

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Vonamyl sisältää 11,0 mg etonogestreelia ja 3,474 mg etinyyliestradiolia. Emätinrenkaasta vapautuu 0,120 mg etonogestreelia ja 0,015 mg etinyyliestradiolia vuorokaudessa 3 viikon ajan.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Depotlääkevalmiste, emättimeen

Vonamyl 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.

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

Vonamyl-valmisteen määräämistä koskevassa päätöksessä on otettava huomioon valmisteen käyttäjän nykyiset riskitekijät, erityisesti laskimotromboemboolian (VTE) riskitekijät, ja millainen Vonamyl-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, Vonamylia on käytettävä ohjeiden mukaan (ks. ”Miten Vonamylia käytetään” ja ”Käytön aloittaminen”).

Pediatriset potilaat

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

Antotapa

MITEN VONAMYLIA KÄYTETÄÄN

Nainen voi itse asettaa Vonamyl-renkaan emättimeen. Lääkärin/terveydenhoitajan tulee neuvoa potilaalle valmisteen asetus ja poisto. Rengas asetetaan mukavimmalta tuntuvassa asennossa, esim. seisten toinen jalka kohotettuna ja tuettuna, kyvyssä tai selinmakuulla. Vonamyl puristetaan kokoon ja viedään emättimeen niin syväälle, että se ei tunnu. Vonamylin tarkalla sijainnilla emättimessä ei ole merkitystä ehkäisytehon kannalta (ks. kuvat 1–4).

Kun Vonamyl on asetettu paikalleen (ks. ”Käytön aloittaminen”), se jätetään emättimeen yhtäjaksoisesti kolmeksi viikoksi. Naisia on neuvottava tarkistamaan säännöllisesti Vonamylin paikallaan olo emättimessä (esim. ennen yhdyntää ja sen jälkeen). Jos Vonamyl epähuomiossa poistuu emättimestä, naisen tulee seurata

kohdassa 4.2 ”Jos Vonamyl on väliaikaisesti poissa emättimestä” annettuja ohjeita (lisätietoa myös kohdassa 4.4 ”Ekspulsio”). Vonamyl on poistettava 3 viikon käytön jälkeen samana viikonpäivänä kuin se asetettiin. Viikon tauon jälkeen asetetaan uusi rengas (esim. jos Vonamyl on asetettu paikalleen keskiviikkona klo 22.00, se poistetaan 3 viikon kuluttua keskiviikkona noin klo 22.00. Uusi rengas asetetaan seuraavana keskiviikkona). Vonamyl poistetaan koukistamalla etusormi renkaan reunan alle tai tarttumalla reunaan etu- ja keskisormella ja vetämällä rengas ulos (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 Vonamylin poistamisesta ja saattaa jatkua vielä kun on aika asettaa uusi rengas.

Käyttö muiden emättimeen asetettävien ehkäisyvalmisteiden kanssa

Vonamyl voi vaikuttaa tiettyjen muiden emättimeen asetettävien ehkäisyvalmisteiden oikeaan asettamiseen ja paikkaan, esim. emättimeen tai kohdunkaulaan asetettavat pessaarit tai naisten kondomi. Näitä ehkäisyvälineitä ei pidä käyttää lisäehkäisyä Vonamylin kanssa.

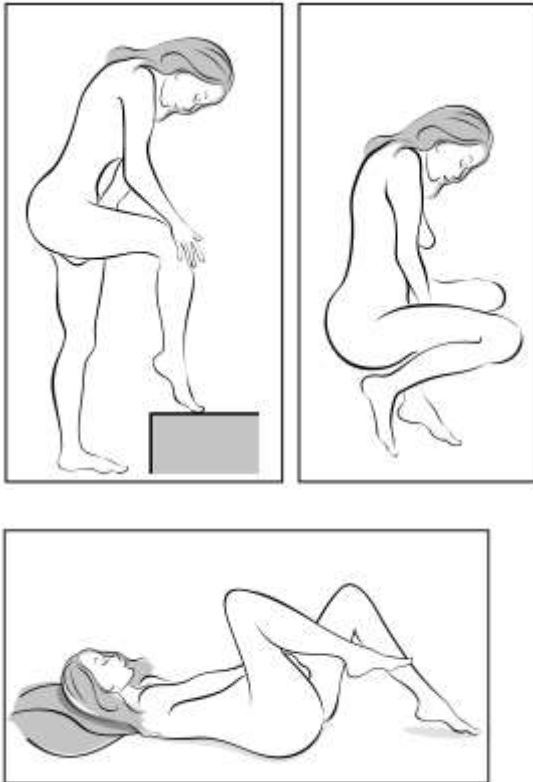
Vonamylin asettaminen paikoilleen



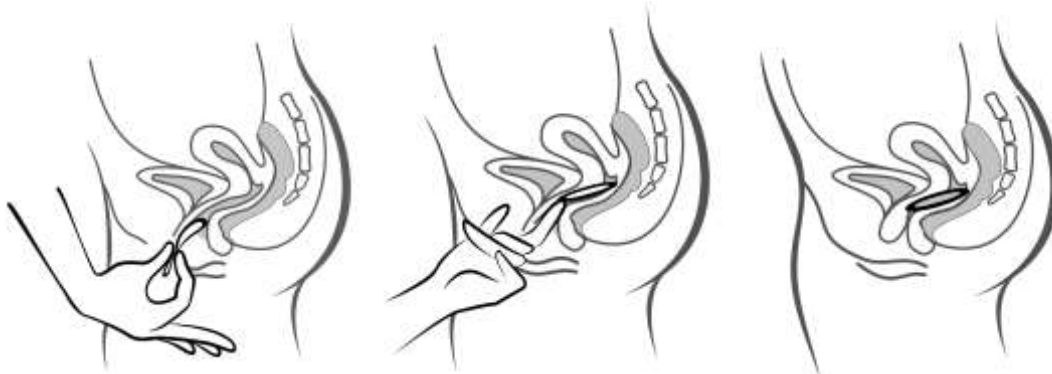
Kuva 1
Ota Vonamyl pussista.



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 syväälle, ettei se tunnu (kuva 4B). Jätä rengas emättimeen 3 viikoksi (kuva 4C).



Kuva 5

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

KÄYTÖN ALOITTAMINEN

Ei edeltävää hormonaalista ehkäisyä edellisen kierron aikana

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

Vaihto hormonaalisesta yhdistelmäehkäisyvalmisteesta Vonamyl-renkaaseen

Vonamyl 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 Vonamyliin myös syklin minä tahansa muuna päivänä.

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

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

Minipilleristä voidaan siirtyä käyttämään Vonamyl-rengasta koska tahansa (implantaatista tai kohdunsisäisestä ehkäisimestä niiden poistopäivänä ja injektioista seuraavana suunniteltuna injektiopäivänä) mutta kaikissa em. tapauksissa naisen tulisi Vonamyl-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, ks. 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

Vonamyl-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 säilymisen 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 Vonamyl on väliaikaisesti poissa emättimestä

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

Jos Vonamyl 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 Vonamyl on käytetty yhtäjaksoisesti 7 päivää. Mitä kauemmin Vonamyl on ollut poissa emättimestä ja mitä lähempänä on Vonamylin käytössä pidettävä tauko, sitä suurempi on raskauden mahdollisuus.

Jos Vonamyl 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 (7x24 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 Vonamyl 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 Vonamyl on käytetty **enintään 4 viikkoa**. Käyttäjä voi pitää viikon tauon ja asettaa sen jälkeen uuden renkaan. Jos Vonamyl on ollut emättimessä **yli 4 viikkoa**, ehkäisyteho voi olla heikentynyt, ja raskaus on suljettava pois ennen uuden Vonamyl-renkaan asettamista.

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

KUINKA MUUTTAA KUUKAUTISTEN ALKAMISPÄIVÄÄ TAI SIIRTÄÄ KUUKAUTISIA

Jos poikkeuksellisesti naisen on **siirrettävä** kuukautisiaan, hänen tulee aloittaa uuden renkaan käyttö ilman taukoa. Seuraavaa rengasta voidaan käyttää taas enintään 3 viikkoa. Tällöin voi esiintyä läpäisy- tai

tiputteluvuotoa. Vonamyl-renkaan säännöllinen käyttö aloitetaan uudestaan tavanomaisen viikon tauon jälkeen.

Jos nainen haluaa **muuttaa** kuukautisten alkamispäivää nykyisestä joksikin toiseksi viikonpäiväksi, häntä voidaan neuvoa lyhentämään seuraavaa käyttötaukoa 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 Vonamylin 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 hyperhomokysteinemia 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 verisuonioireita
 - 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 apuaineelle.

Ombitasviiri/paritapreviiri/ritonaviiri-yhdistelmän ja dasabuviiria sisältävien lääkkeitten samanaikainen käyttö (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

VAROITUKSET

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

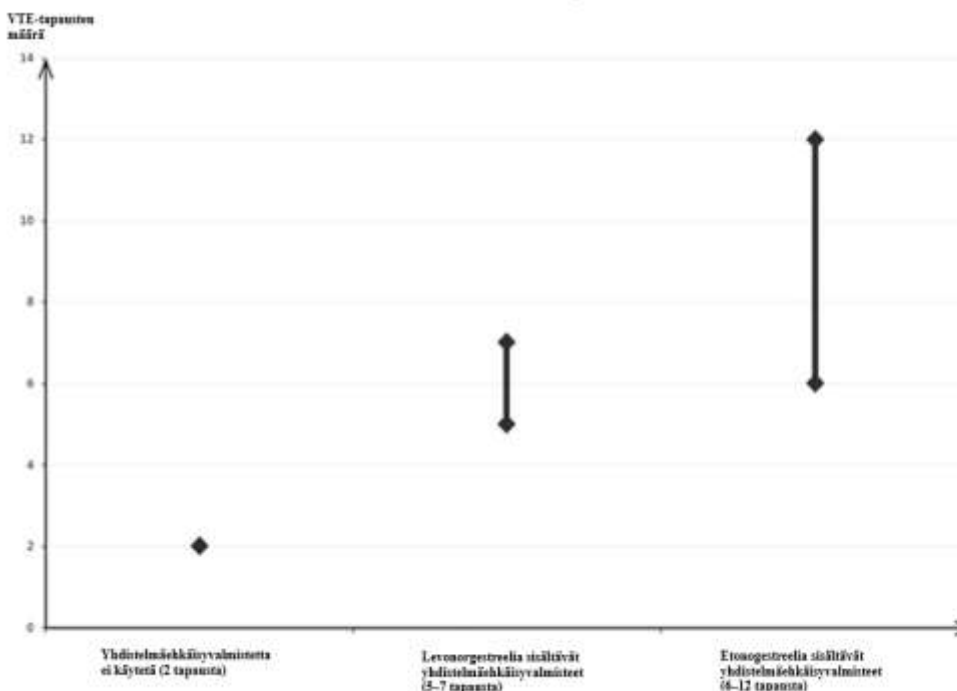
Jos jokin näistä tiloista tai riskitekijöistä pahenee tai ilmenee ensimmäisen kerran, käyttäjää on kehoitettava ottamaan yhteys lääkäriin/terveydenhoitajaan, joka päättää, pitääkö Vonamyl-valmisteen käyttö keskeyttää.

1. Verenkiertohäiriöt

Laskimotromboemboolian (VTE) riski

- Minkä tahansa yhdistelmäehkäisyvalmisteen käyttö lisää laskimotromboemboolian (VTE) riskiä verrattuna siihen, että tällaista valmistetta ei käytetä lainkaan. **Levonorgestreelia, norgestimaattia tai noretisteronia sisältäviin valmisteisiin liittyy pieni VTE:n riski. Tämä riski voi olla jopa kaksinkertainen muilla valmisteilla, kuten esimerkiksi Vonamyl-valmisteella. Päätöksen muun kuin VTE:n riskiltään pienimmän valmisteen käyttämisestä saa tehdä vain sen jälkeen, kun ehkäisyä harkitsen naisen kanssa on keskusteltu. Keskustelussa on varmistettava, että hän ymmärtää Vonamyl-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, kehittyi 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, kehittyi VTE vuoden aikana. Etonogestreeliä/etinyyliestradiolia sisältävän renkaan 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 etonogestreeliä/etinyyliestradiolia sisältävää rengasta 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



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

¹Vaihteluvälin 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.

Laskimotromboembolian riskitekijät

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

Vonamyl-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: Laskimotromboembolian (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.
Pitkittänyt 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 raskaudenehkäisy menetelmää on käytettävä ei-toivotun raskauden ehkäisemiseksi. Antitromboottista hoitoa on harkittava, ellei Vonamyl-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 laskimotromboemboliaan liitetyt sairaudet	Syöpä, systeeminen lupus erythematosus, hemolyyttisüreeminen oireyhtymä, krooninen tulehduksellinen suolistosairaus (Crohnin tauti tai haavainen koliitti) ja sirppisoluanemia.
Ikääntyminen	Erityisesti 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. hengitystieinfektioksi).

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 liittyvä 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).

Vonamyl-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 kehoitettava 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	Jos perinnöllistä alttiutta epäillään, potilas on syytä

aikaisempi valtimotromboembolia sisaruksella tai vanhemmalla, etenkin suhteellisen nuorella iällä, esim. alle 50-vuotiaana)	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 häirtäytymisiin liitetyt sairaudet	Diabetes, hyperhomokysteinemiat, sydämen läppävika ja eteisvärinä, dyslipoproteinemiat ja systeeminen lupus erythematosus (SLE).

Valtimotromboemboolian (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 pyörtäminen, 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. Antikoagulanttihoitoon (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 Vonamylin käytön yhteydessä ei ole epidemiologisia tutkimuksia (ks. kohta ”Lääkärintutkimus”).
- 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

käyttämättömillä 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 Vonamyl-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 ribaviriinin kanssa tai ilman, transaminaasiarvo (ALAT) kohosi merkittävästi useammin yli viisinkertaiseksi viitearvon ylärajasta (upper limit of normal, ULN) naisilla, jotka käyttivät etinyyliestradiolia sisältäviä valmisteita (kuten hormonaalisia yhdistelmäehkäisyvalmisteita, 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 Vonamyl-renkaan käytön aikana, lääkärin/terveydenhoitajan tulisi kehottaa lopettamaan valmisteiden käyttö ja hoitaa hypertensiota. Vonamyl-valmisteiden 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, hemolyyttis-ureeminen oireyhtymä, Sydenhamin korea, herpes gestationis, otoskleroosiin liittyvä kuulon heikkeneminen, (perinnöllinen) angioedeema.
- Vonamylin 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 glukoosinsietoon, hormonaalisia ehkäisyvalmisteita käyttävien naisten diabeteshoidon muuttamistarpeesta ei ole näyttöä. Vonamylia käyttäviä diabeetikkoja tulee kuitenkin seurata huolellisesti varsinkin ensimmäisten käyttökuukausien aikana.
- Crohnin taudin ja haavaisen paksusuolentulehduksen ilmaantumista tai vaikeutumista on raportoitu tapahtuneen hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden käytön yhteydessä, mutta näyttöä näiden yhteydestä toisiinsa ei ole osoitettu sitovasti.
- Maksaläiskää voi joskus esiintyä, erityisesti jos niitä on esiintynyt raskausaikana. Maksaläiskään taipuvaisten naisten tulisi välttää aurinkoa ja ultraviolettisäteilyaltistusta Vonamyl-renkaan käytön aikana.
- Jos naisella on jokin seuraavista tiloista, Vonamyl-renkaan asettaminen oikein emättimeen ei ehkä onnistu tai rengas saattaa pudota: kohdunkaulan prolapsi, kystoseeeli tai rektoseeeli, vaikea tai jatkuva ummetus.
- Hyvin harvoin on raportoitu, että Vonamyl on tahattomasti asetettu virtsaputkeen ja mahdollisesti päätynyt virtsarakkoon. Sen vuoksi väärän sijainnin mahdollisuus tulee ottaa huomioon kystiitin oireiden erotusdiagnosoinnissa.

- Naisella saattaa Vonamyl-renkaan käytön aikana esiintyä emätintulehdusta. Ei ole osoitettu, että emätintulehduksen hoito vaikuttaisi Vonamyl-renkaan tehoon. Myöskään ei ole osoitettu, että Vonamyl-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 kehoitettava ottamaan yhteyttä lääkäriinsä, jos heillä esiintyy mielialan muutoksia ja masennuksen oireita, myös pian hoidon aloittamisen jälkeen.

LÄÄKÄRINTARKASTUS

Ennen Vonamyl-valmisteen käytön aloittamista tai uudelleen aloittamista potilaan sairaushistoria on selvitettävä täydellisesti (mukaan lukien sukuanamneesi), ja raskaus on suljettava pois. Naisen verenpaine pitää mitata, 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 Vonamyl-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 etonogestrelipitoisuutta laskeva samanaikainen lääkitys (kohta 4.5) voivat heikentää Vonamyl-renkaan ehkäisytehoa.

SYKLIKONTROLLIN HEIKENTYMINEN

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

Joskus käyttötauon aikana ei tule tyhjennysvuotoa. Jos Vonamylia on käytetty kohdassa 4.2 annettujen ohjeiden mukaan, nainen ei todennäköisesti ole raskaana. Jos Vonamylia 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 ETINYLYESTRADIOLILLE JA ETONOGESTREELILLE

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

RIKKOUTUNEET RENKAAT

Hyvin harvinaisissa tapauksissa Vonamylin 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/terveydenhoitajaan.

EKSPULSIO

Vonamylin 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 Vonamylin paikallaan olo (esim. ennen yhdyntää ja sen jälkeen).

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

Muiden lääkkeiden vaikutukset Vonamyl-valmisteseen

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

Hoito

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

Lyhytaikainen hoito

Käytettäessä entsyymejä indusioivia lääkkeitä tai kasvirohdosvalmisteita naisen tulee väliaikaisesti käyttää Vonamyl-renkaan lisäksi jotakin estemenetelmää tai valita jokin muu ehkäisykeino. Huom. Vonamylia ei pidä käyttää emättimeen tai kohdunkaulaan asetettavien pessaarien eikä naisten kondomin kanssa. Estemenetelmää on käytettävä samanaikaisesti käytettävän lääkityksen ajan sekä lisäksi 28 päivää lääkityksen lopettamisen jälkeen. Jos samanaikainen lääkitys kestää kauemmin kuin Vonamylin 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 Vonamylin, tehoa. Näitä valmisteita ovat fenytoiini, fenobarbitaali, primidoni, bosentaani, karbamatsepiini, rifampisiini sekä mahdollisesti myös okskarbatsepiini, topiramaatti, felbamaatti, griseofulviini, jotkut HIV-proteaasin estäjät (esim. ritonaviiri) ja ei-nukleosidirakenteiset käänteiskopioijaentsyymien estäjät (esim. efavirensi) ja mäkikuismarohdosta sisältävät valmisteet.

rengasta käytettäessä vastaavat kuin yhdistelmäehkäisytabletteja käyttävillä naisilla (ks. kohta 5.2). Etonogestreeliä/etinyyliestradiolia sisältävän renkaan raskauden aikaisesta käytöstä ei ole raportoitu kliinistä tietoa.

Kun Vonamyl-renkaan 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 Vonamyl-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.

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Farmakodynaamisten ominaisuuksiensa perusteella Vonamyl-renkaalla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Kliinisissä tutkimuksissa useimmin ilmoitetut haittavaikutukset olivat päänsärky, emätintulehdukset ja valkovuoto, 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 etonogestreeliä/etinyyliestradiolia sisältävällä renkaalla 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 ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinaiset ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Elinjärjestelmä	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Tuntematon¹
Infektiot	emätintulehdus	kohdunkaulan tulehdus, kystiitti, virtsatietulehdus		
Immuunijärjestelmä				yliherkkyys
Aineenvaihdunta		lisääntynyt ruokahalu		
Psykkiset häiriöt	masennus, libidon heikkeneminen	affektilabiliteetti, mielialan vaihtelut, mielialan ailahtelut		

Hermosto	päänsärky, migreeni	huimaus, hypoestesia		
Silmät		näköhäiriöt		
Verisuonisto		kuumat aallot	laskimotromboembolia, valtimotromboembolia	
Ruoansulatuselimistö	vatsakivut, pahoinvointi	vatsan alueen laajeneminen, ripuli, oksentelu, ummetus		
Iho ja ihonalainen kudokset	akne	alopesia, ekseema, kutina, ihottuma		maksaläiskät, nokkosihottuma
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, kohdun suun 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	emätinrenkaan aiheuttama epämukavuus,	emätinrenkaan aiheuttama komplikaatio		renkaan rikkoutumiseen liittyvä

komplikaatiot	emätinrenkaan ekspulsio			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 Vonamyl-renkaan on raportoitu aueen 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. Antidootia ei ole, ja jatkohoito on oireenmukaista.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Vaikutusmekanismi

Vonamyl sisältää etonogestreeliä ja etinyyliestradiolia. Etonogestreeli on 19-nortestosteronista johdettu progestiini, jolla on voimakas affiniteetti kohde-elinten progestiinireseptoreihin. Etinyyliestradioli on ehkäisyvalmisteissa yleisesti käytetty estrogeeni. Etonogestreeliä/etinyyliestradiolia sisältävän renkaan ehkäisyteho perustuu useisiin mekanismeihin, joista tärkein on ovulaation estyminen

Kliininen teho ja turvallisuus

Valmistetta koskeviin maailmanlaajuisiin (USA, EU ja Brasilia) kliinisiin tutkimuksiin osallistuneet naiset olivat 18–40-vuotiaita. Ehkäisyteho osoittautui vähintään yhtä hyväksi kuin oraalisten ehkäisyvalmisteiden teho. Alla olevassa taulukossa esitetään etonogestreeliä/etinyyliestradiolia sisältävällä renkaalla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa todetut Pearl-indeksit (raskauksien määrä 100 naisvuotta kohden).

Analysimenetelmä	Pearlin indeksi	95 % CI	Syklien määrä
ITT (käyttäjä + menetelmävirheet)	0,96	0,64–1,39	37 977

PP (menetelmävirheet)	0,64	0,35–1,07	28 723
-----------------------	------	-----------	--------

Suurempiannoksisten yhdistelmäehkäisytablettien (0,05 mg etinyylestradiolia) käytön yhteydessä endometriumin ja munasarjojen syövän riski vähenee. Tarvitaan vielä lisänäyttöä selventämään koskeeko sama myös pienempi annoksia ehkäisyvalmisteita kuten etonogestreeliä/etinyylestradiolia sisältävää rengasta.

VUOTOPROFIILI

Laajassa vertailevassa tutkimuksessa 150 mikrogrammaa levonorgestreelia ja 30 mikrogrammaa etinyylestradiolia sisältävän yhdistelmäehkäisytabletin kanssa (n=512 vs n=518), jossa tutkittiin emätinvuotojen esiintyvyyttä 13 syklin ajan, todettiin etonogestreeliä/etinyylestradiolia sisältävällä renkaalla 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

Etonogestreeliä/etinyylestradiolia sisältävän renkaan (n=76) vaikutuksia luuntiheyteen verrattiin kahden vuoden tutkimuksessa ei-hormonaaliseen kierukkaan (n=31). Tutkimuksessa ei todettu epäedullisia vaikutuksia luumassaan.

Pediatriset potilaat

Etonogestreeliä/etinyylestradiolia sisältävän renkaan turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiailla nuorilla ei ole tutkittu.

5.2 Farmakokineetiikka

Etonogestreeli

Imeytyminen

Etonogestreeliä/etinyylestradiolia sisältävästä renkaasta vapautuva etonogestreeli imeytyy nopeasti emättimen limakalvosta. Etonogestreelin huippupitoisuus seerumissa, noin 1 700 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 hyötösuus on noin 100 %, mikä on suurempi kuin oraalissa annostelussa. Pieneltä joukolta naisia, jotka käyttivät joko etonogestreeliä/etinyylestradiolia sisältävää rengasta tai oraalista ehkäisyä, joka sisälsi 0,150 mg desogestreeliä ja 0,020 mg etinyylestradiolia, 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 steroidien tunnettujen metaboliareittien kautta. Näennäinen seerumin puhdistuma on noin 3,5 l/h. Suoraa interaktiota samanaikaisesti annetun etinyylestradiolin kanssa ei ole havaittu.

Eliminaatio

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

Etinyylestradioli

Imeytyminen

Etonogestreeliä/etinyyliestradiolia sisältävästä 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 etinyyliestradiolialtistus (AUC 0-∞) on etonogestreeliä/etinyyliestradiolia sisältävää rengasta 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 etonogestreeliä/etinyyliestradiolia sisältävää rengasta tai oraalista ehkäisyä, joka sisälsi 0,150 mg desogestreeliä 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

Etonogestreeliä/etinyyliestradiolia sisältävän renkaan farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu terveillä alle 18-vuotiailla naisilla, joilla on ollut ensimmäiset kuukautiset.

Munuaisten vajaatoiminta

Ei ole tehty tutkimuksia, joissa arvioidaan etonogestreeliä/etinyyliestradiolia sisältävän renkaan farmakokinetiikkaa munuaissairauksissa.

Maksan vajaatoiminta

Ei ole tehty tutkimuksia, joissa arvioidaan etonogestreeliä/etinyyliestradiolia sisältävän renkaan farmakokinetiikkaa maksasairauksissa. Steroidihormonit voivat kuitenkin metaboloitua heikosti naisilla, joilla on maksan vajaatoimintaa.

Etniset ryhmät

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Etinyyliestradiolin ja etonogestreelin farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta, karsinogeenisuutta sekä lisääntymistoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen, aiemmin tuntemattomaan vaaraan ihmisille.

Ympäristöön kohdistuvien riskien arviointi

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Etyleenivinyyliasetaattikopolymeeri, 28 % vinyyliasetaattia
Polyuretaani

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Yksi pussi sisältää yhden Vonamyl-renkaan. Pussin materiaali on PET/Alu/LDPE. Pussi suojaa valolta ja kosteudelta. Pussi on pakattu painettuun pahvikoteloon, jossa on pakkausseloste ja kalenteritarrat, jotka helpottavat muistamaan, milloin emätinrenkas asetetaan ja otetaan pois.

Yksi kotelo sisältää 1, 3 tai 6 emätinrengasta.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Katso kohta 4.2.

Vonamyl on otettava käyttöön vähintään kuukausi ennen pakkaukseen merkittyä viimeistä

käyttöpäivämäärää (EXP). Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tästä lääkevalmisteesta saattaa olla vaaraa ympäristölle. Kun Vonamyl on poistettu emättimestä, se laitetaan takaisin pussiin, joka suljetaan huolellisesti. Suljettu pussi hävitetään kotitalousjätteiden mukana tai viedään takaisin apteekkiin asianmukaista hävittämistä varten paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Käyttämättömät (vanhentuneet) Vonamyl-renkaat on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Vonamyl-rengasta ei saa huuhtoa alas WC-pöntöstä tai hävittää jäteveden mukana.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Mylan AB
Box 23033
104 35 Tukholma
Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

34075

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 16.10.2017

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

5.9.2019

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELETS NAMN

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

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Vonamyl innehåller 11,0 mg etonogestrel och 3,474 mg etinylestradiol. Ringen 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. LÄKEMEDELFORM

Vaginalinlägg.

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

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Antikonception.

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

Vid beslut att förskriva Vonamyl ska den enskilda kvinnans riskfaktorer beaktas, framför allt de för venös tromboembolism (VTE), samt risken för VTE med Vonamyl 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 Vonamyl användas enligt anvisningarna (se ”Hur man använder Vonamyl” och ”Hur man börjar med Vonamyl”).

Pediatrisk population

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

Administreringsätt

HUR MAN ANVÄNDER VONAMYL

Kvinnan kan själv föra in Vonamyl i slidan. Läkaren/barnmorskan ska informera kvinnan om hur hon ska sätta in och ta ut Vonamyl. För insättningen ska kvinnan välja den ställning som är mest bekväm för henne, t.ex. stå med ett ben upphöjt, sitta på huk eller ligga ner. Vonamyl ska pressas ihop och föras in i slidan tills det känns bekvämt. Den exakta positionen i slidan är inte avgörande för effekten (Se bild 1-4).

När Vonamyl har satts in (se ”Hur man börjar med Vonamyl”) ska den sitta kvar i slidan i 3 veckor. Rekommendera kvinnan att regelbundet kontrollera att Vonamyl är på plats (till exempel före och efter samlag). Om Vonamyl 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”). Vonamyl 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 Vonamyl har satts in på en onsdag cirka klockan 22 ska ringen tas ut på onsdag 3 veckor senare cirka klockan 22. Nästkommande onsdag ska en ny ring sättas in). Vonamyl kan tas ut genom att kroka fast pek fingret i nederkanten eller genom att fatta tag i kanten med pek- och lång fingret och dra ut den (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 Vonamyl och behöver inte ha slutat helt innan nästa ring sätts in.

Användning tillsammans med andra kvinnliga vaginala barriärmetoder

Vonamyl 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 Vonamyl.

Hur man sätter in Vonamyl:



Bild 1

Ta ut Vonamyl ur dospåsen.



Bild 2

Pressa ihop ringen.

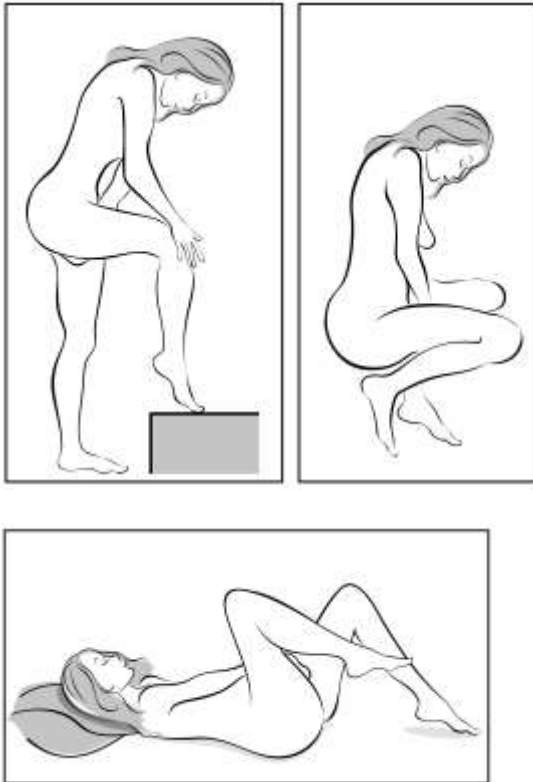


Bild 3
Välj en bekväm ställning.

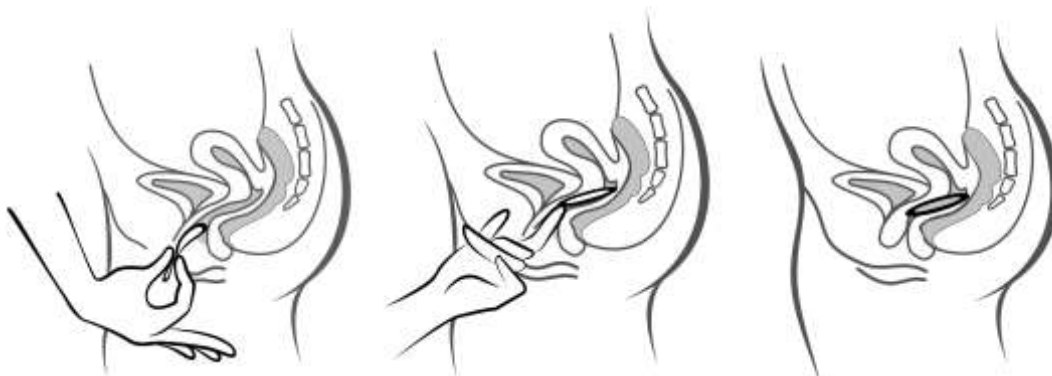


Bild 4A

Bild 4B

Bild 4C

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



Bild 5

Vonamyl kan tas ut genom att kroka fast pekfingret i nederkanten eller genom att fatta tag i kanten på ringen med pek- och långfingret och dra ut den.

HUR MAN BÖRJAR MED VONAMYL

Ingen hormonell metod har använts under föregående cykel

Vonamyl 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 Vonamyl används.

Byte från ett kombinerat hormonellt preventivmedel

Kvinnan som byter från ett kombinerat hormonellt preventivmedel ska sätta in Vonamyl 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 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

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 Vonamyl.

Efter abort 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 kvinnan följa instruktionerna för ”*Ingen hormonell metod har använts under föregående cykel*”. Under tiden ska hon uppmanas att använda alternativt skydd.

Efter förlossning eller abort i andra trimestern

För ammande kvinnor se avsnitt 4.6.

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

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

Vonamyl 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 Vonamyl 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 Vonamyl 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 Vonamyl använts 7 dagar i följd. Ju längre tid Vonamyl har varit uttagen från slidan och ju närmare denna tid är den ringfria perioden, desto större är risken för graviditet.

Om Vonamyl 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 (7x24 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 Vonamyl 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 Vonamyl har använts upp till **max 4 veckor**. Kvinnan ska ha sin ringfria period och därefter sätta in en ny ring. Om Vonamyl har använts **mer än 4 veckor** kan den preventiva säkerheten ha minskat och graviditet ska uteslutas innan en ny Vonamyl 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 Vonamyl 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 Vonamyl, ska ringen tas ut omedelbart.

- Förekomst av eller risk för venös tromboembolism (VTE)
 - Venös tromboembolism – pågående VTE (på antikoagulantia) eller anamnes på (t.ex. djup ventrombos [DVT] eller lungemboli [PE]).
 - 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.
 - Större kirurgiskt ingrepp med långvarig immobilisering (se avsnitt 4.4).
 - Hög risk för venös tromboembolism på grund av förekomst av multipla riskfaktorer (se avsnitt 4.4).

- Förekomst av eller risk för arteriell tromboembolism (ATE)
 - Arteriell tromboembolism – pågående arteriell tromboembolism, anamnes på arteriell tromboembolism (t.ex. hjärtinfarkt) eller prodromalsymtom (t.ex. angina pectoris).
 - Cerebrovaskulär sjukdom – pågående stroke, anamnes på stroke eller prodromala tillstånd (t.ex. transitorisk ischemisk attack, TIA).
 - Känd ärftlig eller förvärvad predisposition för arteriell tromboembolism, t.ex. hyperhomocysteinemi och antifosfolipidantikroppar (antikardiolipinantikroppar, lupus antikoagulant).
 - Migrän med fokala neurologiska symtom i anamnesen.
 - 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 levervärderna inte har normaliserats.
- Förekomst av eller anamnes på levertumör (benign eller malign).
- Känd eller misstänkt könshormonberoende malignitet (t.ex. i genitalorganen eller bröstet).
- Odiagnostiserad vaginalblödning.
- Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Vonamyl är kontraindicerat vid samtidig användning av läkemedel som innehåller ombitasvir/paritaprevir/ritonavir och dasabuvir (se avsnitt 4.4 och avsnitt 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

VARNINGAR

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

I händelse av försämring eller en första uppkomst av dessa tillstånd eller riskfaktorer bör kvinnan rådaskontaktas sin läkare/barnmorska för att ta ställning till om användningen av Vonamyl bör avbrytas.

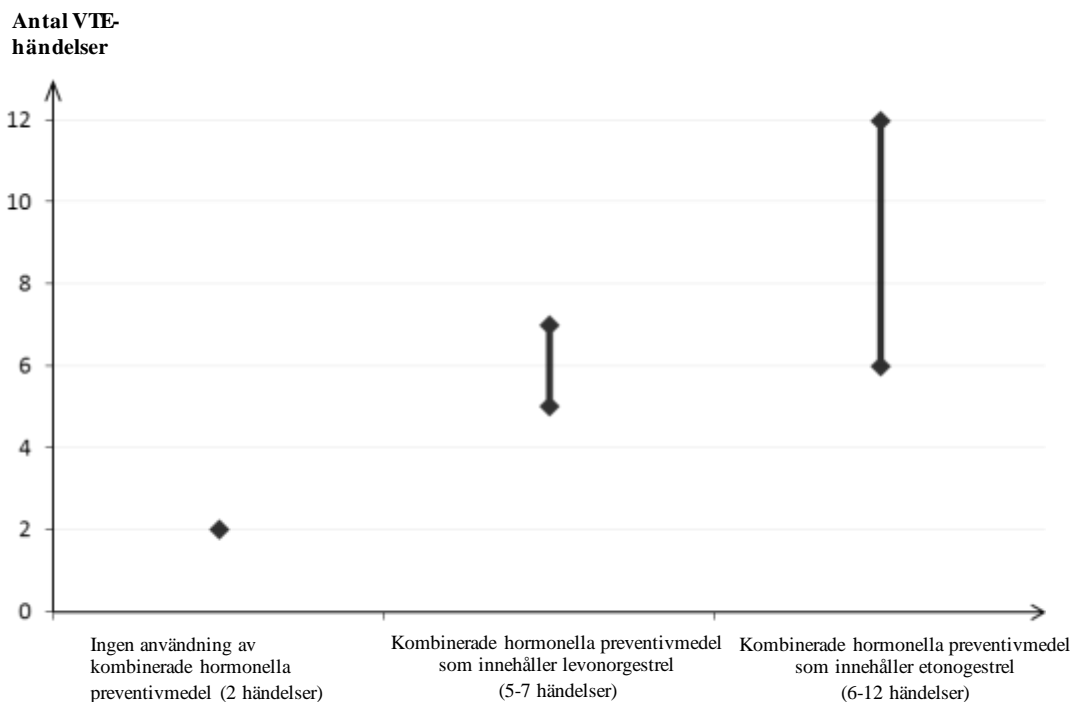
1. Cirkulatoriska rubbningar

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. Vonamyl 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 Vonamyl, hur hennes aktuella riskfaktorer påverkar den här risken och att hennes VTE-risk är störst under det första året hon använder produkten. Det finns också vissa belegg 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 6¹ att utveckla en VTE under ett år. Motsägelsefulla resultat om risken för VTE med en ring som innehåller etonogestrel/etinylestradiol jämfört med kombinerade hormonella preventivmedel som innehåller levonorgestrel har noterats (med relativa riskestimat 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 en ring som innehåller etonogestrel/etinylestradiol.
- Antalet fall av VTE per år med kombinerade hormonella preventivmedel med låg dos är färre än det antal händelser som förväntas hos kvinnor under graviditet eller postpartumperioden.
- VTE kan vara dödligt i 1–2 % av fallen.

¹Genomsnittintervallet 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

Antal VTE-händelser per 10 000 kvinnor under ett år



- 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).

Vonamyl 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. Notera: 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 Vonamyl 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 lungemboli)

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 hemoptys
- kraftig bröstsmärta
- kraftig ostadighetskänsla eller yrsel
- snabba eller oregelbundna hjärtslag.

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

Andra tecken på vaskulär ocklusion kan omfatta plötslig smärta, svullnad och lätt blå missfärgning 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).

Vonamyl 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 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. Särskilt viktigt för kvinnor med ytterligare riskfaktorer.
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.

Risikfaktor	Kommentar
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 rådas 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
- medvetslöshet eller svimning med eller utan anfall.

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 p.g.a. antikoagulationsbehandlingens teratogena effekter (kumariner).

2. Tumörer

- Epidemiologiska studier indikerar att långtidsanvändning av p-piller innebär en riskfaktor för utvecklande av cervixcancer bland kvinnor som är infekterade med humant papillomvirus (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 Vonamyl (se avsnittet "Läkarundersökning/ konsultation").
- 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 användning. 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 hormonella preventivmedel 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 kombinerade p-piller 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 inre blödningar. Därför ska levertumör övervägas som differentialdiagnos vid kraftiga abdominella smärtor, leverförstoring eller tecken på intraabdominell blödning hos kvinnor som använder Vonamyl.

3. *Förhöjningar av ALAT*

- Under kliniska studier hos patienter som behandlades för hepatit C-virusinfektioner (HCV) med läkemedel som innehöll ombitasvir/paritaprevir/ritonavir och dasabuvir, med eller utan ribavirin, förekom 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 hormonella preventivmedel (se avsnitt 4.3 och 4.5).

4. *Övriga tillstånd*

- Kvinnor med hypertriglyceridemi eller hereditet 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 relevanta höjningar ovanliga. Ett samband mellan hormonell antikonception och klinisk hypertoni har inte kunnat fastställas. Om en kliniskt manifest blodtryckshöjning uppstår vid användning av Vonamyl är det lämpligt att läkaren/barnmorskan avbryter behandlingen och behandlar blodtrycket. När det bedöms lämpligt kan behandlingen med Vonamyl 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, (ärfdigt) angioödem.
- Akuta eller kroniska rubbningar i leverfunktionen kan göra det nödvändigt att avbryta behandlingen med Vonamyl 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 Vonamyl.
- 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 Vonamyl, 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 Vonamyl.
- Om en kvinna har något av följande tillstånd kan det hända att hon inte kan sätta in Vonamyl korrekt eller tappar ringen: cervixprolaps, cystocele och/eller rectocele, allvarlig eller kronisk obstipation.
- I mycket sällsynta fall har det rapporterats att Vonamyl av misstag satts in i urinröret och möjligtvis till slut hamnar i blåsan. Felaktig placering bör därför övervägas som en differentialdiagnos vid symtom på cystit.
- Kvinnan kan tillfälligtvis få vaginit vid användning av Vonamyl. Det finns inget som talar för att effekten av Vonamyl påverkas av behandling mot vaginit eller att användning av Vonamyl påverkar effekten av behandlingen mot vaginit (se avsnitt 4.5).
- I mycket sällsynta fall har det rapporterats att ringen 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 rådas att kontakta läkare vid humörförändringar och depressiva symtom, också direkt efter inledd behandling.

LÄKARUNDERSÖKNING/KONSULTATION

Innan användning av Vonamyl påbörjas eller sätts in på nytt ska en fullständig anamnes (inklusive hereditet) tas och graviditet uteslutas. Blodtrycket ska mätas och en medicinsk undersökning ska utföras baserad på kontraindikationer (se avsnitt 4.3) och varningar (se avsnitt 4.4). Det är viktigt att informera kvinnan om venös och arteriell trombos, inklusive risken med Vonamyl 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-infektion (aids) eller andra sexuellt överförda sjukdomar.

MINSKAD EFFEKT

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

FÖRSÄMRAD CYKELKONTROLL

Med Vonamyl kan oregelbundna blödningar (spotting eller genombrottsblödning) uppträda. Om blödningar uppträder oregelbundet efter tidigare regelbundna cykler medan Vonamyl 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 Vonamyl använts enligt instruktionerna i avsnitt 4.2, är det inte troligt att kvinnan är gravid. Om Vonamyl emellertid inte använts enligt instruktionerna innan den första uteblivna blödningen eller om två genombrottsblödningar uteblir efter varandra, måste graviditet uteslutas innan behandling med Vonamyl 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/barnmorska.

UTSTÖTNING

Det har rapporterats om utstötning av Vonamyl 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/eller att genombrottsblödning uppstår. För att säkerställa effekt, bör kvinnan rådask att regelbundet kontrollera att Vonamyl är på plats (till exempel före och efter samlag).

Om Vonamyl 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 Vonamyl 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 Vonamyl

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 Vonamyl. Observera: Vonamyl ska inte användas med vaginalpessar, cervixpessar eller en 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 Vonamyl. Dessa produkter inkluderar fenytoin, fenobarbital, primidon, bosentan, karbamazepin, rifampicin och möjligen också oxkarbazepin, topiramid, felbamid, 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 enzymhämmare är fortfarande okänd. Samtidig administrering av starka (t.ex. ketokonazol, itraconazol, klaritromycin) eller måttliga (t.ex. flukonazol, diltiazem, erytromycin) CYP3A4-hämmare kan öka serumkoncentrationer av östrogen eller gestagener, inklusive etonogestrel.

Det har förekommit rapporter om brustna ringar vid samtidig användning av intervaginala preparat inklusive 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 Vonamyl.

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, kan öka risken för förhöjd ALAT (se avsnitt 4.3 och 4.4). Därför måste personer som använder Vonamyl byta till en alternativ preventivmetod (t.ex. gestagenmetod eller icke-hormonell metod) innan behandling med denna läkemedelskombination påbörjas. Behandling med Vonamyl 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), 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 Vonamyl. Vid sällsynta tillfällen kan Vonamyl stötas ut när tampongen tas ut (se avsnittet "Tillfällig uttagning").

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Vonamyl ska inte användas under graviditet. Om graviditet uppstår under användning av Vonamyl 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 en ring som innehåller etonogestrel/etinylestradiol densamma som hos användare av kombinerade p-piller (se avsnitt 5.2). Klinisk erfarenhet av utfallet av graviditeter med exponering för en ring som innehåller etonogestrel/etinylestradiol saknas.

Den ökade risken för VTE under postpartumperioden ska beaktas vid återinsättning av Vonamyl (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 Vonamyl i allmänhet inte användas förrän den ammande kvinnan helt har avvant barnet. Små mängder av steroider och/eller metaboliter kan utsöndras i bröstmjölken men det finns inga bevis för att det påverkar barnets hälsa.

Fertilitet

Vonamyl är indicerat för förhindrande av graviditet. Om kvinnan vill sluta använda Vonamyl 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.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

De vanligast rapporterade biverkningarna vid kliniska studier med ring som innehåller etonogestrel/etinylestradiol 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, inklusive 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 en ring som innehåller etonogestrel/etinylestradiol 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 frekvens ¹
Infektioner och infestationer	Vaginal infektion	Cervicit, Cystit, Urinvägsinfektion		
Immunsystemet				Hypersensitivitet
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	Buksmärtor, Illamående	Svullen buk, Diarré, Kräkningar, Förstoppning		
Hud och subkutan vävnad	Akne	Alopeci, Eksem, Klåda, Hudutslag		Kloasma, Urtikaria
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Ryggsmärta, Muskelkramp, Smärta i extremiteterna		
Njurar och urinvägar		Dysuri, Täta trängningar, Pollakisuri		

Klassificering av organsystem	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens ¹
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 (PMS), Uteruskramp, Vaginal brännande känsla, Illaluktande flytning, Vaginal smärta, Vulvovaginalt obehag, Vulvovaginal torrhet	Galaktorré	Penisobehag
Allmänna symptom och /eller symptom vid administreringsstället		Trötthet, Irritabilitet, Olustkänsla, Ödem, Främmande kroppskänsla		Overväxt 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 i samband med användning av kombinerade hormonella preventivmedel. För ytterligare information, se avsnitt 4.4.

I mycket sällsynta fall har det rapporterats att etongestrel/etinylestradiol 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:

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

4.9 Överdoser

Det finns inga rapporter om skadliga effekter vid överdosering av hormonell antikonception. Symtom som kan uppträda är: illamående, kräkningar och hos unga flickor lätt vaginal blödning. Det finns ingen antidot utan behandlingen är symtomatisk.

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

Vonamyl innehåller etonogestrel och etinylestradiol. Etonogestrel är ett 19-nortestosteron-derivat gestagen som binder med hög affinitet till progesteronreceptorer i målorganen. Etinylestradiol är ett östrogen som används i hög utsträckning i preventivmedel. Den preventiva effekten av en ring som innehåller etonogestrel/etinylestradiol 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 effekten har visat sig vara åtminstone jämförbar med den som är känd för kombinerade p-piller. Följande tabell visar Pearl Index (antalet graviditeter hos 100 kvinnor som behandlats under ett år) från kliniska studier med en ring som innehåller etonogestrel/etinylestradiol.

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 preventivmedel såsom en ring som innehåller etonogestrel/etinylestradiol återstår att undersöka.

BLÖDNINGSMÖNSTER

I en stor jämförande studie mellan en ring som innehåller etonogestrel/etinylestradiol 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 ring-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 en ring som innehåller etonogestrel/etinylestradiol (n=76) och användare av icke hormonell spiral (n=31). Inga negativa effekter på benmassan observerades.

Pediatrik population

Säkerhet och effekt av en ring som innehåller etonogestrel/etinylestradiol hos ungdomar under 18 år har inte studerats.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Etonogestrel

Absorption

Etonogestrel frisätts från en ring som innehåller etonogestrel/etinylestradiol 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 en ring som innehåller etonogestrel/etinylestradiol 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. 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 en ring som innehåller etonogestrel/etinylestradiol 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 en ring som innehåller etonogestrel/etinylestradiol är 10,9 ng*tim/ml. Den absoluta biotillgängligheten 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 en ring som innehåller etonogestrel/etinylestradiol 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. 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. Inget oförändrat etinylestradiol utsöndras. Metaboliterna av etinylestradiol utsöndras via urin och galla med en kvot på cirka 1,3:1. Halveringstiden för utsöndringen av metaboliterna är cirka 1,5 dagar

Särskilda populationer

Pediatrik population

Farmakokinetiken för en ring som innehåller etonogestrel/etinylestradiol hos friska kvinnor efter menarche under 18 år har inte studerats.

Nedsatt njurfunktion

Inga studier har genomförts för att utvärdera effekten av njursjukdom på farmakokinetiken för en ring som innehåller etonogestrel/etinylestradiol.

Nedsatt leverfunktion

Inga studier har utförts för att utvärdera effekten av leversjukdom på farmakokinetiken för en ring som innehåller etonogestrel/etinylestradiol. 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 har inte visat några andra risker för människa än de som kan förklaras av de farmakologiska egenskaperna hos etonogestrel och etinylestradiol.

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 sampolymer (28 % vinylacetat)
Polyuretan

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda temperaturanvisningar. Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Varje dospåse innehåller en Vonamyl. Dospåsen är tillverkad av polyetylentereftalat (PET)/Aluminium/lågdensitetspolyetylen (LDPE). Dospåsen skyddar mot ljus och fukt. Dospåsen är förpackad i en pappkartong tillsammans med en bipacksedel och klistermärken avsedda för kalender för att påminna om dagarna då Vonamyl ska sättas in och tas ut. Varje förpackning innehåller 1, 3 eller 6 ringar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Se avsnitt 4.2.

Vonamyl ska sättas in senast en månad före utgångsdatum som anges på förpackningen efter EXP.

Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Detta läkemedel kan innebära en risk för miljön. Efter uttagning ska Vonamyl-ringen läggas tillbaka i dospåsen och dospåsen stängas ordentligt. Den stängda dospåsen kan sedan slängas bland vanligt hushållsavfall eller lämnas in på apoteket för att kasseras enligt gällande anvisningar.

Oanvända ringar ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Vonamyl får inte spolras ned i toaletten.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Mylan AB
Box 23033
104 35 Stockholm
Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

34075

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 16.10.2017

Datum för den senaste förnyelsen:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

5.9.2019