisteisiin liittyy pieni VTE:n riski. Tämä riski voi olla jopa kaksinkertainen muilla valmisteilla, kuten esimerkiksi NuvaRing-**

valmistella. Päätöksen muun kuin VTE:n riskiltään pienimmän valmisteen käyttämisestä saa tehdä vain sen jälkeen, kun ehkäisyä harkitsevan naisen kanssa on keskusteltu. Keskustelussa on varmistettava, että hän ymmärtää NuvaRing-valmisteen käyttöön liittyvän VTE:n riskin, miten hänen nykyiset riskitekijänsä vaikuttavat tähän riskiin ja että hänen VTE:n riskinsä on suurimmillaan ensimmäisen vuoden aikana, jona hän käyttää yhdistelmäehkäisyvalmistetta ensimmäistä kertaa elämässään. On myös jonkin verran näyttöä siitä, että riski suurenee, kun yhdistelmäehkäisyvalmisteen käyttö aloitetaan uudelleen vähintään 4 viikon tauon jälkeen.

- Noin kahdelle naiselle 10 000:sta, jotka eivät käytä yhdistelmäehkäisyvalmistetta eivätkä ole raskaana, kehittyy VTE yhden vuoden aikana. Yksittäisellä naisella tämä riski voi kuitenkin olla suurempi riippuen hänen omista, taustalla vaikuttavista riskitekijöistä (ks. jäljempänä).
- Arviolta noin kuudelle¹ naiselle 10 000:sta, jotka käyttävät levonorgestreelia sisältävää pieniannoksista yhdistelmäehkäisyvalmistetta, kehittyy VTE vuoden aikana. NuvaRing-valmisteen käyttöön liittyvästä VTE:n riskistä on saatu ristiriitaisia tuloksia verrattuna levonorgestreelia sisältävien yhdistelmäehkäisyvalmisteiden käyttöön (suhteellisen riskin estimaatit vaihtelevat siitä, ettei kasvua ole (RR=0,96) lähes 2-kertaiseen kasvuun (RR=1,90)). Tämä vastaa noin 6–12 VTE-tapausta vuodessa jokaista 10 000 NuvaRing-valmistetta käyttävää naista kohden.
- Molemmissa tapauksissa VTE-tapausten määrä vuotta kohti on pienempi kuin määrä, joka on odotettavissa naisilla raskauden aikana tai synnytyksen jälkeisenä aikana.
- VTE saattaa aiheuttaa kuoleman 1–2 %:ssa tapauksista.

VTE-tapausten määrä 10 000 naista kohti yhden vuoden aikana

VTE-tapausten määrä



Yhdistelmäehkäisyvalmistetta ei käytetä (2 tapausta)

Levonorgestreelia sisältävät yhdistelmäehkäisyvalmisteet (5–7 tapausta)

Etonogestreelia sisältävät yhdistelmäehkäisyvalmisteet (6–12 tapausta)

¹ Vaihteluvälin 5–7 keskipiste 10 000 naisvuotta kohden, mikä perustuu levonorgestreelia sisältävien yhdistelmäehkäisyvalmisteiden käytön suhteelliseen riskiin verrattuna käyttämättömyyteen, jolloin riski on noin 2,3–3,6.

- Yhdistelmäehkäisyvalmisteiden käyttäjillä tromboosia on erittäin harvoin raportoitu esiintyneen muissa verisuonissa (esim. maksan, suoliliepeen, munuaisten tai verkkokalvon laskimoissa ja valtimoissa).

Laskimotromboemolian riskitekijät

Yhdistelmäehkäisyvalmisteiden käyttäjillä esiintyvien laskimotromboemolisten komplikaatioiden riski voi suurentua huomattavasti, jos naisella on muita riskitekijöitä, erityisesti jos riskitekijöitä on useita (ks. taulukko).

NuvaRing-valmiste on vasta-aiheinen naisella, jolla on useita riskitekijöitä, jotka aiheuttavat suuren VTE:n riskin (ks. kohta 4.3). Jos naisella on useampia kuin yksi riskitekijä, nämä yhdessä voivat muodostaa yksittäisten tekijöiden summaa suuremman riskin – tässä tapauksessa VTE:n kokonaisriski on otettava huomioon. Jos hyöty-riski-suhteen katsotaan olevan negatiivinen, yhdistelmäehkäisyvalmistetta ei pidä määrätä (ks. kohta 4.3).

Taulukko: Laskimotromboemolian (VTE) riskitekijät

Riskitekijä	Kommentti
Ylipaino (painoindeksi yli 30 kg/m ²)	Riski suurenee huomattavasti painoindeksin noustessa. Huomioitava erityisesti silloin, jos muita riskitekijöitä on myös olemassa.
Pitkittynyt immobilisaatio, suuri leikkaus, kaikki jalkojen tai lantion alueen leikkaukset, neurokirurgia tai merkittävä trauma Huomioitavaa: väliaikainen immobilisaatio, mukaan lukien > 4 tunnin lentomatka, voi myös olla VTE:n riskitekijä, erityisesti naisilla, joilla on myös muita riskitekijöitä	Näissä tilanteissa on suositeltavaa lopettaa laastarin/tabletin/renkaan käyttö (elektiivisen leikkauksen kohdalla vähintään neljä viikkoa etukäteen), eikä sitä pidä jatkaa ennen kuin käyttäjä on ollut kaksi viikkoa täysin liikuntakykyinen. Jotain muuta raskaudenehkäisymenetelmää on käytettävä ei-toivotun raskauden ehkäisemiseksi. Antitromboottista hoitoa on harkittava, ellei NuvaRing-valmisteen käyttöä ole lopetettu etukäteen.
Positiivinen sukuanamneesi (tämänhetkinen tai aikaisempi VTE sisaruksella tai vanhemmalla, etenkin suhteellisen nuorella iällä, esim. alle 50-vuotiaana)	Jos perinnöllistä alttiutta epäillään, potilas on syytä ohjata erikoislääkärin tutkimuksiin ennen kuin minkään yhdistelmäehkäisyvalmisteen käytöstä päätetään.
Muut laskimotromboemiaan liitetyt sairaudet	Syöpä, systeeminen lupus erythematosus, hemolyyttis-ureeminen oireyhtymä, krooninen tulehduksellinen suolistosairaus (Crohnin tauti tai haavainen koliitti) ja sirppisoluanemia
Ikääntyminen	Eryisesti yli 35 vuoden ikä

- Suonikohjujen ja pinnallisen laskimontukkotulehduksen mahdollisesta yhteydestä laskimotromboosin alkamiseen tai etenemiseen ei ole yksimielisyyttä.
- Laskimotromboembolian suurempi riski raskauden ja erityisesti synnytyksen jälkeisten noin 6 viikon aikana on otettava huomioon (ks. lisätiedot kohdasta 4.6 "Raskaus ja imetys").

Laskimotromboembolian oireet (syvä laskimotromboosi ja keuhkoembolia)

Jos oireita ilmaantuu, naisia on neuvottava hakeutumaan välittömästi lääkärin hoitoon ja kertomaan, että he käyttävät yhdistelmäehkäisyvalmistetta.

Syvän laskimotromboosin (SLT) oireita voivat olla:

- toisen jalan ja/tai jalkaterän turvotus tai turvotus jalan laskimon kohdalla
- jalan kipu tai arkuus, joka saattaa tuntua vain seistessä tai kävellessä
- jalan lisääntynyt lämmöntunne, jalan ihon värin muutos tai punoitus.

Keuhkoembolian oireita voivat olla:

- äkillisesti alkanut, selittämätön hengenahdistus tai nopeutunut hengitys
- äkillinen yskä, johon saattaa liittyä veriysköksiä
- pistävä rintakipu
- vaikea pyörrytys tai huimaus
- nopea tai epäsäännöllinen sydämen syke.

Jotkut näistä oireista (esim. hengenahdistus, yskä) ovat epäspesifisiä, ja ne voidaan tulkita virheellisesti yleisluontoisemmiksi tai vähemmän vaikeiksi tapahtumiksi (esim. hengitystieinfektioiksi).

Muita verisuonitukoksen merkkejä voivat olla mm.: äkillinen kipu, turvotus ja sinertävä värimuutos raajassa.

Jos tukos tulee silmään, oireena voi olla esim. kivuton näön hämärtyminen, joka voi edetä näön menetykseen. Joskus näön menetys voi tapahtua lähes välittömästi.

Valtimotromboembolian (ATE) riski

Epidemiologisissa tutkimuksissa on osoitettu, että yhdistelmäehkäisyvalmisteiden käyttöön liittyy suurentunut valtimotromboembolian (sydäninfarkti) tai aivoverisuonitapahtuman (esim. aivojen ohimenevä verenkiertohäiriö (TIA), aivohalvaus) riski. Valtimotromboemboliset tapahtumat voivat johtaa kuolemaan.

Valtimotromboembolian (ATE) riskitekijät

Valtimotromboembolisten komplikaatioiden tai aivoverisuonitapahtuman riski yhdistelmäehkäisyvalmisteen käyttäjillä on korkeampi niillä naisilla, joilla on riskitekijöitä (ks. taulukko). NuvaRing-valmiste on vasta-aiheinen, jos naisella on joko yksi vakava tai useampia ATE:n riskitekijöitä, mikä aiheuttaa suuren valtimotromboemboliariskin (ks. kohta 4.3). Jos naisella on useampi kuin yksi riskitekijä, nämä yhdessä voivat muodostaa yksittäisten tekijöiden summaa suuremman riskin – tässä tapauksessa kokonaisriski on otettava huomioon. Jos hyöty-riski-suhteen katsotaan olevan negatiivinen, yhdistelmäehkäisyvalmistetta ei pidä määrätä (ks. kohta 4.3).

Taulukko: Valtimotromboembolian (ATE) riskitekijät

Riskitekijä	Kommentti
Ikääntyminen	Erityisesti yli 35 vuoden ikä
Tupakointi	Yhdistelmäehkäisyvalmistetta käyttäviä naisia on neuvottava olemaan tupakoimatta. Yli 35-vuotiaita, tupakoimista jatkavia naisia on vakavasti kehotettava käyttämään jotakin muuta ehkäisymenetelmää.
Korkea verenpaine	
Ylipaino (painoindeksi yli 30 kg/m ²)	Riski kasvaa huomattavasti painoindeksin noustessa. Erityisen tärkeää naisilla, joilla on muitakin riskitekijöitä.
Positiivinen sukuanamneesi (tämänhetkinen tai aikaisempi valtimotromboembolia sisaruksella tai vanhemmalla, etenkin suhteellisen nuorella iällä, esim. alle 50-vuotiaana).	Jos perinnöllistä alttiutta epäillään, potilas on syytä ohjata erikoislääkärin tutkimuksiin ennen kuin minkään yhdistelmäehkäisyvalmisteen käytöstä päätetään.
Migreeni	Migreenin esiintymistiheyden kasvu tai vaikeusasteen lisääntyminen (mikä saattaa olla aivoverisuonitapahtumaa ennakoiva oire) yhdistelmäehkäisyvalmisteen käytön aikana voi olla syy yhdistelmäehkäisyvalmisteen käytön välittömään keskeyttämiseen.
Muut verisuoniston haittatapahtumiin liitetyt sairaudet	Diabetes, hyperhomokysteinemia, sydämen läppävika ja eteisvärinä, dyslipoproteinemias ja systeeminen lupus erythematosus (SLE).

Valtimotromboembolian (ATE) oireet

Jos oireita ilmaantuu, naisia on neuvottava hakeutumaan välittömästi lääkärin hoitoon ja kertomaan, että he käyttävät yhdistelmäehkäisyvalmistetta.

Aivoverisuonitapahtuman oireita voivat olla:

- kasvojen, käsivarren tai jalan äkillinen tunnottomuus tai heikkous (varsinkin vain yhdellä puolella vartaloa esiintyvä)
- äkillinen kävelyn vaikeutuminen, huimaus, tasapainon tai koordinaation menetys
- äkillinen sekavuus, puhe- tai ymmärtämisvaikeudet
- äkillinen näön heikentyminen yhdessä tai molemmissa silmissä
- äkillinen, voimakas tai pitkittynyt päänsärky, jonka syytä ei tiedetä
- tajunnan menetys tai pyörtyminen, johon saattaa liittyä kouristuskohtaus.

Ohimenevät oireet viittaavat siihen, että tapahtuma on ohimenevä aivoverenkiertohäiriö (TIA).

Sydäninfarktin oireita voivat olla:

- kipu, epämiellyttävä tunne, paineen tunne, painon tunne, puristuksen tai täysinäisyyden tunne rinnassa, käsivarressa tai rintalastan takana

- selkään, leukaan, kurkkuun, käsivarteen ja/tai vatsaan säteilevä epämiellyttävä tunne
- täyteläisyyden, ruoansulatushäiriöiden tai tukehtumisen tunne
- hikoilu, pahoinvointi, oksentelu tai huimaus
- erittäin voimakas heikkouden tunne, ahdistuneisuus tai hengenahdistus
- nopea tai epäsäännöllinen sydämen syke.

Epäiltäessä laskimo- tai valtimotromboemboliaa tai diagnoosin varmistuttua yhdistelmäehkäisyvalmisteiden käyttö on lopetettava. Antikoagulanttihoidon (kumariinit) teratogeenisyyden vuoksi on tällöin aloitettava asianmukaisen ehkäisy menetelmän käyttö.

2. Kasvaimet

- Epidemiologiset tutkimukset osoittavat, että pitkäaikainen oraalisten ehkäisyvalmisteiden käyttö on riskitekijä kohdunkaulasyövän kehittymiselle naisilla, joilla on ihmisen papilloomavirus (HPV). On kuitenkin epävarmaa, missä määrin tähän havaintoon vaikuttavat sekoittavat tekijät (esim. eroavuudet sukupuolikumppanien lukumäärässä ja estemenetelmien käytössä). Kohdunkaulasyövän riskistä NuvaRingin käytön yhteydessä ei ole epidemiologisia tutkimuksia (ks. kohta ”Lääkäritutkimus”).
- Meta-analyysi 54 epidemiologisesta tutkimuksesta osoitti, että yhdistelmäehkäisytablettien tämänhetkisten käyttäjien suhteellinen rintasyöpäriski on hieman suurentunut (suhteellinen riskikerroin 1,24) ja että tämä riski häviää vähitellen 10 vuoden kuluessa yhdistelmäehkäisytablettien käytön loputtua. Koska rintasyöpä on harvinainen alle 40-vuotiailla naisilla, parhaillaan yhdistelmäehkäisytabletteja käyttävillä tai hiljattain niitä käyttäneillä havaittu rintasyöpädiagnoosien ylimäärä on pieni verrattuna yleiseen rintasyöpäriskiin. Ehkäisytablettien käyttäjillä diagnosoidut rintasyöpätapaukset ovat yleensä kliinisesti varhaisemmassa vaiheessa kuin ehkäisytabletteja käyttämättömällä diagnosoidut rintasyöpätapaukset. Havaittu riskin suureneminen voi johtua rintasyövän varhaisemmasta diagnoosista yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjillä, yhdistelmäehkäisytablettien biologisista vaikutuksista tai molemmista.
- Joskus harvoin yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjillä on raportoitu hyvänlaatuisia ja vielä harvemmin pahanlaatuisia maksakasvaimia. Yksittäistapauksissa nämä kasvaimet ovat aiheuttaneet hengenvaarallisia vatsaontelon sisäisiä verenvuotoja. Erotusdiagnostisesti maksakasvaimen mahdollisuus tulee ottaa huomioon, jos NuvaRing-renkaan käyttäjällä on voimakasta ylävatsakipua, suurentunut maksa tai merkkejä vatsaontelonsisäisestä verenvuodosta.

3. ALAT-arvon kohoaminen

- Kliinisissä tutkimuksissa, joissa käytettiin hepatiitti C -viruksen (HCV) hoitoon tarkoitettua yhdistelmää ombitasviiri/paritapreviiri/ritonaviiri ja dasabuviiria ribaviiriin kanssa tai ilman, naisilla, jotka käyttivät etinyyliestradiolia sisältävää lääkitystä, kuten hormonaalisia yhdistelmäehkäisyvalmisteita, transaminaasiarvo (ALAT) kohosi merkittävästi useammin yli viisinkertaiseksi viitearvon ylärajasta (ULN). Myös glekapreviiri/pibrentasviiri-yhdistelmää saaneista potilaista naisilla, jotka käyttivät etinyyliestradiolia sisältävää lääkitystä, kuten hormonaalisia yhdistelmäehkäisyvalmisteita, todettiin ALAT-arvon kohoamista (ks. kohdat 4.3 ja 4.5).

4. Muut tilat

- Hypertriglyseridemia tai sen esiintyminen suvussa voi suurentaa haimatulehduksen riskiä hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden käyttäjillä.
- Vaikka vähäistä verenpaineen kohoamista on raportoitu monilla hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden käyttäjillä, kliinisesti merkittävä verenpaineen kohoaminen on harvinaista. Hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden käytön ja kliinisen hypertension välistä yhteyttä ei ole vahvistettu. Jos verenpaine kuitenkin kohoaa kliinisesti merkitsevästi NuvaRing-renkaan käytön

aikana, lääkärin tulisi kehottaa lopettamaan valmisteen käyttö ja hoitaa hypertensiota. NuvaRing-valmisteen käytön jatkamista voi harkita, jos verenpainelääkityksellä saadaan aikaan normotensio.

- Seuraavia sairaustiloja tai niiden pahenemista on raportoitu sekä raskauden että hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden käytön yhteydessä, mutta niiden yhteydestä näiden valmisteiden käyttöön ei ole pitävää näyttöä: kolestaasiin liittyvä keltaisuus ja/tai kutina, sappikivimuodostus, porfyria, LED, hemolyytis-ureeminen oireyhtymä, Sydenhamin korea, herpes gestationis, otoskleroosiin liittyvä kuulon heikkeneminen.
- Eksogeeniset estrogeenit saattavat indusoida tai pahentaa perinnöllisen ja hankinnaisen angioedeeman oireita.
- NuvaRingin käytön keskeyttäminen saattaa olla tarpeen akuuteissa tai kroonisissa maksan toimintahäiriöissä, kunnes maksafunktioarvot ovat normalisoituneet. Renkaan käyttö on lopetettava, jos raskausaikana ensi kertaa ilmennyt tai aiempaan sukupuolihormonien käyttöön liittynyt kolestaattinen keltaisuus ja/tai kutina uusiutuu.
- Vaikka estrogeenit ja progestiinit voivat vaikuttaa perifeeriseen insuliiniresistenssiin tai glukosinsietoon, hormonaalisia ehkäisyvalmisteita käyttävien naisten diabeteshoidon muuttamistarpeesta ei ole näyttöä. NuvaRingia käyttäviä diabeetikkoja tulee kuitenkin seurata huolellisesti varsinkin ensimmäisten käyttökuukausien aikana.
- Crohnin taudin ja haavaisen paksusuolen tulehduksen ilmaantumista tai vaikeutumista on raportoitu tapahtuneen hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden käytön yhteydessä, mutta näyttöä näiden yhteydestä toisiinsa ei ole osoitettu sitovasti.
- Maksaläiskä voi joskus esiintyä, erityisesti jos niitä on esiintynyt raskausaikana. Maksaläiskäin taipuvaisten naisten tulisi välttää aurinkoa ja ultraviolettisäteilyaltistusta NuvaRing-renkaan käytön aikana.
- Jos naisella on jokin seuraavista tiloista, NuvaRing-renkaan asettaminen oikein emättimeen ei ehkä onnistu tai rengas saattaa pudota: kohdunkaulan prolapsi, kystosee tai rektosee, vaikea tai jatkuva ummetus. Hyvin harvoin on raportoitu että NuvaRing on tahattomasti asetettu virtsaputkeen ja mahdollisesti päätyneet virtsarakkoon. Sen vuoksi väärän sijainnin mahdollisuus tulee ottaa huomioon kystiitin oireiden erotusdiagnosoinnissa.
- Naisella saattaa NuvaRing-renkaan käytön aikana esiintyä emätintulehdusta. Ei ole osoitettu, että emätintulehduksen hoito vaikuttaisi NuvaRing-renkaan tehoon. Myöskään ei ole osoitettu, että NuvaRing-renkaalla olisi vaikutusta emätintulehduksen hoitoon (ks. kohta 4.5).
- Hyvin harvoin on raportoitu emätinrenkaan kiinnittymistä emätinkudokseen, jonka vuoksi terveydenhuollon ammattilainen joutuu poistamaan emätinrenkaan. Joissain tapauksissa, kun renkaan päälle on kasvanut kudosta, rengas on voitu poistaa katkaisemalla se; tällöin emätinkudosta ei ole tarvinnut leikata.
- Masentunut mieliala ja masennus ovat tunnettuja hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden käyttöön liittyviä haittavaikutuksia (ks. kohta 4.8). Masennus voi olla vakavaa, ja se on itsetuhoisen käyttäytymisen ja itsemurhan tunnettu riskitekijä. Naisia on kehotettava ottamaan yhteyttä lääkäriinsä, jos heillä esiintyy mielialan muutoksia ja masennuksen oireita, myös pian hoidon aloittamisen jälkeen.

LÄÄKÄRINTARKASTUS

Ennen NuvaRing-valmisteen käytön aloittamista tai uudelleen aloittamista potilaan sairaushistoria on selvitettävä täydellisesti (mukaan lukien sukuanamneesi), ja raskaus on suljettava pois. Naisen verenpaine on mitattava, ja hänelle on tehtävä lääkärintarkastus ottaen huomioon vasta-aiheet (ks. kohta 4.3) ja varoitukset (ks. kohta 4.4). On tärkeää kiinnittää naisen huomiota laskimo- ja valtimoveritulppia koskeviin tietoihin, kuten NuvaRing-valmisteen käyttöön liittyvään riskiin verrattuna muihin yhdistelmäehkäisyvalmisteisiin, laskimo- ja valtimoveritulppien oireisiin, tiedossa oleviin riskitekijöihin sekä siihen, mitä tehdä, jos epäilee veritulppaa.

Naista on myös neuvottava lukemaan pakkausseloste huolellisesti ja noudattamaan siinä annettuja ohjeita. Tarkastuskäyntien tiheyden ja luonteen pitää perustua vakiintuneisiin hoitosuosituksiin, ja ne on toteutettava kunkin naisen kliinisten tarpeiden mukaisesti.

Naisia on varoitettava siitä, että hormonaaliset ehkäisyvalmisteet eivät suojaa HIV-infektiolta (AIDS) tai muilta sukupuoliteitse tarttuvilta taudeilta.

TEHON HEIKKENEMINEN

Käyttöohjeiden noudattamatta jättäminen (kohta 4.2) tai plasman etinyyliestradioli- tai etonogestreeleipitoisuutta laskeva samanaikainen lääkitys (kohta 4.5) voivat heikentää NuvaRing-renkaan ehkäisytehoa.

SYKLIKONTROLLIN HEIKENTYMINEN

NuvaRing-rengasta käytettäessä saattaa esiintyä epäsäännöllisiä vuotoja (tiputtelu- tai läpäisyvuoto). Jos vuotohäiriöitä ilmaantuu kiertojen oltua aiemmin säännölliset ja jos NuvaRingia on käytetty ohjeiden mukaisesti, ei-hormonaaliset syyt on syytä ottaa huomioon. Asianmukaiset diagnostiset toimenpiteet (mahdollisesti kohdun kaavinta) ovat indisoituja maligniteetin tai raskauden poissulkemiseksi.

Joskus käyttötaujan aikana ei tule tyhjennysvuotoa. Jos NuvaRingia on käytetty kohdassa 4.2 annettujen ohjeiden mukaan, nainen ei todennäköisesti ole raskaana. Jos NuvaRingia ei kuitenkaan ole käytetty ohjeiden mukaan ennen tyhjennysvuodon ensimmäistä poisjääntiä, tai jos jo kaksi tyhjennysvuotoa on jäänyt tulematta, raskauden mahdollisuus on suljettava pois ennen käytön jatkamista.

MIEHEN ALTISTUMINEN ETINYYLIESTRADIOLILLE JA ETONOGESTREELILLE

Miespuolisen seksikumppanin etinyyliestradiolille ja etonogestreelille altistumista ja mahdollisia farmakologisia vaikutuksia peniksen kautta tapahtuvasta absorptiosta johtuen ei ole tutkittu.

RIKKOUTUNEET RENKAAT

Hyvin harvinaisissa tapauksissa NuvaRingin on raportoitu auenneen liitoskohdasta käytön aikana (ks. kohta 4.5). Renkaan rikkoutumiseen liittyviä emättimen vaurioita on raportoitu. Naista neuvotaan poistamaan rikkoutunut rengas ja asettamaan uusi rengas niin pian kuin mahdollista ja käyttämään lisäksi estemenetelmää, kuten miesten kondomia, seuraavien 7 päivän ajan. Raskauden mahdollisuus on huomioitava ja naisen otettava yhteyttä lääkäriin.

EKSPULSIO

Hyvin harvinaisissa tapauksissa NuvaRingin on raportoitu tulleen pois emättimestä, esimerkiksi jos rengasta ei ole asetettu oikein, tamponin poiston yhteydessä, yhdynnän aikana tai vaikean tai kroonisen ummetuksen takia. Jos valmiste on ollut pidempään poissa paikaltaan saattaa ehkäisyteho heikentyä ja ilmetä läpäisyvuotoja. Tämän vuoksi, ehkäisytehon varmistamiseksi naisen on hyvä säännöllisesti tarkistaa NuvaRingin paikallaan olo (esim. ennen yhdyntää ja sen jälkeen).

Mikäli NuvaRing on vahingossa tullut ulos emättimestä ja ollut poissa paikaltaan **alle kolme tuntia**, ehkäisyteho ei ole heikentynyt. Rengas tulee huuhdella kylmällä tai haalealla (ei kuumalla) vedellä ja asettaa takaisin mahdollisimman pian, mutta viimeistään kolmen tunnin sisällä.

Mikäli NuvaRing on ollut tai sen epäillään olleen poissa emättimestä **yli kolme tuntia**, ehkäisyteho on saattanut heikentyä. Tässä tapauksessa tulee seurata kohdassa 4.2 ”Jos NuvaRing on väliaikaisesti poissa emättimestä” annettuja ohjeita.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

YHTEISVAIKUTUKSET MUIDEN LÄÄKEVALMISTEIDEN KANSSA

Huom. Mahdollisten yhteisvaikutusten selvittämiseksi on tutustuttava samanaikaisesti käytettävien lääkevalmisteiden valmisteyhteenvetoihin.

Muiden lääkkeiden vaikutukset NuvaRingiin

Yhteisvaikutuksia saattaa ilmetä maksan mikrosomaalisia entsyymejä indusoivien lääkkeiden tai kasvirohdosvalmisteiden kanssa, jotka voivat lisätä sukupuolihormonien puhdistumaa, mikä voi johtaa läpäisyvuotoihin ja/tai ehkäisytehon pettämiseen.

Hoito

Entsyymi-induktio voidaan havaita jo muutaman hoitopäivän jälkeen. Maksimaalinen entsyymi-induktio ilmenee yleensä muutaman viikon kuluessa. Lääkehoidon lopettamisen jälkeen entsyymi-induktio vaikutus voi kestää noin neljän viikon ajan.

Lyhytaikainen hoito

Käytettäessä entsyymejä indusioivia lääkkeitä tai kasvirohdosvalmisteita naisen tulee väliaikaisesti käyttää NuvaRing-renkaan lisäksi jotakin estemenetelmää tai valita jokin muu ehkäisykeino. Huom. NuvaRingia ei pidä käyttää emättimeen tai kohdunkaulaan asetettavien ehkäisykypien eikä naisten kondomin kanssa. Estemenetelmää on käytettävä samanaikaisesti käytettävän lääkityksen ajan sekä lisäksi 28 päivää lääkityksen lopettamisen jälkeen. Jos samanaikainen lääkitys kestää kauemmin kuin NuvaRingin 3 viikon käyttösykli, seuraavan renkaan käyttö on aloitettava heti ilman tavanomaista taukoa.

Pitkäaikainen hoito

Käytettäessä pitkäkestoisesti maksan entsyymejä indusioivaa lääkitystä, suositellaan muun luotettavan ei-hormonaalisen ehkäisy menetelmän käyttöä.

Kirjallisuudessa on raportoitu seuraavia yhteisvaikutuksia.

Hormonaalisten yhdistelmäehkäisyvalmisteiden puhdistumaa lisäävät aineet

Yhteisvaikutuksia saattaa ilmetä maksan mikrosomaalisia entsyymejä indusoivien lääkkeiden tai kasvirohdosvalmisteiden, erityisesti sytokromi P450 (CYP) -entsyymien kanssa, jotka saattavat lisätä sukupuolihormonien puhdistumaa ja vähentää niiden pitoisuutta plasmassa ja heikentää hormonaalisten yhdistelmäehkäisyvalmisteiden, mukaan lukien NuvaRingin, tehoa. Näitä valmisteita ovat fenytoiini, fenobarbitaali, primidoni, bosentaani, karbamatsepiini, rifampisiini sekä mahdollisesti myös okskarbatsepiini, topiramaatti, felbamaatti, griseofulviini, jotkut HIV-proteasasin estäjät (esim. ritonaviiri) ja ei-nukleosidirakenteiset käänteiskopioijaentsyymien estäjät (esim. efavirentsi) ja mäkikuismarohdosta sisältävät valmisteet.

Aineet, joilla on vaihtelevia vaikutuksia hormonaalisten yhdistelmäehkäisyvalmisteiden puhdistumaan

Yhtäaikaisesti hormonaalisten yhdistelmäehkäisyvalmisteiden kanssa käytettynä monet HIV-proteasasin estäjät (esim. nelfinaviiria) ja ei-nukleosidirakenteisia käänteiskopioijaentsyymien estäjät (esim. nevirapiinia) sisältävät lääkeyhdistelmät ja/tai HCV:n hoitoon tarkoitetut yhdistelmät (esim. bosepreviiri, telapreviiri) voivat suurentaa tai pienentää progestiinin, mukaan lukien etonogestreenin, tai estrogeenin pitoisuutta plasmassa. Näiden muutosten kokonaisvaikutus voi joissakin tapauksissa olla kliinisesti merkittävä.

Aineet, jotka vähentävät hormonaalisten yhdistelmäehkäisyvalmisteiden puhdistumaa

Entsyymi-inhibiittoreihin liittyvien mahdollisten interaktioiden kliininen merkitys on tuntematon. Voimakkaiden CYP 3A4-entsyymi-inhibiittoreiden (esim. ketokonatsoli, itrakonatsoli, klaritromysiini) tai kohtalaisten CYP 3A4-entsyymi-inhibiittoreiden (esim. flukonatsoli, diltiatseemi, erytromysiini) yhtäaikaisten käyttö voi nostaa estrogeenien tai progestiinin, mukaan lukien etonogestreenin, pitoisuutta plasmassa.

Renkaan rikkoutumista on raportoitu käytettäessä samanaikaisesti emättimeen annosteltavia valmisteita, kuten sienilääkkeitä, antibiootteja ja liukastusaineita (ks. kohta 4.4 ”Rikkoutuneet renkaat”).

Farmakokineettisten tietojen perusteella emättimeen annosteltavat sienilääkkeet ja siittiöitä tuhoavat aineet eivät todennäköisesti vaikuta NuvaRing-renkaan ehkäisytehoon eivätkä turvallisuuteen.

Hormonaaliset ehkäisyvalmisteet saattavat vaikuttaa muiden lääkkeiden metaboliaan. Siten lääkeainepitoisuudet plasmassa ja kudoksissa saattavat joko nousta (esim. siklosporiini) tai laskea (esim. lamotrigiini).

Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

Samanaikainen käyttö ombitasviiri/paritapreviiri/ritonaviri-yhdistelmää ja dasabuviiria (ribaviriinin kanssa tai ilman) tai glekapreviiri/pibrentasviiri-yhdistelmää sisältävien lääkevalmisteiden kanssa saattaa lisätä ALAT-arvon kohoamisriskiä (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Tästä syystä NuvaRing-käyttäjien on vaihdettava muuhun ehkäisy menetelmään (esim. pelkkää progestiinia sisältävään ehkäisyyn tai ei-hormonaalisiin menetelmiin) ennen tämän yhdistelmävalmisteen käytön aloittamista. NuvaRing-valmisteen käyttö voidaan aloittaa uudelleen 2 viikon kuluttua tämän yhdistelmävalmisteen käytön lopettamisesta.

LABORATORIOKOKKEET

Steroidiehkäisyn käyttö voi vaikuttaa eräisiin laboratorioarvoihin, kuten maksan, kilpirauhasen, lisämunuaisen ja munuaisten toimintakokeiden biokemiallisiin parametreihin, kantajaproteiinien (esim. kortikosteroideja sitovan globuliinin ja sukupuolihormoneja sitovan globuliinin) ja lipidi/lipoproteiinifraktioiden pitoisuuksiin plasmassa, hiilihydraattiaineenvaihdunnan parametreihin ja veren hyytymis- ja fibrinolyysiparametreihin. Muutokset pysyvät yleensä normaalialueella.

YHTEISVAIKUTUKSET TAMPONIEN KANSSA

Farmakokineettisten tutkimustietojen mukaan tamponien samanaikaisella käytöllä ei ole vaikutusta NuvaRingista vapautuneiden hormonien systeemiseen imeytymiseen. Harvinaisissa tapauksissa NuvaRing on saattanut tulla tamponin vaihdon yhteydessä pois emättimestä (katso ohje ”Jos rengas on väliaikaisesti pois emättimestä”).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Hedelmällisyys

NuvaRing on tarkoitettu raskauden ehkäisyyn. Jos nainen haluaa lopettaa NuvaRingin käytön tullakseen raskaaksi, on häntä neuvottava odottamaan ensimmäisten luonnollisten kuukautisten tuloa ennen kuin yrittää tulla raskaaksi. Tämä helpottaa synnytyksen ajankohdan määrittämistä.

Raskaus

NuvaRing ei ole tarkoitettu käytettäväksi raskauden aikana. Jos raskaus havaitaan NuvaRing-renkaan käytön aikana, tulee rengas poistaa.

Laajojen epidemiologisten tutkimusten mukaan synnynnäisten kehityshäiriöiden riski ei ole suurentunut ennen raskautta yhdistelmäehkäisytabletteja käyttäneiden naisten lapsilla, kuten ei myöskään teratogeenisten vaikutusten riski silloin, kun yhdistelmäehkäisytabletteja on käytetty tahattomasti raskauden varhaisvaiheessa.

Pienellä naisjoukolla tehdyssä kliinisessä tutkimuksessa todettiin, että intravaginaalisesta annostelusta huolimatta ehkäisy steroidien kohdunsisäiset pitoisuudet olivat NuvaRingia käytettäessä vastaavat kuin yhdistelmäehkäisytabletteja käyttävillä naisilla (ks. kohta 5.2). NuvaRing-valmisteen raskauden aikaisesta käytöstä ei ole raportoitu kliinistä tietoa.

Kun NuvaRing-valmisteen käyttö aloitetaan uudelleen, on huomioitava, että laskimotromboemboolian riski on suurentunut synnytyksen jälkeisenä aikana (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Imetys

Estrogeenit voivat vaikuttaa imetykseen, sillä ne voivat vähentää rintamaidon määrää ja muuttaa sen koostumusta. Siksi NuvaRing-rengasta tulisi yleisen suosituksen mukaisesti käyttää vasta, kun lapsi on

vieroitettu rintamaidosta. Pieniä määriä kontraseptiivisiä steroideja ja/tai niiden metaboliitteja voi erittyä rintamaitoon, mutta tämän haitallisuudesta lapsen terveydelle ei ole näyttöä.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Farmakodynaamisten ominaisuuksiensa perusteella NuvaRing-renkaalla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn tai vaikutuksen oletetaan olevan merkityksetön.

4.8 Haittavaikutukset

Kliinisissä tutkimuksissa useimmin ilmoitetut haittavaikutukset olivat päänsärky, emätintulehdukset ja valkovouto, joita kutakin raportoi 5–6 % naisista.

Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus

Yhdistelmäehkäisyvalmisteita käyttävillä naisilla on havaittu valtimoiden ja laskimoiden tromboottisten ja tromboembolisten tapahtumien lisääntynyt riski. Näitä tapahtumia ovat mm. sydäninfarkti, aivohalvaus, ohimenevät aivoverenkiertohäiriöt (TIA), laskimoveritulppa ja keuhkoembolia. Tapahtumia kuvataan tarkemmin kohdassa 4.4.

Yhdistelmäehkäisyvalmisteita käyttävillä naisilla on raportoitu myös muita haittavaikutuksia. Ne kuvataan tarkemmin kohdassa 4.4.

Haittavaikutukset, joita on raportoitu NuvaRingilla tehtyjen kliinisten tutkimusten tai havainnoivien tutkimusten yhteydessä tai markkinoille tulon jälkeen, on lueteltu alla esitettävässä taulukossa. Taulukkoon on listattu sopivin MedDRA-termi kuvaamaan tiettyä haittavaikutusta.

Haittavaikutukset on lueteltu elinjärjestelmän ja esiintymistiheyden mukaan luokiteltuina: yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinaiset ($< 1/100$, $\geq 1/1000$), harvinaiset ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), tuntematon (ei voida arvioida olemassa olevan tietojen perusteella)

Elinjärjestelmä	Yleinen	Melko harvinaisen	Harvinaiset	Tuntematon ¹
Infektiot	emätintulehdus	kohdunkaulan tulehdus, kystiitti, virtsatietulehdus		
Immuunijärjestelmä				yliherkkyysoireet, mukaan lukien anafylaksia sekä perinnöllisen ja hankinnaisen angioedeeman oireiden paheneminen
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		lisääntynyt ruokahalu		
Psykykkiset häiriöt	masennus, libidon heikkeneminen	affektibiliteetti, mielialan vaihtelut, mielialan ailahtelut		
Hermosto	päänsärky, migreeni	huimaus, hypoestesia		
Silmät		näköhäiriöt		
Verisuonisto		kuumat aallot	laskimotromboembolia	

Elinjärjestelmä	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinaiset	Tuntematon ¹
			valtimotrombo embolia	
Ruoansulatuselimistö	vatsakivut, pahoinvointi	vatsanalueen laajeneminen, ripuli, oksentelu, ummetus		
Iho ja ihonalainen kudosis	akne	alopesia, ekseema, kutina, ihottuma, nokkosihottuma		maksaläiskät
Luusto, lihakset ja sidekudokset		selkäkipu, lihasspasmit, kipu raajoissa		
Munuaiset ja virtsatiet		dysuria, virtsaamispakko, tiheävirtsaus		
Sukupuolielimet ja rinnat	rintojen arkuus, sukupuolielinten kutina naisella, kuukautiskivut, lantion kipu, valkovuoto	kuukautisten poisjääminen, epämukava tunne rinnoissa, rintojen koon suureneminen, rintojen tiheys, kohdunkaulan polyyppi, yhdynnän aikainen verenvuoto, yhdyntäkipu, kohdunsuun ektopia, fibrokystinen rintarauhasen sairaus, runsaat kuukautiset, epäsäännölliset kuukautiset, lantion epämukavuus, premenstruaalioireet, kohdun spasmit, kirvelevä tunne emättimessä, haju emättimessä, kipu emättimessä, hävyn ja emättimen epämukavuus, hävyn ja emättimen kuivuus	galaktorrea	peniksen häiriöt
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		uupumus, ärtyneisyys, huonovointisuus, turvotus, vierasesinetuntemus		emätinkudoksen kasvaminen renkaan päälle
Tutkimukset	painon nousu	verenpaineen kohoaminen		
Vammat, myrkytykset ja käyttöön liittyvät komplikaatiot	emätinrenkaan aiheuttama epämukavuus, emätinrenkaan ekspulsio	emätinrenkaan aiheuttama komplikaatio		renkaan rikkoutumiseen liittyvä emättimen vaurio

¹ Haittavaikutukset on listattu spontaanien raporttien mukaan.

Yhdistelmäehkäisyvalmisteiden käytön yhteydessä on raportoitu hormoniriippuvaisia kasvaimia (esim. maksakasvaimet, rintasyöpä). Näitä käsitellään tarkemmin kohdassa 4.4.

Hyvin harvinaisissa tapauksissa NuvaRingin on raportoitu auenneen liitoskohdasta käytön aikana (ks. kohta 4.5).

Yhteisvaikutukset

Läpäisyvuoto ja/tai ehkäisyn pettäminen saattavat johtua muiden lääkkeiden (entsyymi-indusorit) yhteisvaikutuksista hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden kanssa (ks. kohta 4.5).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden yliannostuksen ei ole raportoitu aiheuttavan vakavia haittavaikutuksia. Mahdollisia yliannostusoireita ovat pahoinvointi, oksentelu ja nuorilla tytöillä vähäinen verenvuoto emättimestä. Antidoottia ei ole, ja jatkohoito on oireenmukaista.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut gynekologiset valmisteet, emättimensisäiset ehkäisyvalmisteet, progestogeeniä ja estrogeeniä sisältävät emätinrenkaat, ATC-koodi: G02BB01

Vaikutusmekanismi

NuvaRing sisältää etonogestreelia ja etinyyliestradiolia. Etonogestreeli on 19-nortestosteronista johdettu progestiini, jolla on voimakas affiniteetti kohde-elinten progestiinireseptoreihin.

Etinyyliestradioli on ehkäisyvalmisteissa yleisesti käytetty estrogeeni. NuvaRing-renkaan ehkäisyteho perustuu useisiin mekanismeihin, joista tärkein on ovulaation estyminen.

Kliininen teho ja turvallisuus

Valmistetta koskeviin maailmanlaajuisiin (USA, EU ja Brasilia) klinisiin tutkimuksiin osallistuneet naiset olivat 18–40-vuotiaita.

Ehkäisyteho osoittautui vähintään yhtä hyväksi kuin oraalisten ehkäisyvalmisteiden teho. Alla olevassa taulukossa esitetään NuvaRing-renkaalla tehdyissä klinisissä tutkimuksissa todetut Pearl indeksit (raskauksien määrä 100 naisvuotta kohden).

Analyysimenetelmä	Pearlin indeksi	95 % CI	Sykliden määrä
ITT (käyttäjän- ja menetelmävirheet)	0,96	0,64 – 1,39	37 977
PP (menetelmävirheet)	0,64	0,35 – 1,07	28 723

Suurempiannoksisten yhdistelmäehkäisytablettien (0,05 mg etinyyliestradiolia) käytön yhteydessä endometriumin ja munasarjojen syövän riski vähenee. Tarvitaan vielä lisänäyttöä selventämään, koskeeko sama myös pienempi annoksisia ehkäisyvalmisteita kuten NuvaRingia.

VUOTOPROFIILI

Laajassa vertailevassa tutkimuksessa 150 mikrogrammaa levonorgestreelia ja 30 mikrogrammaa etinyyliestradiolia sisältävän yhdistelmäehkäisytabletin kanssa (n=512 vs n=518), jossa tutkittiin emätinvuotojen esiintyvyyttä 13 syklin ajan, todettiin NuvaRingilla vain vähän läpäisyvuotoja tai tiputtelua (2,0–6,4 %). Lisäksi suurimmalla osalla naisista (58,8–72,8 %:lla) vuodot rajoittuivat pelkästään rengas-tauolle.

VAIKUTUKSET LUUNTIHEYTEEN

NuvaRingin (n=76) vaikutuksia luuntiheyteen verrattiin kahden vuoden tutkimuksessa ei-hormonaaliseen kierukkaan (n=31). Tutkimuksessa ei todettu epäedullisia vaikutuksia luumassaan.

Pediatriset potilaat

NuvaRingin turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiailla nuorilla ei ole tutkittu.

5.2 Farmakokinetiikka

Etonogestreeli

Imeytyminen

NuvaRing-renkaasta vapautuva etonogestreeli imeytyy nopeasti emättimen limakalvolta. Etonogestreelin huippupitoisuus seerumissa, noin 1700 pg/ml, saavutetaan noin viikon kuluttua käytön aloittamisesta. Pitoisuus seerumissa vaihtelee hiukan ja pienenee hitaasti. Yhden viikon käytön jälkeen pitoisuus on noin 1 600 pg/ml, kahden viikon jälkeen noin 1 500 pg/ml ja kolmen viikon jälkeen noin 1 400 pg/ml. Absoluuttinen biologinen hyötyosuus on noin 100 %, mikä on suurempi kuin oraalissa annostelussa. Pieneltä joukolta naisia, jotka käyttivät joko NuvaRingia tai oraalista ehkäisyä, joka sisälsi 0,150 mg desogestreeliä ja 0,020 mg etinyyliestradiolia, mitattiin kohdunkaulan ja kohdunsisäiset etonogestreelipitoisuudet. Havaitut pitoisuudet olivat verrannolliset toisiinsa nähden.

Jakautuminen

Etonogestreeli sitoutuu seerumin albumiiniin ja sukupuolihormoneja sitovaan globuliiniin (SHBG). Etonogestreelin näennäinen jakautumistilavuus on 2,3 l/kg.

Biotransformaatio

Etonogestreeli metaboloituu suurelta osin steroidien tunnettujen metaboliareittien kautta. Näennäinen seerumin puhdistuma on noin 3,5 l/h. Suoraa interaktiota samanaikaisesti annetun etinyyliestradiolin kanssa ei ole havaittu.

Eliminaatio

Etonogestreelin pitoisuus seerumissa pienenee kaksivaiheisesti. Loppuvaiheen puoliintumisaika on noin 29 h. Etonogestreeli ja sen metaboliitit erittyvät virtsaan ja sappeen suhteessa 1,7:1. Metaboliittien erittymisen puoliintumisaika on noin 6 vrk.

Etinyyliestradioli

Imeytyminen

NuvaRing-renkaasta vapautuva etinyyliestradioli imeytyy nopeasti emättimen limakalvolta. Etinyyliestradiolin huippupitoisuus seerumissa, noin 35 pg/ml, saavutetaan 3 päivän kuluttua käytön aloittamisesta. Pitoisuus pienenee yhden viikon käytön jälkeen tasolle 19 pg/ml, kahden viikon jälkeen tasolle 18 pg/ml ja kolmen viikon jälkeen tasolle 18 pg/ml. Kuukausittainen systeeminen etinyyliestradiolitasitus ($AUC_{0-\infty}$) on NuvaRingia käytettäessä 10,9 ng.h/ml. Absoluuttinen biologinen

hyötyosuus on noin 56 %, mikä on verrannollinen suun kautta annettavaan etinyyliestradioliin. Pieneltä joukolta naisia, jotka käyttivät joko NuvaRingia tai oraalista ehkäisyä, joka sisälsi 0,150 mg desogestreeeliä ja 0,020 mg etinyyliestradiolia, mitattiin kohdunkaulan ja kohdunsisäiset etinyyliestradiolipitoisuudet. Havaitut pitoisuudet olivat verrannolliset toisiinsa nähden.

Jakautuminen

Etinyyliestradioli sitoutuu laajasti mutta epäspesifisesti seerumin albumiiniin. Näennäinen jakautumistilavuus on noin 15 l/kg.

Biotransformaatio

Etinyyliestradioli metaboloituu pääasiassa aromaattisella hydroksylaatiolla, mutta aineenvaihduntatuotteina syntyy suuri määrä hydroksyloituja ja metyloituja metaboliitteja. Nämä ovat verenkierrossa vapaina tai konjugoituneena glukuronidiin tai sulfaattiin. Näennäinen puhdistuma on noin 35 l/h.

Eliminaatio

Etinyyliestradiolin pitoisuus seerumissa pienenee kaksivaiheisesti. Loppuvaiheen eliminaatiolle on tyypillistä suuret yksilöiden väliset erot puoliintumisajassa, joka keskimäärin on noin 34 tuntia. Muuttumaton etinyyliestradioli ei erity, metaboliitit erittyvät virtsaan ja sappeen suhteessa 1,3:1. Metaboliittien erittymisen puoliintumisaika on noin 1,5 vrk.

Erityisryhmät

Pediatriset potilaat

NuvaRingin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu terveillä alle 18-vuotiailla naisilla, joilla on ollut ensimmäiset kuukautiset.

Vaikutus munuaisten vajaatoimintaan

Ei ole tehty tutkimuksia, joissa arvioidaan NuvaRingin farmakokinetiikkaa munuaissairauksissa.

Vaikutukset maksan vajaatoimintaan

Ei ole tehty tutkimuksia, joissa arvioidaan NuvaRingin farmakokinetiikkaa maksasairauksissa. Steroidihormonit voivat kuitenkin metaboloitua heikosti naisilla, joilla on maksan vajaatoimintaa.

Etniset ryhmät

Ei ole tehty muodollisia tutkimuksia, joissa arvioidaan etnisten ryhmien farmakokinetiikkaa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Etinyyliestradiolia ja etonogestreeelia koskeva prekliininen aineisto (perinteiset farmakologiset turvallisuus-, toistoannoksen toksisuus-, genotoksisuus-, karsinogeenisyys- ja lisääntymistoksikologiset tutkimukset) ei anna aihetta epäilyille aiemmin tuntemattomista vaaroista ihmisille.

Ympäristöön kohdistuvien riskien arviointi

Tutkimukset ympäristöön kohdistuvien riskien arvioinnista ovat osoittaneet, että 17 α -etinyyliestradiolista ja etonogestreeelistä saattaa olla vaaraa pintavesien eliöille (ks. kohta 6.6).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Etyleenivinyylisasetaattikopolymeeri, 28 % vinyylisasetaattia, etyleenivinyylisasetaattikopolymeeri, 9 % vinyylisasetaattia, magnesiumstearaatti

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

40 kuukautta.

6.4 Säilytys

Ennen apteekista toimittamista:

3 vuotta, säilytä jääkaapissa (2°C - 8°C).

Potilaalle toimitettaessa:

Toimittamispäivä merkitään apteekissa pakkaukseen. Valmiste on otettava käyttöön viimeistään 4 kuukauden kuluessa toimittamispäivästä, joka tapauksessa kuitenkin ennen ”käytettävä viimeistään” päivämäärää.

Apteekista toimittamisen jälkeen:

4 kuukautta, säilytä alle 30 °C:ssa. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle ja kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

NuvaRing

Yksittäispakattu NuvaRing. Pussi on valmistettu alumiinifoliosta, jonka sisäkerros on pientiheyspolyeteeniä ja ulkokerros polyetylenitereftalaattia (PET). Pussin voi sulkea uudelleen, ja se on vesitiivis. Pussi on pakattu painettuun pahvikoteloon yhdessä pakkausselosteen kanssa.

NuvaRing-asetin

Saatavilla erikseen tai sisältyy pakkaukseen. NuvaRing-asetin ei välttämättä ole saatavilla kaikissa maissa. Asetin on muovinen, ei-steriili, polypropyleenipolymeerista valmistettu laite sisältäen hankausta vähentävää apuainetta (vähemmän kuin 5 %). Se on tarkoitettu yhtä käyttökertaa varten (kertakäyttöinen). Jokainen asetin on yksittäispakattu. Asettimella on CE-merkintä, joka painetaan laitteeseen.

Valmisteesta on:

- pakkaus, jossa on 1 rengas
- pakkaus, jossa on 1 rengas ja 1 asetin
- pakkaus, jossa on 3 rengasta
- pakkaus, jossa on 3 rengasta ja 3 asetinta.

Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

NuvaRing

Ks. kohta 4.2. Valmisteen toimittavan henkilön on merkittävä toimituspäivämäärä ja päivämäärä, jota ennen NuvaRing on käytettävä, pakkaukseen. 3 renkaan pakkauskoossa on suositeltavaa merkitä nämä päivämäärät sekä ulkopakkaukseen että pussiin. NuvaRing tulee asettaa paikalleen viimeistään 4 kuukauden kuluessa toimittamisesta, joka tapauksessa kuitenkin ennen ”käytettävä viimeistään” päivämäärää. Kun NuvaRing on poistettu emättimestä, se suljetaan pussiin ja hävitetään asianmukaisesti kotitalousjätteiden tapaan estäen sen joutuminen vahingossa muiden käsiin. Tästä lääkevalmisteesta saattaa olla vaaraa ympäristölle (ks. kohta 5.3). NuvaRing-rengasta ei saa huuhtoa alas WC:stä. Käyttämättömät (vanhentuneet) renkaat on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

NuvaRing-asetin

NuvaRing-asetinta ei saa käyttää uudestaan; se on tarkoitettu yhtä käyttökertaa varten. Jos asetin vahingossa putoaa, se huuhdellaan viileällä tai haalealla (EI kuumalla) vedellä. Asetin hävitetään välittömästi käytön jälkeen kotitalousjätteiden mukana. Sitä ei saa huuhtoa alas WC:stä.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

N.V. Organon
Kloosterstraat 6
5349 AB Oss
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMERO

16427

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 9.7.2001
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 12.6.2011

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

30.5.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

NuvaRing 0,120 mg/0,015 mg per 24 timmar, vaginalinlägg

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

NuvaRing innehåller 11,7 mg etonogestrel och 2,7 mg etinylestradiol. NuvaRing frisätter etonogestrel och etinylestradiol med en frisättning på 0,120 mg respektive 0,015 mg per 24 timmar under en period av 3 veckor.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Vaginalinlägg.

NuvaRing är en flexibel, genomskinlig, färglös till nästan färglös ring, med en yttre diameter på 54 mm och en tvärsnittsdiameter på 4 mm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Antikonception.

NuvaRing är avsedd för kvinnor i fertil ålder. Säkerhet och effekt har påvisats hos kvinnor mellan 18 och 40 år.

Vid beslut att förskriva NuvaRing ska den enskilda kvinnans aktuella riskfaktorer beaktas, framför allt de för venös tromboembolism (VTE), samt risken för VTE med NuvaRing jämfört med andra kombinerade hormonella preventivmedel (se avsnitt 4.3 och 4.4).

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

För att uppnå preventiv effekt måste NuvaRing användas enligt anvisningarna (se ”Hur man använder NuvaRing” och ”Hur man börjar med NuvaRing”).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för NuvaRing hos ungdomar under 18 år har inte studerats.

Administreringsätt

HUR MAN ANVÄNDER NUVARING

Kvinnan kan själv föra in NuvaRing i slidan. Läkaren ska informera kvinnan om hur hon ska sätta in och ta ut NuvaRing. För insättningen ska kvinnan välja den ställning som är mest bekväm för henne, t.ex. stå med ett ben upphöjt och stött, sitta på huk eller ligga ner. NuvaRing ska pressas ihop och föras in i slidan tills den inte känns (se bild 1-4). Ett valfritt alternativ är att sätta in ringen genom att använda NuvaRing Applikator som tillhandahålls separat eller är inkluderad i förpackningen.

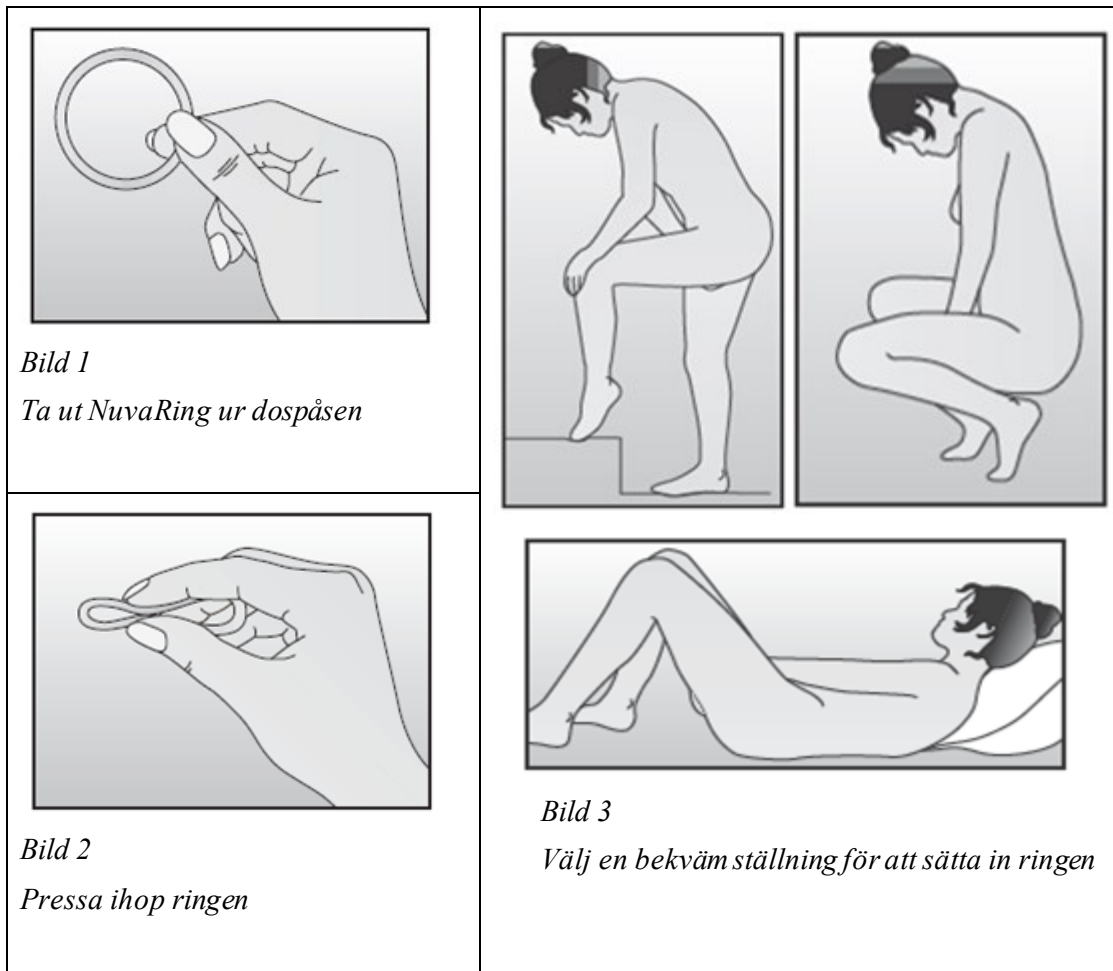
NuvaRing Applikator kommer eventuellt inte att vara tillgänglig i alla länder. Den exakta positionen av NuvaRing i slidan är inte avgörande för effekten (se bilderna 1–4).

När NuvaRing har satts in (se ”Hur man börjar med NuvaRing”) ska den sitta på plats i 3 veckor. Rekommendera kvinnan att regelbundet kontrollera att NuvaRing är på plats (till exempel före och efter samlag). Om NuvaRing av misstag tas ut ska kvinnan följa instruktionerna som ges i avsnitt 4.2 ”Tillfällig uttagning” (för ytterligare information se även avsnitt 4.4 ”Utstötning”). NuvaRing ska tas ut 3 veckor senare på samma veckodag som ringen sattes in. Efter den ringfria perioden på en vecka ska en ny ring sättas in (t.ex. när NuvaRing har satts in på en onsdag klockan 22 ska ringen tas ut på onsdag 3 veckor senare cirka klockan 22. Nästkommande onsdag ska en ny ring sättas in). NuvaRing kan tas ut genom att kroka fast pekfingret i nederkanten eller genom att fatta tag i kanten med pek- och långfingret och dra ut den (se bild 5). Den använda ringen ska läggas tillbaka i dospåsen (utom räckhåll för barn och husdjur) och kastas enligt anvisning i avsnitt 6.6. Bortfallsblödningen startar vanligtvis 2–3 dagar efter uttagningen av NuvaRing och behöver inte ha slutat innan nästa ring sätts in.

Användning tillsammans med andra kvinnliga vaginala barriärmetoder

NuvaRing kan påverka den korrekta placeringen och positionen av vissa kvinnliga barriärmetoder, som vaginalpessar, cervixpessar eller kvinnlig kondom. Dessa preventivmedel ska inte användas som kompletterande barriärmetoder tillsammans med NuvaRing.

Hur man sätter in NuvaRing med enbart fingrarna:



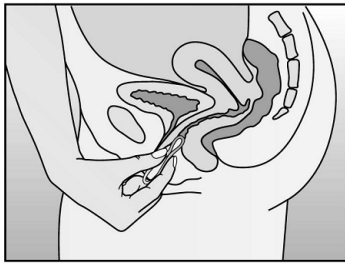


Bild 4A

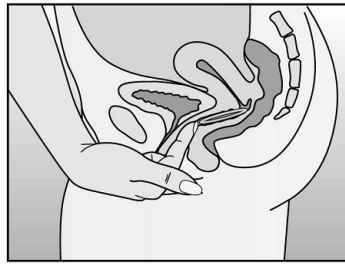


Bild 4B

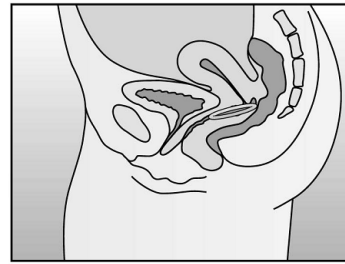


Bild 4C

Sätt in ringen i slidan med en hand (Bild 4A), vid behov kan man sära på blygdläpparna med den andra. Tryck upp ringen i slidan tills den inte känns (Bild 4B). Låt ringen sitta på plats i 3 veckor (Bild 4C).



Bild 5:

NuvaRing kan tas ut genom att kroka fast pekfingeret i nederkanten eller genom att fatta tag i kanten på ringen med pek- och långfingeret och dra ut den.

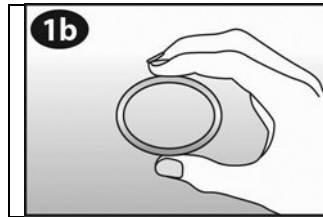
Hur man sätter in NuvaRing med applikatorn:

1: Förberedelse



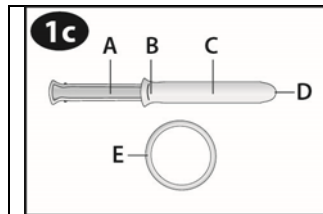
1a

Tvätta dina händer innan du öppnar förpackningen. Öppna ENDAST omedelbart innan användning. Använd INTE ifall innehållet eller förpackningen har synliga skador.



1b

Applikatorn är ENDAST till för användning med NuvaRing, inte med andra produkter.

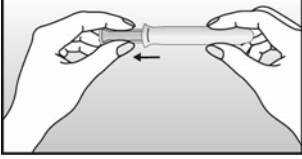
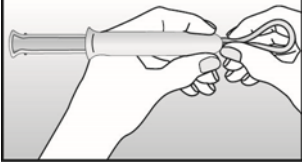
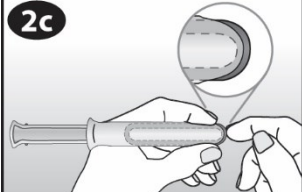
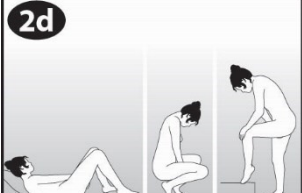


1c


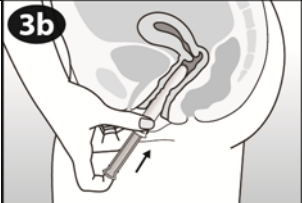
Se över bilden för att bekanta dig med de olika delarna av applikatorn.

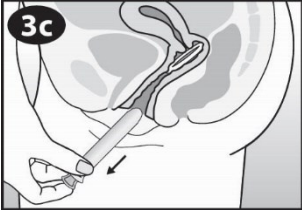
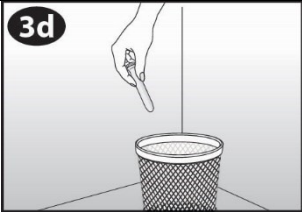
- F. Kolv
- G. Fingergrepp
- H. Cylinder
- I. Cylinders öppning
- J. NuvaRing

2: Ladda & placering

 <p>2a</p>	<p>Dra försiktigt tillbaka kolven tills det tar stopp.</p>
 <p>2b</p>	<p>Pressa ihop motsatta sidor av ringen och stoppa in ringen i cylinderns öppning.</p>
 <p>2c</p>	<p>Tryck försiktigt in ringen i cylindern. Ringens ände ska sticka ut något från cylinderns öppning.</p>
 <p>2d</p>	<p>Välj den position för insättning av ringen som är mest bekväm för dig, som att ligga ner, sitta på huk, eller stå upp med ett ben lyft.</p>

3: Sätt in & Kassera applikatorn

 <p>3a</p>	<p>Placera tummen och långfingret vid fingergreppet.</p>
 <p>3b</p>	<p>För försiktigt in cylindern i slidan tills dina fingrar (vid fingergreppet) vidrör slidöppningen.</p> <p>Använd sedan pekfingret för att försiktigt trycka ner kolven hela vägen in i cylindern.</p> <p>Vissa kvinnor har upplevt en kortvarig känsla av att det nyper till när de har använt applikatorn.</p>

	<p>Ringen trycks ut ur applikatorn. Ta försiktigt ut applikatorn.</p>
	<p>Kontrollera att ringen INTE är kvar i applikatorn. Släng den använda applikatorn bland vanliga hushållssopor. Spola INTE ner applikatorn i toaletten. Återanvänd INTE applikatorn.</p>

HUR MAN BÖRJAR MED NUVARING

Ingen hormonell metod har använts under föregående cykel

NuvaRing bör sättas in den första dagen i kvinnans naturliga menscykel (alltså på kvinnans första blödningsdag). Det går även att börja dag 2–5, men då rekommenderas under den första cykeln, ett kompletterande skydd med en barriärmetod de första 7 dagarna som NuvaRing används.

Byte från ett kombinerat hormonellt preventivmedel till NuvaRing

Kvinnan som byter från ett kombinerat hormonellt preventivmedel ska sätta in NuvaRing senast dagen efter den tablettfria, alternativt plåsterfria perioden eller dagen efter den sista placebotabletten.

Om kvinnan har använt sin tidigare metod utan avbrott och korrekt och om hon är rimligt säker på att hon inte är gravid, kan hon byta från sitt tidigare kombinerade hormonella preventivmedel vilken dag som helst i cykeln.

Den hormonfria perioden för den tidigare använda metoden får aldrig vara längre än den rekommenderade tiden.

Byte från en gestagenmetod (minipiller, implantat, eller injektion), eller från en gestagenfrisättande spiral till NuvaRing

Kvinnan kan byta från minipiller vilken dag som helst (från ett implantat eller en gestagenfrisättande spiral samma dag som det tas ut, från ett injektionspreparat samma dag som nästa injektion skulle ha getts), men i alla dessa fall bör en kompletterande barriärmetod användas under de 7 första dagarna med NuvaRing.

Efter abort eller missfall i första trimestern

Kvinnan kan börja omedelbart. Om hon gör det behövs inget kompletterande skydd. Om man av någon anledning inte kan börja direkt, ska man följa instruktionerna för ”Ingen hormonell metod har använts under föregående cykel”. Under tiden ska hon uppmanas att använda alternativt skydd.

Efter förlossning, abort eller missfall i andra trimestern

För ammande kvinnor se avsnitt 4.6.

Kvinnan ska rekommenderas att börja under den fjärde veckan efter förlossning, abort eller missfall i andra trimestern. Om man startar senare än fjärde veckan ska kvinnan rekommenderas att använda kompletterande barriärmetod de första 7 dagarna med NuvaRing. Om kvinnan däremot redan har haft samlag måste graviditet uteslutas innan hon startar med NuvaRing, eller invänta den första menstruationsperioden.

AVSTEG FRÅN REKOMMENDATIONERNA

Den preventiva säkerheten och blödningskontrollen kan påverkas om kvinnan inte följer den rekommenderade regimen. Om avsteg har gjorts ska följande råd ges för att minska risken för utebliven antikonception:

Den ringfria perioden har varit för lång

Kvinnan ska sätta in en ny ring så snart hon kommer ihåg det. En barriärmetod t.ex. manlig kondom ska användas som tillägg under de närmaste 7 dagarna. Om kvinnan har haft samlag under den ringfria perioden ska risken för graviditet övervägas. Ju längre den ringfria perioden är desto större är risken för graviditet.

Tillfällig uttagning

NuvaRing ska sitta på plats i slidan kontinuerligt under en 3-veckorsperiod. Om ringen av misstag tas ut, kan den sköljas ren med kallt eller ljummet vatten (inte varmt) och omedelbart sättas in igen. Om NuvaRing varit uttagen från slidan **mindre än 3 timmar** påverkas inte den preventiva säkerheten. Kvinnan ska sätta in ringen så snart som möjligt, men senast 3 timmar efter uttagningen. Om NuvaRing varit uttagen eller misstänks ha varit uttagen från slidan **mer än 3 timmar under 1:a eller 2:a veckans användning** kan den preventiva säkerheten ha minskat. Kvinnan ska sätta in ringen så snart hon kommer ihåg det. En barriärmetod t.ex. manlig kondom ska användas till dess att den återinsatta NuvaRing använts 7 dagar i följd. Ju längre tid NuvaRing har varit uttagen från vagina och ju närmare denna tid är den ringfria perioden, desto större är risken för graviditet.

Om NuvaRing varit uttagen eller misstänks ha varit uttagen från slidan **mer än 3 timmar under den 3:e veckans användning** kan den preventiva effekten ha minskat. Kvinnan ska kassera ringen och därefter välja ett av följande alternativ:

1. Sätt in en ny ring direkt.
Observera: Genom att en ny ring sätts in påbörjas en ny 3-veckorsperiod. Det är möjligt att kvinnan inte får någon bortfallsblödning från den tidigare cykeln. Det kan däremot förekomma genombrottsblödning eller spotting.
2. Invänta bortfallsblödning och sätt sedan in en ny ring senast 7 dagar (7×24 timmar) efter det att föregående ring tagits ut eller stötts ut.
Observera: Detta alternativ ska endast väljas om ringen använts kontinuerligt under de föregående 7 dagarna.

Om det är okänt hur lång tid NuvaRing har varit uttagen från slidan ska risken för graviditet övervägas. Ett graviditetstest ska utföras innan en ny ring sätts in.

Vad man ska göra vid förlängd användning

Även om detta inte är den rekommenderade regimen, så är den preventiva säkerheten fortfarande tillräcklig om NuvaRing har använts upp till **max 4 veckor**. Kvinnan ska ha sin ringfria period och därefter sätta in en ny ring. Om NuvaRing har använts **mer än 4 veckor** kan den preventiva säkerheten minskat och graviditet ska uteslutas innan en ny NuvaRing sätts in.

Om kvinnan har gjort avsteg från rekommendationerna och sedan inte får någon bortfallsblödning under nästa ringfria period ska graviditet uteslutas innan en ny ring sätts in.

HUR MAN ÄNDRAR ELLER SKJUTER UPP MENSTRUATIONEN

Om i undantagsfall en bortfallsblödning behöver **skjutas upp**, kan kvinnan sätta in en ny ring utan att ha en ringfri period. Den nya ringen kan åter användas i upp till 3 veckor. Kvinnan kan få genombrottsblödning eller spotting. Regelbunden användning av NuvaRing ska sedan återupptas efter den vanliga ringfria veckan.

För att **ändra** startdag för bortfallsblödningen från den dag kvinnan är van vid enligt nuvarande schema, kan kvinnan uppmanas att förkorta nästkommande ringfria period med så många dagar som hon önskar. Ju kortare perioden blir desto större är risken att hon inte får någon bortfallsblödning och att hon får genombrottsblödning eller spotting under användningen av nästa ring.

4.3 Kontraindikationer

Kombinerade hormonella preventivmedel ska inte användas vid följande tillstånd. Om något av dessa tillstånd skulle uppträda för första gången vid användning av NuvaRing, ska ringen tas ut omedelbart.

- Förekomst av eller risk för venös tromboembolism (VTE)
 - o venös tromboembolism – pågående VTE (på antikoagulantia) eller anamnes på VTE (t.ex. djup ventrombos [DVT] eller lungemboli [PE]).
 - o känd ärftlig eller förvärvad predisposition för venös tromboembolism, t ex APC-resistens (inklusive Faktor V Leiden), antitrombin-III-brist, protein C-brist, protein S-brist.
 - o större kirurgiskt ingrepp med långvarig immobilisering (se avsnitt 4.4).
 - o hög risk för venös tromboembolism på grund av förekomst av multipla riskfaktorer (se avsnitt 4.4).
- Förekomst av eller risk för arteriell tromboembolism (ATE)
 - o arteriell tromboembolism – pågående arteriell tromboembolism, anamnes på arteriell tromboembolism (t ex hjärtinfarkt) eller prodromalsymtom (t ex angina pectoris).
 - o cerebrovaskulär sjukdom – pågående stroke, anamnes på stroke eller prodromala tillstånd (t ex transitorisk ischemisk attack, TIA).
 - o känd ärftlig eller förvärvad predisposition för arteriell tromboembolism, t ex hyperhomocysteinemi och antifosfolipidantikroppar (antikardiolipinantikroppar, lupus antikoagulant).
 - o migrän med fokala neurologiska symtom i anamnesen.
 - o hög risk för arteriell tromboembolism på grund av multipla riskfaktorer (se avsnitt 4.4) eller förekomsten av en allvarlig riskfaktor som:
 - diabetes mellitus med vaskulära symtom
 - allvarlig hypertoni
 - allvarlig dyslipoproteinemi.
- Förekomst av pankreatit eller anamnes på pankreatit, om den varit associerad med svår hypertriglyceridemi.
- Förekomst av eller anamnes på allvarlig leversjukdom så länge levervärdena inte har normaliserats.
- Förekomst av eller anamnes på levertumör (benign eller malign).
- Känd eller misstänkt könshormonberoende malignitet i genitalorganen eller bröstet.
- Odiagnostiserad vaginalblödning.
- Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

NuvaRing är kontraindicerat vid samtidig användning av läkemedel som innehåller kombinationen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir och dasabuvir eller läkemedel som innehåller kombinationen glekaprevir/pibrentasvir (se avsnitt 4.4 och avsnitt 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

VARNINGAR

Vid förekomst av någon av de tillstånd eller riskfaktorer som anges nedan, bör lämpligheten av NuvaRing diskuteras med kvinnan.

I händelse av försämring eller en första uppkomst av dessa tillstånd eller riskfaktorer bör kvinnan rådås att kontakta sin läkare för att ta ställning till om användningen av NuvaRing bör avbrytas.

1. Cirkulatoriska rubbningar

Risk för venös tromboembolism (VTE)

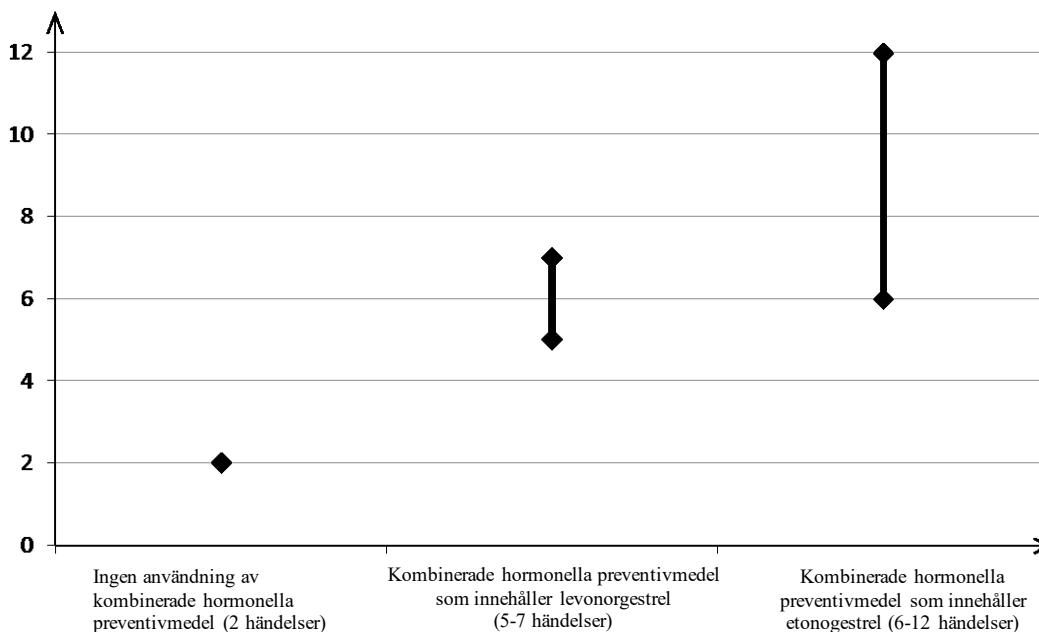
- Användning av ett kombinerat hormonellt preventivmedel ökar risken för venös tromboembolism (VTE) jämfört med icke-användning. **Produkter som innehåller**

levonorgestrel, norgestimät eller noretisteron förknippas med den lägsta risken för VTE. Andra produkter som t ex NuvaRing kan ha en risk som är dubbelt så stor. Beslutet att använda en annan produkt än den med den lägsta risken för VTE ska tas först efter en diskussion med kvinnan för att säkerställa att hon känner till risken för VTE med NuvaRing, hur hennes aktuella riskfaktorer påverkar den här risken, och att hennes VTE-risk är störst under det första året hon använder ett kombinerat hormonellt preventivmedel för första gången i sitt liv. Det finns också vissa belägg för att risken är större när ett kombinerat hormonellt preventivmedel sätts in igen efter ett uppehåll på 4 veckor eller längre.

- Hos kvinnor som inte använder ett kombinerat hormonellt preventivmedel och som inte är gravida kommer cirka 2 av 10 000 att utveckla en VTE under en period av ett år. Hos en enskild kvinna kan dock risken vara betydligt högre, beroende på hennes underliggande riskfaktorer (se nedan).
- Man uppskattar att av cirka 10 000 kvinnor som använder ett kombinerat hormonellt preventivmedel i låg dos som innehåller levonorgestrel kommer cirka 6² att utveckla en VTE under ett år. Motsägelsefulla resultat om risken för VTE med NuvaRing jämfört med kombinerade hormonella preventivmedel som innehåller levonorgestrel har noterats (med relativa riskestimater från ingen ökning, RR=0,96, till en nästan 2-faldig ökning, RR=1,90). Detta motsvarar mellan cirka 6 och 12 VTE-händelser under ett år hos cirka 10 000 kvinnor som använder NuvaRing.
- I båda fall är antalet fall av VTE per år färre än det antal händelser som förväntas hos kvinnor under graviditet eller postpartumperioden.
- VTE kan vara dödligt i 1–2 % av fallen.

Antal VTE-händelser per 10 000 kvinnor under ett år

Antal VTE-händelser



² Genomsnittintervall är på 5-7 per 10 000 kvinnoår, baserat på en relativ risk för kombinerade hormonella preventivmedel som innehåller levonorgestrel jämfört med en icke användning på cirka 2,3 till 3,6.

- I extremt sällsynta fall har trombos rapporterats hos användare av kombinerade hormonella preventivmedel i andra blodkärl, t ex i hepatiska, mesenteriska, renala eller retinala vener och artärer.

Risikfaktorer för VTE

Risken för venösa tromboemboliska komplikationer hos användare av kombinerade hormonella preventivmedel kan öka betydligt hos kvinnor med ytterligare riskfaktorer, framför allt om multipla riskfaktorer föreligger (se tabell).

NuvaRing är kontraindicerat om en kvinna har multipla riskfaktorer som innebär att hon löper hög risk för venös trombos (se avsnitt 4.3). Om en kvinna har mer än en riskfaktor är det möjligt att risken är större än summan av de enskilda faktorerna - i detta fall bör hennes totala risk för VTE beaktas. Om förhållandet nytta-risk anses vara negativt ska ett kombinerat hormonellt preventivmedel inte förskrivas (se avsnitt 4.3).

Tabell: Riskfaktorer för VTE

Risikfaktor	Kommentar
Fetma (BMI över 30 kg/m ²).	Risken ökar avsevärt när BMI ökar. Detta är särskilt viktigt att beakta om det också finns andra riskfaktorer.
Långvarig immobilisering, större kirurgiskt ingrepp, alla operationer i ben eller bäcken, neurokirurgi eller omfattande trauma. Anm: tillfällig immobilisering inklusive flygresor >4 timmar kan också vara en riskfaktor för VTE, särskilt hos kvinnor med andra riskfaktorer.	I dessa situationer är det lämpligt att göra ett uppehåll i användningen av plåstret/p-pillret/ringen (vid elektiv kirurgi minst fyra veckor i förväg) och inte återuppta användningen förrän två veckor efter fullständig remobilisering. En annan preventivmetod bör användas för att undvika oavsiktlig graviditet. Antitrombotisk behandling bör övervägas om NuvaRing inte har satts ut i förväg.
Positiv familjeanamnes (venös tromboembolism hos syskon eller förälder speciellt i relativt unga år, t ex före 50 års ålder).	Om man misstänker hereditär predisposition ska kvinnan remitteras till specialist för rådgivning innan hon beslutar sig för att använda någon form av kombinerade hormonella preventivmedel.
Andra medicinska tillstånd som förknippas med VTE.	Cancer, systemisk lupus erythematosus, hemolytiskt uremiskt syndrom, kronisk inflammatorisk tarmsjukdom (Crohns sjukdom eller ulcerös kolit) och sicklecell-sjukdom.
Stigande ålder.	Framför allt hos kvinnor över 35 år.

- Det råder inte enighet om den eventuella betydelsen av varicer eller ytlig tromboflebit för uppkomst eller progression av venös trombos.
- Den ökade risken för tromboembolism vid graviditet och framför allt 6-veckorsperioden i puerperiet måste beaktas (för information om "Graviditet och amning" se avsnitt 4.6).

Symtom på VTE (djup ventrombos och lungeboli)

Vid symtom ska kvinnan rådask att omedelbart söka läkare och informera sjukvårdspersonalen om att

hon tar kombinerade hormonella preventivmedel.

Symtom på djup ventrombos (DVT) kan omfatta:

- ensidig svullnad av ben och/eller fot eller längs en ven i benet
- smärta eller ömhet i benet som bara känns vid stående eller gående
- ökad värme i det drabbade benet med röd eller missfärgad hud på benet.

Symtom på lungemboli (PE) kan omfatta:

- plötslig debut av oförklarlig andfåddhet eller snabb andning
- plötslig hosta som kan förknippas med hemopty
- kraftig bröstsmärta
- kraftig ostadighetskänsla eller yrsel
- snabba eller oregelbundna hjärtslag.

En del av dessa symtom (t ex andfåddhet och hosta) är icke-specifika och kan misstolkas som vanliga eller mindre allvarliga händelser (t ex luftvägsinfektioner).

Andra tecken på vaskulär ocklusion kan omfatta plötslig smärta, svullnad och lätt blåmissfärgning av en extremitet.

Om ocklusion uppkommer i ögat kan symtomen variera från smärtfri dimsyn som kan utvecklas till synbortfall. Ibland kan synbortfall ske nästan omedelbart.

Risk för arteriell tromboembolism (ATE)

Epidemiologiska studier har visat ett samband mellan användning av kombinerade hormonella preventivmedel och en ökad risk för arteriell tromboembolism (hjärtinfarkt) eller cerebrovaskulär händelse (t ex transitorisk ischemisk attack, stroke). Arteriella tromboemboliska händelser kan vara dödliga.

Risikfaktorer för ATE

Risken för arteriella tromboemboliska komplikationer eller för en cerebrovaskulär händelse hos användare av kombinerade hormonella preventivmedel ökar hos kvinnor med riskfaktorer (se tabell). NuvaRing är kontraindicerat om kvinnan har en allvarlig eller multipla riskfaktorer som innebär att hon löper hög risk för ATE (se avsnitt 4.3). Om kvinnan har mer än en riskfaktor är det möjligt att risken är större än summan av de enskilda faktorerna - i detta fall bör hennes totala risk beaktas. Om förhållandet nytta-risk bedöms vara negativt ska ett kombinerat hormonellt preventivmedel inte förskrivas (se avsnitt 4.3).

Tabell: Riskfaktorer för ATE

Risikfaktor	Kommentar
Stigande ålder.	Framför allt hos kvinnor över 35 år.
Rökning.	Kvinnor bör avrådas från att röka om de vill använda ett kombinerat hormonellt preventivmedel. Kvinnor över 35 år som fortsätter att röka bör starkt rekommenderas att använda en annan preventivmetod.
Hypertoni.	
Fetma (BMI över 30 kg/m ²).	Risken ökar avsevärt när BMI ökar. Detta är särskilt viktigt för kvinnor med ytterligare riskfaktorer.

Risikfaktor	Kommentar
Positiv familjeanamnes (arteriell tromboembolism hos syskon eller förälder speciellt i relativt unga år, t ex före 50 års ålder).	Om man misstänker hereditär predisposition ska kvinnan remitteras till specialist för rådgivning innan hon beslutar sig för att använda någon form av kombinerade hormonella preventivmedel.
Migrän.	En ökad frekvens eller svårighetsgrad av migrän vid användning av kombinerade hormonella preventivmedel (som kan vara prodromalsymtom på en cerebrovaskulär händelse) kan vara ett skäl till att omedelbart avbryta användandet.
Andra medicinska tillstånd som förknippas med negativa vaskulära händelser.	Diabetes mellitus, hyperhomocysteinemi hjärtklaffssjukdom och förmaksflimmer, dyslipoproteinemi och systemisk lupus erythematosus (SLE).

Symtom på ATE

Vid symtom ska kvinnan rådask att omedelbart söka läkare och informera sjukvårdspersonalen om att hon tar kombinerade hormonella preventivmedel.

Symtom på en cerebrovaskulär händelse kan omfatta:

- plötslig domning eller svaghet i ansikte, armar eller ben (speciellt på ena sidan av kroppen)
- plötsliga problem med att gå, yrsel, förlorad balans eller koordination
- plötslig förvirring, svårigheter att tala eller förstå
- plötsligt svårt att se med ett eller båda ögonen
- plötslig, svår eller långvarig huvudvärk utan känd orsak
- medvetlöshet eller svimning med eller utan krampanfall.

Övergående symtom tyder på att händelsen är en transitorisk ischemisk attack (TIA).

Symtom på en hjärtinfarkt kan omfatta:

- smärta, obehag, tryck, tyngdkänsla, tryck- eller fyllnadskänsla i bröstet, armen eller nedanför bröstbenet
- obehag som strålar ut i ryggen, käken, halsen, armen, magen
- mättnadskänsla, matsmältningsbesvär eller känsla av kvävning
- svettning, illamående, kräkningar eller yrsel
- extrem svaghet, ångest, eller andfåddhet
- snabba eller oregelbundna hjärtslag.

I de fall VTE eller ATE misstänks eller konstateras ska kvinnan omedelbart avsluta sin kombinerade hormonella preventivmedelsbehandling. Adekvat antikonception ska påbörjas pga antikoagulationsbehandlingens (kumarinernas) teratogena effekter.

2. *Tumörer*

- Epidemiologiska studier har indikerat att långtidsanvändning av p-piller innebär en riskfaktor för utvecklande av cervixcancer bland kvinnor som är infekterade med humant papillom virus (HPV). Det råder dock fortfarande osäkerhet om i vilken utsträckning dessa fynd beror på andra faktorer (t ex skillnader i antalet sexuella partners eller skillnader i användning av barriärmetoder). Det finns inga tillgängliga epidemiologiska data över risken att drabbas av cervixcancer bland användare av NuvaRing (se avsnittet "Läkarundersökning").

- En meta-analys från 54 epidemiologiska studier rapporterade att det är en något ökad relativ risk (RR=1,24) för att få bröstcancer diagnostiserad hos kvinnor som använder kombinerade p-piller. Den ökade risken försvinner gradvis under 10 år efter avslutad behandling. Eftersom bröstcancer är ovanligt hos kvinnor under 40 år, är det ökade antalet fall av bröstcancerdiagnoser hos dem som använder eller nyligen har använt kombinerade p-piller litet jämfört med den totala risken för att få bröstcancer. Bröstcancer som diagnostiserats hos dem som någon gång använt kombinerade p-piller tenderade att vara mindre avancerade än hos dem som aldrig använt kombinerade p-piller. Det observerade mönstret av ökad risk kan bero på en tidigare diagnos hos p-pilleranvändare, en biologisk effekt av p-pillren eller en kombination av båda.
- I sällsynta fall har benigna levertumörer, och i ännu mer sällsynta fall maligna levertumörer, rapporterats hos kvinnor som använder kombinerade p-piller. I enstaka fall har dessa tumörer lett till livshotande intraabdominella blödningar. Därför ska levertumör övervägas som differentialdiagnos vid kraftiga abdominella smärtor, leverförstoring eller tecken på intraabdominell blödning hos kvinnor som använder NuvaRing.

3. Förhöjningar av ALAT

- Under kliniska studier hos patienter som behandlades för hepatit C-virusinfektioner (HCV) med läkemedel som innehöll kombinationen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir och dasabuvir, med eller utan ribavirin, förekom en förhöjning av transaminas (ALAT) med mer än 5 gånger högre än den övre normalgränsen (Upper Limit of Normal, ULN) signifikant oftare hos kvinnor som använde läkemedel innehållande etinylestradiol såsom kombinerade preventivmedel. Hos patienter som behandlades med läkemedel som innehöll kombinationen glekaprevir/pibrentasvir observerades också en förhöjning av ALAT hos kvinnor som använde läkemedel innehållande etinylestradiol såsom kombinerade preventivmedel (se avsnitt 4.3 och 4.5).

4. Övriga tillstånd

- Kvinnor med hypertriglyceridemi, eller herediterat för det, kan löpa en ökad risk att få pankreatit vid användning av hormonell antikonception.
- Även om små höjningar av blodtrycket har rapporterats hos många kvinnor som använder hormonell antikonception, är kliniskt relevant höjning ovanligt. Ett samband mellan hormonell antikonception och klinisk hypertoni har inte kunnat fastställas. Om en kliniskt manifesterad blodtryckshöjning uppstår vid användning av NuvaRing är det lämpligt att läkaren/barnmorskan avbryter behandlingen och behandlar blodtrycket. När det bedöms lämpligt kan behandlingen med NuvaRing återupptas om blodtrycket normaliserats med blodtrycksmedicinering.
- Följande tillstånd har rapporterats förekomma eller förvärras både under graviditet och vid hormonell antikonception, men bevisen för ett samband är ofullständiga: ikterus och/eller pruritus i samband med kolestas, bildning av gallsten, porfyri, systemisk lupus erythematosus, hemolytiskt uremiskt syndrom, Sydenhams korea, herpes gestationis, otoskleros-relaterad hörselnedsättning.
- Exogena östrogener kan inducera eller förvärra symtom på ärftligt och förvärvat angioödem.
- Akuta eller kroniska rubbningar i leverfunktionen kan göra det nödvändigt att avbryta behandlingen med NuvaRing tills levervärdena har normaliserats. Recidiv av kolestatisk ikterus och/eller pruritus relaterat till kolestas som först uppträtt under graviditet eller tidigare användning av könshormoner innebär att man måste avbryta behandlingen med NuvaRing.
- Även om östrogener och gestagener har en effekt på den perifera insulinresistensen och glukostoleransen, finns inga bevis för att man ska ändra den terapeutiska regimen hos diabetiker som använder hormonell antikonception. Kvinnor med diabetes ska emellertid noggrant observeras när de använder NuvaRing, speciellt de första månaderna.
- Återfall eller försämring av Crohns sjukdom samt ulcerös kolit har rapporterats inträffa vid användning av hormonella preventivmedel, bevisen för ett samband är dock ofullständiga.

- Kloasma kan ibland uppträda, framför allt hos kvinnor som har haft kloasma under tidigare graviditet. Kvinnor med en tendens till kloasma ska undvika solbestrålning och ultraviolett strålning när de använder NuvaRing.
- Om en kvinna har något av följande tillstånd kan det hända att hon inte kan sätta in NuvaRing korrekt eller tappar den: cervixprolaps, cystocele eller rectocele, allvarlig eller kronisk obstipation. I mycket sällsynta fall har det rapporterats att NuvaRing av misstag satts in i urinröret och möjligtvis till slut hamnat i blåsan. Felaktig placering bör därför övervägas som en differentialdiagnos vid symtom på cystit.
- Kvinnan kan tillfälligtvis få vaginit vid användning av NuvaRing. Det finns inget som talar för att effekten av NuvaRing påverkas av behandling mot vaginit eller att användning av NuvaRing påverkar effekten av behandlingen mot vaginit (se avsnitt 4.5).
- I mycket sällsynta fall har det rapporterats att NuvaRing har fäst vid vaginalvävnaden så att den behövs tas ut av sjukvårdspersonal. I vissa fall när vävnaden hade växt över ringen, avlägsnades ringen genom att skära i den utan att skära in i den överliggande vaginalvävnaden.
- Nedstämdhet och depression är välkända biverkningar vid användning av hormonella preventivmedel (se avsnitt 4.8). Depressioner kan vara allvarliga och är en välkänd riskfaktor för självmordsbeteende och självmord. Kvinnor ska rådaskontaktas läkare vid humörförändringar och depressiva symtom, också direkt efter inledd behandling.

LÄKARUNDERSÖKNING

Innan användning av NuvaRing påbörjas eller sätts in på nytt ska en fullständig anamnes (inklusive hereditet) tas och graviditet uteslutas. Blodtrycket ska tas och en medicinsk undersökning ska utföras baserad på kontraindikationerna (se avsnitt 4.3) och varningar (se avsnitt 4.4). Det är viktigt att informera kvinnan om venös och arteriell trombos, inklusive risken med NuvaRing jämfört med andra kombinerade hormonella preventivmedel, symtomen på VTE och ATE, de kända riskfaktorerna och vad hon ska göra i händelse av en misstänkt trombos.

Kvinnan ska också informeras om att noggrant läsa igenom bipacksedeln och följa de råd som ges där. Frekvensen och typen av undersökningar ska baseras på fastställda riktlinjer och anpassas individuellt till varje kvinna.

Kvinnor ska upplysas om att hormonella preventivmedel inte skyddar mot hiv-infektioner (AIDS) eller andra sexuellt överförda sjukdomar.

MINSKAD EFFEKT

Effekten av NuvaRing kan påverkas vid avvikelser från doseringsrekommendationerna (avsnitt 4.2), eller när andra läkemedel som minskar plasmakoncentrationen av etinylestradiol eller etonogestrel används samtidigt (avsnitt 4.5).

FÖRSÄMRAD CYKELKONTROLL

Med NuvaRing kan oregelbundna blödningar (spotting eller genombrottsblödning) uppträda. Om blödningar uppträder oregelbundet, efter tidigare regelbundna cykler, och om NuvaRing har använts enligt rekommendationerna, ska icke-hormonella orsaker övervägas. Adekvata diagnostiska åtgärder behövs för att utesluta malignitet eller graviditet, vilket kan inkludera abrasio.

Hos en del kvinnor kan bortfallsblödningen utebli under den ringfria perioden. Om NuvaRing använts enligt instruktionerna i avsnitt 4.2, är det inte troligt att kvinnan är gravid. Om NuvaRing emellertid inte använts enligt instruktionerna innan den första uteblivna blödningen eller om två genombrottsblödningar uteblir efter varandra, måste graviditet uteslutas innan behandling med NuvaRing fortsätter.

MANLIG EXPONERING AV ETINYLESTRADIOL OCH ETONOGESTREL

I vilken utsträckning samt vilken möjlig farmakologisk roll exponering av etinylestradiol och etonogestrel har för manliga sexualpartners, genom absorption via penis, har inte studerats.

BRUSTNA RINGAR

Vid ett fåtal tillfällen har det rapporterats om ringar som gått sönder under användning (se avsnitt 4.5). Vaginala skador i samband med brustna ringar har rapporterats. Om så sker bör kvinnan så fort som möjligt ta ut den brustna ringen och därefter sätta in en ny ring. Under de följande sju dagarna bör dessutom en barriärmetod, såsom manlig kondom, användas. Risken för graviditet ska övervägas och kvinnan ska dessutom kontakta sin läkare.

UTSTÖTNING

I mycket sällsynta fall har det rapporterats om utstötning av NuvaRing t ex när ringen inte har satts in korrekt, i samband med tampongbyte, under samlag eller vid svår eller kronisk förstoppning. Förlängt uttag kan leda till att den preventiva effekten försvinner och att genombrottsblödning uppstår. För att säkerställa effekt, bör kvinnan rådask att regelbundet kontrollera att NuvaRing är på plats (till exempel före och efter samlag).

Om NuvaRing av misstag stöts ut och är uttagen från slidan **mindre än 3 timmar**, påverkas inte den preventiva effekten. Kvinnan ska skölja ren ringen med kallt eller ljummet vatten (inte varmt) och så snart som möjligt sätta in ringen igen, dock senast inom 3 timmar.

Om NuvaRing varit eller misstänks ha varit uttagen från slidan **mer än 3 timmar** kan den preventiva effekten ha minskat. Om så är fallet ska de tillämpliga råden som ges i avsnitt 4.2 ”Tillfällig uttagning” följas.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

INTERAKTIONER MED ANDRA LÄKEMEDEL

Observera: Man ska kontrollera produktresuméerna för övriga läkemedel som används för att identifiera potentiella interaktioner.

Effekter av andra läkemedel på NuvaRing

Interaktioner kan inträffa med läkemedel och (traditionella) växtbaserade läkemedel som inducerar mikrosomala enzymer, vilket kan resultera i ökad clearance av könshormoner, som kan leda till genombrottsblödningar och/eller utebliven antikonception.

Handhavande

Enzyminduktion kan observeras redan efter några dagars behandling. Maximal enzyminduktion ses generellt inom några veckor. Efter avslutad behandling kan enzyminduktion kvarstå under ca 4 veckor.

Korttidsbehandling

Kvinnor som behandlas med enzyminducerande läkemedel eller (traditionella) växtbaserade läkemedel ska temporärt använda sig av en barriärmetod eller en annan form av preventivmedel som komplement till NuvaRing. Observera: NuvaRing ska inte användas med vaginalpessar, cervixpessar eller kvinnlig kondom. Barriärmetod måste användas under hela den tid då läkemedlet intas samt under 28 dagar efter avslutad behandling. Om läkemedlet används under längre tid än de tre veckor då ringen används, ska nästa ring sättas in direkt, utan den vanliga ringfria perioden.

Långtidsbehandling

Hos kvinnor på långtidsbehandling med leverenzyminducerande aktiva substanser, rekommenderas en annan pålitlig icke-hormonell preventivmetod.

Följande interaktioner har rapporterats i litteraturen.

Substanser som ökar clearance av kombinerade hormonella preventivmedel

Interaktioner kan inträffa med läkemedel eller (traditionella) växtbaserade läkemedel som inducerar mikrosomala enzymer, speciellt cytokrom P450 (CYP), vilket kan resultera i ökad clearance som reducerar plasmakoncentrationen av könshormoner och kan minska effekten av kombinerade hormonella preventivmedel, inklusive NuvaRing. Dessa produkter inkluderar fenytoin, fenobarbital, primidon, bosentan, karbamazepin, rifampicin och möjligen också oxkarbazepin, topiramid, felbamat, griseofulvin, vissa HIV-proteashämmare (t ex ritonavir) och icke-nukleosida omvänt transkriptashämmare (t ex efavirenz) samt preparat innehållande det (traditionella) växtbaserade läkemedlet johannesört.

Substanser med varierande effekter på clearance av kombinerade hormonella preventivmedel

Vid samtidig administrering med hormonella preventivmedel, kan många kombinationer av HIV-proteashämmare (t ex nelfinavir) och icke-nukleosida omvänt transkriptashämmare (t ex nevirapin), och/eller kombinationer med HCV-läkemedel (t ex boceprevir, telaprevir) öka eller minska plasmakoncentrationerna av gestagener, inklusive etonogestrel eller östrogen. Nettoeffekten av dessa förändringar kan vara kliniskt relevanta i vissa fall.

Substanser som minskar clearance av kombinerade hormonella preventivmedel

Den kliniska relevansen av potentiella interaktioner med enzyminhämmare är fortfarande okänd. Samtidig administrering av starka (t.ex. ketokonazol, itraconazol, klaritromycin) eller måttliga (t ex flukonazol, diltiazem, erytromycin) CYP3A4-hämmare kan öka plasmakoncentrationerna av östrogener eller gestagener, inklusive etonogestrel.

Det har rapporterats om brustna ringar vid samtidig användning av intravaginala preparat, inkluderande antimykotika, antibiotika och glidmedel (se avsnitt 4.4 Brustna ringar). Baserat på farmakokinetiska data är det inte troligt att vaginalt administrerade antimykotika eller spermiedödande medel påverkar effekten och säkerheten av NuvaRing.

Hormonella preventivmedel kan påverka metabolismen av andra läkemedel. Således kan plasma- och vävnadskoncentrationerna antingen öka (t ex ciklosporin) eller minska (t ex lamotrigin).

Farmakodynamiska interaktioner

Samtidig användning med läkemedel som innehåller ombitasvir/paritaprevir/ritonavir och dasabuvir (med eller utan ribavirin) eller glekaprevir/pibrentasvir kan öka risken för förhöjd ALAT (se avsnitt 4.3 och 4.4). Därför måste personer som använder NuvaRing byta till en alternativ preventivmetod (t.ex. gestagenmetod eller icke-hormonell metod) innan behandling med denna läkemedelskombination påbörjas. Behandling med NuvaRing kan återupptas 2 veckor efter att behandlingen med denna läkemedelskombination avslutats.

LABORATORIETESTER

Användning av steroider som ingår i preventivmedel kan påverka vissa laboratorieparametrar, inklusive biokemiska parametrar för lever-, tyreoida-, binjure- och njurfunktion, plasmanivåer av bärarproteiner (t ex kortikosteroidbindande globulin och sexualhormonbindande globulin) och lipid/lipoproteinfraktioner, parametrar för kolhydratmetabolismen och parametrar för koagulation och fibrinolys. Dessa förändringar ligger vanligtvis inom normalområdet.

INTERAKTION MED TAMPONGER

Farmakokinetiska data visar att tamponganvändning inte har någon effekt på den systemiska absorptionen av hormonerna som frisätts från NuvaRing. Vid sällsynta tillfällen kan NuvaRing stötas ut när tampongen tas ut (se avsnittet ”Tillfällig uttagning”).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertilitet

NuvaRing är indicerat för förhindrande av graviditet. Om kvinnan vill sluta använda NuvaRing därför att hon vill bli gravid, rekommenderas hon att vänta tills hon har en naturlig menstruation innan hon försöker bli gravid, då detta hjälper henne att räkna ut beräknad förlossning.

Graviditet

NuvaRing ska inte användas under graviditet. Om graviditet uppstår under användning av NuvaRing ska ringen tas ut.

Omfattande epidemiologiska studier har varken visat på någon ökad risk för missbildningar hos barn till kvinnor som använt kombinerade p-piller innan graviditeten, eller några teratogena effekter när kombinerade p-piller av misstag tagits under tidig graviditet.

En klinisk studie med ett mindre antal kvinnor, visade att trots vaginal administrering, så är den intrauterina koncentrationen av hormoner med NuvaRing densamma som hos användare av kombinerade p-piller (se avsnitt 5.2). Klinisk erfarenhet av utfallet av graviditeter med exponering för NuvaRing saknas.

Den ökade risken för VTE under postpartumperioden ska beaktas vid återinsättning av NuvaRing (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Amning

Amningen kan påverkas av östrogener, eftersom de kan reducera mängden bröstmjolk och även påverka dess sammansättning. Därför ska NuvaRing i allmänhet inte användas förrän den ammande kvinnan helt har avvant barnet. Små mängder av kontraktiva steroider och/eller metaboliter kan utsöndras i bröstmjölken men det finns inga bevis för att det påverkar barnets hälsa.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Baserat på den farmakodynamiska profilen har NuvaRing ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

De vanligast rapporterade biverkningarna vid kliniska studier med NuvaRing var huvudvärk, vaginal infektion och vaginal sekretion, var och en rapporterad hos 5-6% av kvinnorna.

Beskrivning av utvalda biverkningar

En ökad risk för arteriella och venösa trombotiska och tromboemboliska händelser, t.ex. hjärtinfarkt, stroke, transitorisk ischemisk attack, venös trombos och lungemboli har observerats hos kvinnor som använder kombinerade hormonella preventivmedel, vilket beskrivs mer ingående i avsnitt 4.4.

Andra biverkningar som också har observerats hos kvinnor som använder kombinerade hormonella preventivmedel beskrivs mer ingående i avsnitt 4.4.

Biverkningar som rapporterats i kliniska studier, observationsstudier eller efter marknadsintroduktionen för NuvaRing återfinns i tabellen nedan. Den mest lämpliga MedDRA termen för att beskriva en speciell biverkning listas nedan.

Alla biverkningar är listade enligt organklass och frekvens; vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Klassificering av organsystem	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens¹
Infektioner och infestationer	Vaginal infektion	Cervicit, Cystit, Urinvägsinfektion		
Immunsystemet				Överkänslighetsreaktioner, inklusive anafylaxi och förvärrade symtom på ärftligt och förvärvat angioödem
Metabolism och Nutrition		Ökad aptit		
Psykiska störningar	Depression, Minskad libido	Känslomässig instabilitet, Humörpåverkan, Humörsvängningar		
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk, Migrän	Yrsel, Hypestesi		
Ögon		Synrubbing		
Blodkärl		Blodvallning	Venös tromboembolism Arteriell tromboembolism	
Magtarmkanalen	Buksmärta, Illamående	Svullen buk, diarré, Kräkningar, Förstoppning		
Hud och subkutan vävnad	Akne	Alopeci, Eksem, Klåda, Hudutslag, Urtikaria		Kloasma
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Ryggsmärta, Muskelkramp, Smärta i extremiteterna		
Njurar och urinvägar		Dysuri, Urinträngningar, Pollakisuri		
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Bröstspänningar, Kvinnlig genital klåda, Dysmenorré, Bäckensmärta, Vaginal sekretion,	Amenorré, Bröstobehag, Bröstförstoring, Förtätning av bröstvävnaden, Cervixpolyp, Blödning vid samlag, Dyspareuni, Cervixektopi, Fibrocystisk bröstsjukdom, Menorragi, Metrorragi, Bäcknobehag, Premenstruellt spänningssyndrom	Galaktorré	Penisobehag

Klassificering av organsystem	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens ¹
		(PMS), Uteruskramp, Vaginal brännande känsla, Illaluktande flytning, Vaginal smärta, Vulvovaginalt obehag, Vulvovaginal torrhet		
Allmänna symptom och /eller symptom vid administreringsstället		Trötthet, Irritabilitet, Olustkänsla, Ödem, Främmande kroppskänsla		Överväxt av vävnad vid vaginalringsområdet
Undersökningar	Viktökning	Blodtrycksökning		
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer	Vaginalringrelaterat obehag, Utstötning av vaginalring,	Komplikationer med vaginalringen		Vaginala skador i samband med brusten ring

¹ Lista baserat på spontant rapporterade biverkningar.

Hormonberoende tumörer (t ex levertumörer, bröstcancer) har rapporterats hos användare av kombinerade hormonella preventivmedel. För ytterligare information, se avsnitt 4.4.

I mycket sällsynta fall har det rapporterats att NuvaRing brister vid användning (se avsnitt 4.4 och 4.5).

Interaktioner

Genombrottsblödning och/eller utebliven antikonception kan vara ett resultat av interaktioner mellan andra läkemedel (enzyminducerare) och hormonella preventivmedel (se avsnitt 4.5).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan).

webbplats: www.fimea.fi
Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregister
PB 55
00034 Fimea

4.9 Överdoser

Det finns inga rapporter om skadliga effekter vid överdosering av hormonella p-piller. Symtom som kan uppträda är: illamående, kräkningar och hos unga flickor lätt vaginal blödning. Det finns ingen antidot utan behandlingen är symptomatisk.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antikonceptionella medel för utvärtes bruk, Intravaginala preventivmedel, Vaginalring med progestogen och östrogen, ATC-kod: G02BB01

Verkningsmekanism

NuvaRing innehåller etonogestrel och etinylestradiol. Etonogestrel är ett 19-nortestosteron-derivat som binder med hög affinitet till progesteronreceptorer i målorganen. Etinylestradiol är ett östrogen som används i hög utsträckning i preventivmedel. Den preventiva effekten av NuvaRing baseras på olika mekanismer, varav den viktigaste är ovulationshämmning.

Klinisk effekt och säkerhet

Kliniska studier har genomförts över hela världen (USA, EU och Brasilien) på kvinnor mellan 18 och 40 år.

Den preventiva säkerheten har visat sig vara åtminstone jämförbar med den som är känd för kombinerade preventivmedel. Följande tabell visar Pearl Index (antalet graviditeter hos 100 kvinnor som behandlats under ett år) från kliniska studier med NuvaRing.

Analysmetod	Pearl Index	95 % KI	Antal cykler
ITT (användare + metodfel)	0,96	0,64 – 1,39	37 977
PP (metodfel)	0,64	0,35 – 1,07	28 723

Vid användning av högdoserade kombinerade p-piller (0,05 mg etinylestradiol) minskar risken för endometrie- och ovariecancer. Om detta också gäller vid lägre doserade hormonella preventivmedel som NuvaRing återstår att undersöka.

BLÖDNINGSMÖNSTER

I en stor jämförande studie mellan NuvaRing och ett kombinerat p-piller innehållande 150/30 levonorgestrel/etinylestradiol (n=512, n=518) utvärderades blödningsmönstret under 13 cykler. Incidensen av genombrottsspotting och blödningar var låg bland NuvaRing-användare (2,0–6,4 %). Vidare inföll blödningarna för de flesta kvinnorna endast under den ringfria perioden (58,8–72,8 %).

EFFEKTER PÅ BENTÄTHETEN

I en två-årsstudie jämfördes bentätheten hos användare av NuvaRing (n=76) och användare av icke hormonell spiral (n=31). Inga negativa effekter på benmassan observerades.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt av NuvaRing hos ungdomar under 18 år har inte studerats.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Etonogestrel

Absorption

Etonogestrel frisätts från NuvaRing och absorberas snabbt via vaginalslemhinnan. Maximal serumkoncentration av etonogestrel på cirka 1 700 pg/ml uppnås cirka 1 vecka efter insättningen. Serumkoncentrationerna visar små fluktuationer och minskar långsamt till cirka 1 600 pg/ml efter 1 vecka, 1 500 pg/ml efter 2 veckor och 1 400 pg/ml efter 3 veckors användning. Den absoluta biotillgängligheten är cirka 100 %, vilket är högre än vid oral administrering. Cervikala och intrauterina nivåer av etonogestrel mättes hos ett mindre antal kvinnor som använde NuvaRing eller ett

oralt preventivmedel innehållande 0,150 mg desogestrel och 0,020 mg etinylestradiol. De observerade nivåerna var jämförbara.

Distribution

Etonogestrel binds till serumalbumin och sexualhormonbindande globulin (SHBG). Distributionsvolymen för etonogestrel är 2,3 l/kg.

Metabolism

Etonogestrel metaboliseras via de vanliga vägarna för steroidmetabolism. Skenbar clearance från serum är cirka 3,5 l/timme. Ingen direkt interaktion upptäcktes med samtidigt givet etinylestradiol.

Eliminering

Serumnivåerna av etonogestrel sjunker i två faser. Den slutliga eliminationsfasen karakteriseras av en halveringstid på cirka 29 timmar. Etonogestrel och dess metaboliter utsöndras via urin och galla med en kvot på cirka 1,7:1. Halveringstiden för utsöndringen av metaboliterna är cirka 6 dagar.

Etinylestradiol

Absorption

Etinylestradiol frisätts från NuvaRing och absorberas snabbt via vaginalslemhinnan. Maximal serumkoncentration av etinylestradiol på cirka 35 pg/ml uppnås 3 dagar efter insättningen, och minskar till 19 pg/ml efter 1 vecka, 18 pg/ml efter 2 veckor och 18 pg/ml efter 3 veckors användning. Den månatliga systemiska exponeringen av etinylestradiol ($AUC_{0-\infty}$) med NuvaRing är 10,9 ng*tim/ml. Den absoluta tillgängligheten är cirka 56 %, vilket är jämförbart med oral administrering av etinylestradiol. Cervikala och intrauterina nivåer av etinylestradiol mättes hos ett mindre antal kvinnor som använde NuvaRing eller ett oralt preventivmedel innehållande 0,15 mg desogestrel och 0,02 mg etinylestradiol. De observerade nivåerna var jämförbara.

Distribution

Etinylestradiol är i hög grad men icke-specifikt bundet till serumalbumin. Distributionsvolymen har fastställts till cirka 15 l/kg.

Metabolism

Etinylestradiol metaboliseras primärt genom aromatisk hydroxylering men ett stort antal olika hydroxylerade och metylerade metaboliter bildas. Dessa finns som fria metaboliter och som sulfat- och glukuronidkonjugat. Skenbar clearance är cirka 35 l/timme.

Eliminering

Serumnivåerna av etinylestradiol minskar i två faser. Den slutliga eliminationsfasen karaktäriseras av en stor individuell variation i halveringstid, med ett medianvärde på cirka 34 timmar. Metaboliterna av etinylestradiol utsöndras via urin och galla med en kvot på cirka 1,3:1. Inget oförändrat etinylestradiol utsöndras. Halveringstiden för utsöndringen av metaboliterna är cirka 1,5 dagar

Särskilda patientgrupper

Pediatrisk population

Farmakokinetiken för NuvaRing hos friska kvinnor efter menarche under 18 år har inte studerats.

Effekt av nedsatt njurfunktion

Inga studier har genomförts för att utvärdera effekten av njursjukdom på farmakokinetiken för NuvaRing.

Effekten av nedsatt leverfunktion

Inga studier har utförts för att utvärdera effekten av leversjukdom på farmakokinetiken för NuvaRing. Emellertid kan steroidhormoner metaboliseras sämre hos kvinnor med nedsatt leverfunktion.

Etniska grupper

Inga formella studier har utförts för att utvärdera farmakokinetik hos olika etniska grupper.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Prekliniska studier med etinylestradiol och etonogestrel (traditionella farmakologiska säkerhets-, upprepade dostoxicitets-, genotoxicitets-, karcinogenitets- och reproduktionstoxicitetsstudier) har inte gett upphov till misstankar om några tidigare okända risker för människa.

Miljöriskbedömning

Miljöriskbedömningsstudier har visat att 17 α -etinylestradiol och etonogestrel kan innebära en risk för ytvattenorganismer (se avsnitt 6.6).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Etylenvinylacetat co-polymer, 28 % vinylacetat
Etylenvinylacetat co-polymer, 9 % vinylacetat
Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

40 månader.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Före utlämnande från apotek:

3 år, förvaras i kylskåp (2°C – 8°C).

Vid utlämnande från apotek:

Apotekspersonal ska ange utlämningsdatum på förpackningen. NuvaRing ska sättas in inom 4 månader efter utlämnandet eller före utgångsdatum, beroende på vilket som kommer först.

Efter utlämnande från apotek:

4 månader. Förvaras vid högst 30 °C. Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

NuvaRing

NuvaRing i dospåse. Dospåsen är tillverkad av aluminiumfolie med ett inre lager av lågdensitetspolyetylen och ett yttre lager av polyetylen terephthalat (PET). Den kan återförslutas och är vattentät. Dospåsen förpackas i en pappkartong tillsammans med en bipacksedel.

NuvaRing Applikator

Distribueras separat eller inkluderas i förpackningen. NuvaRing Applikator är eventuellt inte tillgänglig i alla länder. Applikatorn är en icke-steril produkt i plast gjord av en polypropylen polymer, innehållande ett friktionsreducerande tillsatsmedel (utgör mindre än 5 %). Den är avsedd för engångsbruk (dvs. kastas efter användning). Varje applikator förpackas separat. Applikatorn har CE-märkning som är tryckt på produkten.

Produkten tillhandahålls som:

- förpackning med 1 ring
- förpackning med 1 ring och 1 applikator
- förpackning med 3 ringar
- förpackning med 3 ringar och 3 applikatorer.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

NuvaRing

Se avsnitt 4.2. På förpackningen ska apotekspersonal ange utlämningsdatum för NuvaRing och det datum före vilket NuvaRing måste användas. För 3-förpackningen är det lämpligt att anteckna datumet på såväl ytterkartongen som på dospåsen. NuvaRing ska sättas in inom 4 månader efter utlämnandet från apotek eller före utgångsdatum, beroende på vilket som kommer först. Efter uttagning ska NuvaRing läggas tillbaka i den återförslutningsbara dospåsen och slängas bland vanliga hushållssopor på ett sådant sätt att oavsiktlig kontakt med andra individer undviks. Detta läkemedel kan innebära en risk för miljön (se avsnitt 5.3). NuvaRing får inte spolas ned i toaletten. Oanvända (utgångna) ringar ska kasseras enligt gällande anvisningar.

NuvaRing Applikator

NuvaRing-applikatorn får inte återanvändas, den är avsedd för engångsanvändning. Om applikatorn tappas oavsiktligt ska den sköljas av med kallt till ljummet (INTE hett) vatten. Applikatorn ska slängas bland vanliga hushållssopor omedelbart efter användning. Den ska inte spolas ner i toaletten.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

N.V. Organon
Kloosterstraat 6
5349 AB Oss
Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

16427

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 9.7.2001

Datum för det senaste förnyelsen: 12.6.2011

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

30.5.2022