

## VALMISTEYHTEEN VETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Depotlääkevalmiste, emättimeen

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

### 4. KLIINiset TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Raskauden ehkäisy.

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

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

#### 4.2 Annostus ja antotapa

##### Annostus

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

##### *Pediatriset potilaat*

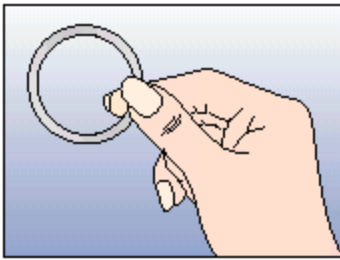
NuvaRingin turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiailla nuorilla ei ole tutkittu.

##### Antotapa

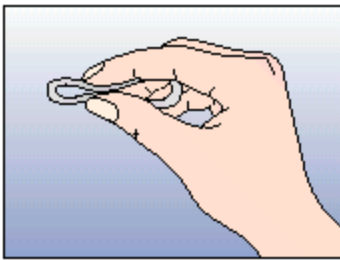
#### MITEN NUVARINGIA KÄYTETÄÄN

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

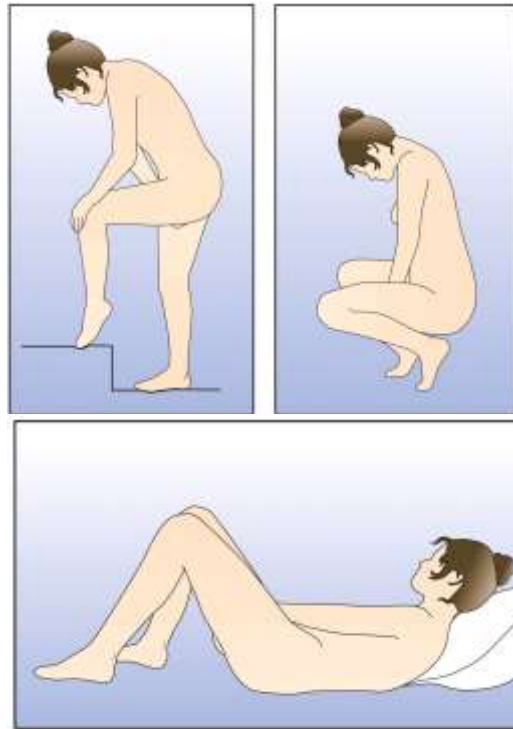
Kun NuvaRing on asetettu paikalleen (ks. ”Käytön aloittaminen”), se jätetään emättimeen yhtäjaksoisesti kolmeksi viikoksi. Naisen on hyvä säännöllisesti varmistaa NuvaRingin paikallaan olo. Jos NuvaRing epähuomiossa poistuu emättimestä naisen tulee seurata kohdassa 4.2 ”Jos NuvaRing on väliaikaisesti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



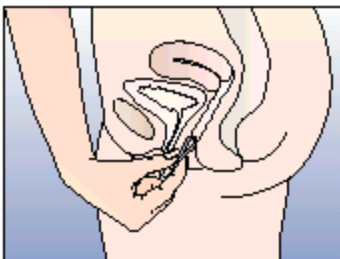
*Kuva 1  
Ota NuvaRing pussista*



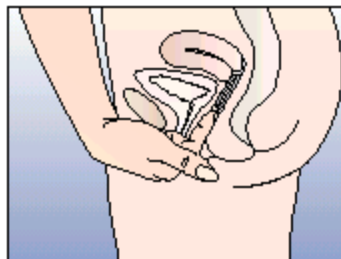
*Kuva 2  
Purista rengas kokoon*



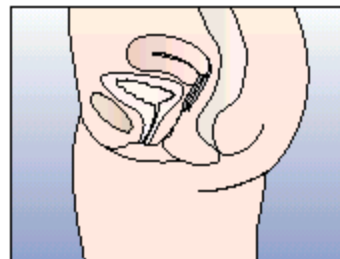
*Kuva 3  
Asetu renkaan asettamisen  
kannalta mukavaan asentoon*



*Kuva 4A*



*Kuva 4B*



*Kuva 4C*

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



*Kuva 5:  
Poista NuvaRing koukistamalla etusormi renkaan reunan alle tai tarttumalla reunaan etu- ja keskisormella ja vetämällä rengas ulos.*

## KÄYTÖN ALOITTAMINEN

### *Ei edeltävää hormonaalista ehkäisyä edellisen kierron aikana*

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

### *Vaihto hormonaalisesta yhdistelmäehkäisyvalmisteesta NuvaRing-renkaaseen*

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

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

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

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

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

### *Ensimmäisellä raskauskolmanneksella tapahtuneen raskauden keskeytymisen jälkeen*

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

### *Synnytyksen tai toisella raskauskolmanneksella tapahtuneen raskauden keskeytymisen jälkeen*

Käyttö imetyksen aikana, katso kohta 4.6.

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

## KÄYTTÖOHJEISTA POIKKEAMINEN

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

### **Jos tauko renkaan vaihdon yhteydessä on ollut liian pitkä**

Uusi rengas tulee asettaa heti muistettaessa. Lisäksi seuraavien 7 päivän ajan tulee käyttää jotain estemenetelmää, esim. kondomia. Jos nainen on ollut yhdynnässä tauon aikana, raskauden mahdollisuus

on otettava huomioon. Raskauden mahdollisuus on sitä suurempi, mitä pitempi tauko renkaan käytössä on ollut.

### **Jos NuvaRing on väliaikaisesti poissa emättimestä**

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

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

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

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

1. Aseta uusi rengas välittömästi  
Huomaa: Uuden renkaan asettaminen aloittaa seuraavan kolmen viikon käyttöjakson. Edellisen kierron tyhjennysvuoto voi jäädä tulematta. Kuitenkin läpäisyvuotoa tai tiputteluvuotoa voi esiintyä.
2. Odota tyhjennysvuotoa ja aseta uusi rengas viimeistään 7 päivän (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 renkaan käyttö on kestänyt liian pitkään**

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

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

## **KUINKA MUUTTAA KUUKAUTISTEN ALKAMISPÄIVÄÄ TAI SIIRTÄÄ KUUKAUTISIA**

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

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

### **4.3 Vasta-aiheet**

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

- laskimotromboembolia (VTE) tai sen riski
  - laskimotromboembolia – tällä hetkellä esiintyvä VTE (potilas antikoagulanttilääkityksellä) tai anamneesissa VTE (esim. syvä laskimotromboosi [SLT] tai keuhkoembolia)

- tiedossa oleva perinnöllinen tai hankittu laskimotromboembolia-alttius, kuten APC-resistenssi, (mukaan lukien Faktori V Leiden), antitrombiini III:n puutos, C-proteiinin puutos, S-proteiinin puutos
- suuri leikkaus ja siihen liittyvä pitkittynyt immobilisaatio (ks. kohta 4.4)
- useiden riskitekijöiden aiheuttama suuri laskimotromboembolian riski (ks. kohta 4.4)
- valtimotromboembolia tai sen riski
  - valtimotromboembolia - tällä hetkellä esiintyvä tai aiemmin esiintynyt valtimotromboembolia (esim. sydäninfarkti) tai sitä ennakoiva tila (esim. *angina pectoris*)
  - aivoverisuonisairaus - tällä hetkellä esiintyvä tai aiemmin esiintynyt aivohalvaus tai sitä ennakoiva tila (esim. ohimenevä aivoverenkiertohäiriö, TIA)
  - tiedossa oleva perinnöllinen tai hankittu valtimotromboembolia-alttius, kuten 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 NuvaRingin apuaineelle.

#### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

##### VAROITUKSET

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

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

##### 1. Verenkiertohäiriöt

##### Laskimotromboembolian (VTE) riski

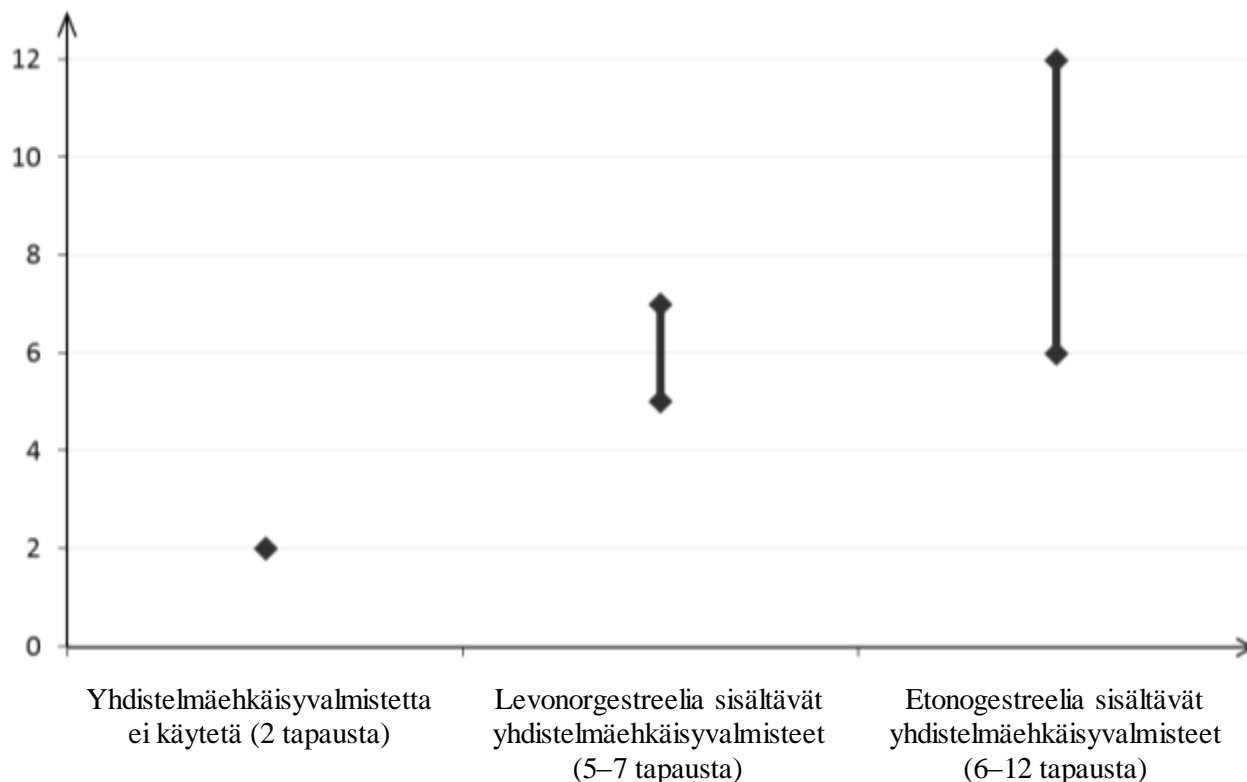
- Minkä tahansa yhdistelmäehkäisyvalmisteen käyttö lisää laskimotromboembolian (VTE) riskiä verrattuna siihen, että tällaista valmistetta ei käytetä lainkaan. **Levonorgestreelia, norgestimaattia tai noretisteronia sisältäviin valmisteisiin liittyy pienin VTE:n riski. Tämä riski voi olla jopa kaksinkertainen muilla valmisteilla, kuten esimerkiksi NuvaRing-valmisteella. Päätöksen muun kuin VTE:n riskiltään pienimmän valmisteen käyttämisestä saa tehdä vain sen jälkeen, kun ehkäisyä harkitsevan naisen kanssa on keskusteltu. Keskustelussa on varmistettava, että hän ymmärtää NuvaRing-valmisteen käyttöön liittyvän VTE:n riskin, miten hänen nykyiset riskitekijänsä vaikuttavat tähän riskiin ja että hänen VTE:n riskinsä on suurimmillaan ensimmäisen vuoden aikana, jona hän käyttää yhdistelmäehkäisyvalmistetta ensimmäistä kertaa elämässään. On myös jonkin verran**

**näyttää siitä, että riski suurenee, kun yhdistelmäehkäisyvalmisteen käyttö aloitetaan uudelleen vähintään 4 viikon tauon jälkeen.**

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

#### VTE-tapausten määrä 10 000 naista kohti yhden vuoden aikana

VTE-tapausten määrä



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

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

## Laskimotromboembolian riskitekijät

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

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

### **Taulukko: Laskimotromboembolian (VTE) riskitekijät**

<b>Riskitekijä</b>	<b>Kommentti</b>
Ylipaino (painoindeksi yli 30 kg/m <sup>2</sup> )	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 NuvaRing-valmisteen käyttöä ole lopetettu etukäteen.
Positiivinen sukuanamneesi (tämänhetkinen tai aikaisempi VTE sisaruksella tai vanhemmalla, etenkin suhteellisen nuorella iällä, esim. alle 50-vuotiaana)	Jos perinnöllistä alttiutta epäillään, potilas on syytä ohjata erikoislääkärin tutkimuksiin ennen kuin minkään yhdistelmäehkäisyvalmisteen käytöstä päätetään.
Muut laskimotromboemboliaan liitetyt sairaudet	Syöpä, systeeminen lupus erythematosus, hemolyytis-ureeminen 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 imetus").

### **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 pyöritys 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 liittyy suurentunut valtimotromboembolian (sydäninfarkti) tai aivoverisuonitapahtuman (esim. aivojen ohimenevä verenkiertohäiriö (TIA), aivohalvaus) riski. Valtimotromboemboliset tapahtumat voivat johtaa kuolemaan.

### **Valtimotromboembolian (ATE) riskitekijät**

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

### **Taulukko: Valtimotromboembolian (ATE) riskitekijät**

<b>Riskitekijä</b>	<b>Kommentti</b>
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 ehkäisy menetelmää.
Korkea verenpaine	
Ylipaino (painoindeksi yli 30 kg/m <sup>2</sup> )	Riski kasvaa huomattavasti painoindeksin noustessa. Erityisen tärkeää naisilla, joilla on muitakin riskitekijöitä.
Positiivinen sukuanamneesi (tämänhetkinen tai aikaisempi valtimotromboembolia sisaruksella tai vanhemmalla, etenkin suhteellisen nuorella iällä, esim. alle 50-vuotiaana).	Jos perinnöllistä alttiutta epäillään, potilas on syytä ohjata erikoislääkärin tutkimuksiin ennen kuin minkään yhdistelmäehkäisyvalmisteen käyttöä päätetään.
Migreeni	Migreenin esiintymistiheyden kasvu tai vaikeusasteen lisääntyminen (mikä saattaa olla aivoverisuonitapahtumaa ennakoiva oire) yhdistelmäehkäisyvalmisteen käytön aikana voi olla syy yhdistelmäehkäisyvalmisteen käytön välittömään keskeyttämiseen.
Muut verisuoniston haittatapahtumiin liitetyt sairaudet	Diabetes, hyperhomokysteinemia, sydämen läppävika ja eteisvärinä, dyslipoproteinemia ja systeeminen lupus erythematosus (SLE).

### **Valtimotromboemبولian (ATE) oireet**

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

Aivoverisuonitapahtuman oireita voivat olla:

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

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

Sydäninfarktin oireita voivat olla:

- kipu, epämiellyttävä tunne, paineen tunne, painon tunne, puristuksen tai täysinäisyyden tunne rinnassa, käsivarressa tai rintalastan takana
- selkään, leukaan, kurkkuun, käsivarteen ja/tai vatsaan säteilevä epämiellyttävä tunne
- täyteläisyyden, ruoansulatushäiriöiden tai tukehtumisen tunne

- hikoilu, pahoinvointi, oksentelu tai huimaus
- erittäin voimakas heikkouden tunne, ahdistuneisuus tai hengenahdistus
- nopea tai epäsäännöllinen sydämen syke

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

## 2. Kasvaimet

- Epidemiologiset tutkimukset osoittavat, että pitkäaikainen oraalisten ehkäisyvalmisteiden käyttö on riskitekijä kohdunkaulasyövän kehittymiselle naisilla, joilla on ihmisen papilloomavirus (HPV). On kuitenkin epävarmaa, missä määrin tähän havaintoon vaikuttavat sekoittavat tekijät (esim. eroavuudet sukupuolikumppanien lukumäärässä ja estemenetelmien käytössä). Kohdunkaulasyövän riskistä NuvaRingin käytön yhteydessä ei ole epidemiologisia tutkimuksia (ks. kohta ”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 NuvaRing-renkaan käyttäjällä on voimakasta ylävatsakipua, suurentunut maksa tai merkkejä vatsaontelonsisäisestä verenvuodosta.

## 3. Muut tilat

- Hypertriglyseridemia tai sen esiintyminen suvussa voi suurentaa haimatulehduksen riskiä hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden käyttäjillä.
- Vaikka vähäistä verenpaineen kohoamista on raportoitu monilla hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden käyttäjillä, kliinisesti merkittävä verenpaineen kohoaminen on harvinaista. Hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden käytön ja kliinisen hypertension välistä yhteyttä ei ole vahvistettu. Jos verenpaine kuitenkin kohoaa kliinisesti merkitsevästi NuvaRing-renkaan käytön aikana, lääkärin tulisi kehottaa lopettamaan valmisteiden käyttö ja hoitaa hypertensiota. NuvaRing-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, hemolyytis-ureeminen oireyhtymä, Sydenhamin korea, herpes gestationis, otoskleroosiin liittyvä kuulon heikkeneminen, (perinnöllinen) angioödeema.
- NuvaRingin käytön keskeyttäminen saattaa olla tarpeen akuuteissa tai kroonisissa maksan toimintahäiriöissä, kunnes maksafunktioarvot ovat normalisoituneet. Renkaan käyttö on lopetettava, jos raskausaikana ensi kertaa ilmennyt tai aiempaan sukupuolihormonien käyttöön liittynyt kolestaattinen keltaisuus ja/tai kutina uusiutuu.
- Vaikka estrogeenit ja progestiinit voivat vaikuttaa perifeeriseen insuliiniresistenssiin tai glukoosinsietoon, hormonaalisia ehkäisyvalmisteita käyttävien naisten diabeteshoidon

muuttamistarpeesta ei ole näyttöä. NuvaRingia käyttäviä diabeetikkoja tulee kuitenkin seurata huolellisesti varsinkin ensimmäisten käyttökuukausien aikana.

- Crohnin taudin ja haavaisen paksusuolen tulehduksen vaikeutumista on raportoitu hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden käytön yhteydessä.
- Maksaläiskiä voi joskus esiintyä, erityisesti jos niitä on esiintynyt raskausaikana. Maksaläiskiin taipuvaisten naisten tulisi välttää aurinkoa ja ultraviolettisäteilyaltistusta NuvaRing-renkaan käytön aikana.
- Jos naisella on jokin seuraavista tiloista, NuvaRing-renkaan asettaminen oikein emättimeen ei ehkä onnistu tai rengas saattaa pudota: kohdunkaulan prolapsi, kystoseeale tai rektoseeale, vaikea tai jatkuva ummetus. Hyvin harvoin on raportoitu että NuvaRing on tahattomasti asetettu virtsaputkeen ja mahdollisesti päätyneet virtsarakkoon. Sen vuoksi väärän sijainnin mahdollisuus tulee ottaa huomioon kystiitin oireiden erotusdiagnosoinnissa.
- Naisella saattaa NuvaRing-renkaan käytön aikana esiintyä emätintulehdusta. Ei ole osoitettu että emätintulehduksen hoito vaikuttaisi NuvaRing-renkaan tehoon. Myöskään ei ole osoitettu, että NuvaRing-renkaalla olisi vaikutusta emätintulehduksen hoitoon (ks. kohta 4.5).
- Hyvin harvoin on raportoitu emätinrenkaan kiinnittymistä emätinkudokseen, jonka vuoksi terveydenhuollon ammattilainen joutuu poistamaan emätinrenkaan.

## LÄÄKÄRINTARKASTUS

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

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

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

## TEHON HEIKKENEMINEN

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

## SYKLIKONTROLLIN HEIKENTYMINEN

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

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

## MIEHEN ALTISTUMINEN ETINYLLIESTRADIOLILLE JA ETONOGESTREELILLE

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

## RIKKOUTUNEET RENKAAT

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

## EKSPULSIO

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

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

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

## 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

### YHTEISVAIKUTUKSET MUIDEN LÄÄKEVALMISTEIDEN KANSSA

Hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden ja muiden lääkevalmisteiden väliset interaktiot voivat johtaa läpäisyvuotoihin ja/tai ehkäisytehon pettämiseen. Kirjallisuudessa on raportoitu seuraavia yhteisvaikutuksia.

Maksan metabolia: Yhteisvaikutuksia saattaa ilmetä maksan mikrosomaalisia entsyymejä indusoivien lääkkeiden kanssa, jotka aiheuttavat sukupuolihormonien lisääntynyttä puhdistumaa (esim. fenytoiini, fenobarbitaali, primidoni, karbamatsepiini, rifampisiini sekä mahdollisesti myös okskarbatsepiini, topiramaatti, felbamaatti, ritonaviiri, griseofulviini ja mäkikuismarohdosta sisältävät valmisteet).

Käytettäessä mitä tahansa edellä mainituista lääkkeitä naisen tulee väliaikaisesti käyttää NuvaRing-renkaan lisäksi jotakin estemenetelmää tai valita jokin muu ehkäisykeino. Käytettäessä maksan mikrosomaalisia entsyymejä indusioivia lääkkeitä, estemenetelmää on käytettävä samanaikaisesti käytettävän lääkityksen ajan sekä lisäksi 28 päivää lääkityksen lopettamisen jälkeen.

Jos samanaikainen lääkitys kestää kauemmin kuin NuvaRingin 3 viikon käyttösykli, seuraavan renkaan käyttö on aloitettava heti ilman tavanomaista taukoa.

Ehkäisytehon pettämisestä on myös raportoitu antibioottien, kuten penisilliinit ja tetrasykliinit, käytön yhteydessä. Tätä vaikutusmekanismia ei ole selvitetty. Farmakokineettisessä yhteisvaikutustutkimuksessa, jossa suun kautta annosteltiin amoksisilliinia (875 mg 2 kertaa päivässä) tai doksisykliinia (200 mg ensimmäisenä päivänä, sen jälkeen 100 mg päivässä) 10 päivän ajan NuvaRingin käytön aikana, ei todettu merkittävää vaikutusta etonogestreeelin ja etinyyliestradiolin farmakokinetiikkaan. Antibioottihoidon aikana (paitsi amoksisilliini ja doksisykliini) ja 7 päivää antibioottihoidon lopettamisen jälkeen on käytettävä estemenetelmää. Jos samanaikainen lääkitys kestää kauemmin kuin NuvaRingin 3 viikon käyttösykli, seuraavan renkaan käyttö on aloitettava heti ilman tavanomaista taukoa.

Farmakokineettisten tietojen perusteella emättimeen annosteltavat sienilääkkeet ja siittiöitä tuhoavat aineet eivät todennäköisesti vaikuta NuvaRing-renkaan ehkäisytehoon eivätkä turvallisuuteen. Käytettäessä samanaikaisesti antimykoottisia emätinpuikkoja renkaan liitoskohdan aukeamisen mahdollisuus voi olla hieman suurempi (ks. kohta 4.4 ”Rikkoutuneet renkaat”).

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

Mahdollisten yhteisvaikutusten selvittämiseksi tulee tutustua samanaikaisesti käytettävien lääkevalmisteiden valmisteyhteenvetoihin.

#### LABORATORIOKOKKEET

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

#### YHTEISVAIKUTUKSET TAMPONIEN KANSSA

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

### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

#### Hedelmällisyys

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

#### Raskaus

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

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

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

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

#### Imetys

Estrogeenit voivat vaikuttaa imetykseen, sillä ne voivat vähentää rintamaidon määrää ja muuttaa sen koostumusta. Siksi NuvaRing-renkasta tulisi yleisen suosituksen mukaisesti käyttää vasta, kun lapsi on vieroitettu rintamaidosta. Pieniä määriä kontraseptiivisiä steroideja ja/tai niiden metaboliitteja voi erittyä rintamaitoon, mutta tämän haitallisuudesta lapsen terveydelle ei ole näyttöä.

#### 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

#### 4.8 Haittavaikutukset

Kliinisissä tutkimuksissa useimmin ilmoitetut haittavaikutukset olivat päänsärky, emätintulehdukset ja 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 NuvaRingilla tehtyjen kliinisten tutkimusten tai havainnoivien tutkimusten yhteydessä tai markkinoille tulon jälkeen, on lueteltu alla esitettävässä taulukossa.

Taulukkoon on listattu sopivin MedDRA-termi kuvaamaan tiettyä haittavaikutusta.

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

Elinjärjestelmä	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinaiset	Tuntematon <sup>1)</sup>
Infektiot	emätintulehdus	kohdunkaulan tulehdus, kystiitti, virtsatietulehdus		
Immuunijärjestelmä				yliherkkyys
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		lisääntynyt ruokahalu		
Psyykkiset 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	alopecia, 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	kuukautisten poisjääminen, epämukava	galaktorrea	peniksen häiriöt

	kutina naisella, kuukautiskivut, lantion kipu, valkovuoto	tunne rinnoissa, rintojen koon suureneminen, rintojen tiheys, kohdunkaulan polyyppi, yhdynnän aikainen verenvuoto, yhdyntäkipu, kohdunsuun ektopia, fibrokystinen rintarauhasen sairaus, runsaat kuukautiset, epäsäännölliset kuukautiset, lantion epämukavuus, premenstruaalioireet, kohdun spasmit, kirvelevä tunne emättimessä, haju emättimessä, kipu emättimessä, hävyn ja emättimen epämukavuus, hävyn ja emättimen kuivuus		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		uupumus, ärtyneisyys, huonovointisuus, turvotus, vierasesinetuntemus		
Tutkimukset	painon nousu	verenpaineen kohoaminen		
Vammat, myrkytykset ja käyttöön liittyvät komplikaatiot	lääkinnällisen laitteen aiheuttama epämukavuus, renkaan ekspulsio	ehkäisyvälineen aiheuttama komplikaatio, välineen rikkoutuminen		

1) Haittavaikutukset on listattu spontaanien raporttien mukaan.

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

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)  
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea  
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri  
PL 55  
FI-00034 Fimea

## 4.9 Yliannostus

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

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

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

#### Vaikutusmekanismi

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

#### Kliininen teho ja turvallisuus

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

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

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

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

#### VUOTOPROFIILI

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

#### VAIKUTUKSET LUUNTIHEYTEEN

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

#### Pediatriset potilaat

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

### 5.2 Farmakokinetiikka

#### **Etonogestreeli**

#### Imeytyminen

NuvaRing-renkaasta vapautuva etonogestreeli imeytyy nopeasti emättimen limakalvosta. Etonogestreelin huippupitoisuus seerumissa, noin 1700 pg/ml, saavutetaan noin viikon kuluttua käytön aloittamisesta. Pitoisuus seerumissa vaihtelee hiukan ja pienenee hitaasti. Yhden viikon käytön jälkeen pitoisuus on noin 1 600 pg/ml, kahden viikon jälkeen noin 1 500 pg/ml ja kolmen viikon jälkeen noin 1 400 pg/ml. Absoluuttinen biologinen hyötyosuus on noin 100 %, mikä on suurempi kuin oraalissa annostelussa. Pieneltä joukolta naisia, jotka käyttivät joko NuvaRingia tai oraalista ehkäisyä, joka



sisälsi 0,150 mg desogestreeliä ja 0,020 mg etinyyliestradiolia, mitattiin kohdunkaulan ja kohdunsisäiset etonogestrelipitoisuudet. Havaitut pitoisuudet olivat verrannolliset toisiinsa nähden.

#### Jakautuminen

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

#### Biotransformaatio

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

#### Eliminaatio

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

### **Etinyyliestradioli**

#### Imeytyminen

NuvaRing-renkaasta vapautuva etinyyliestradioli imeytyy nopeasti emättimen limakalvolta. Etinyyliestradiolin huippupitoisuus seerumissa, noin 35 pg/ml, saavutetaan 3 päivän kuluttua käytön aloittamisesta. Pitoisuus pienenee yhden viikon käytön jälkeen tasolle 19 pg/ml, kahden viikon jälkeen tasolle 18 pg/ml ja kolmen viikon jälkeen tasolle 18 pg/ml. Kuukausittainen systeeminen etinyyliestradiolialtistus (AUC 0-∞) on NuvaRingia käytettäessä 10,9 ng.h/ml. Absoluuttinen biologinen hyötösuus on noin 56 %, mikä on verrannollinen suun kautta annettavaan etinyyliestradioliin. Pieneltä joukolta naisia, jotka käyttivät joko NuvaRingia tai oraalista ehkäisyä, joka sisälsi 0,150 mg 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.

#### Eritysryhmät

##### *Pediatriset potilaat*

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

##### *Vaikutus munuaisten vajaatoimintaan*

Ei ole tehty tutkimuksia, joissa arvioidaan NuvaRingin farmakokinetiikkaa munuaissairauksissa.

##### *Vaikutukset maksan vajaatoimintaan*

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

#### *Etniset ryhmät*

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

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

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

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Etyleenivinyylisetaattikopolymeeri, 28 % vinyylisetaattia, etyleenivinyylisetaattikopolymeeri, 9 % vinyylisetaattia, magnesiumstearaatti

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

40 kuukautta.

### **6.4 Säilytys**

*Ennen apteekista toimittamista:*

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

*Potilaalle toimitettaessa:*

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

*Apteekista toimittamisen jälkeen:*

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

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

Yksittäispakattu NuvaRing. Pussi on valmistettu alumiinifoliosta, jonka sisäkerros on pientiheyspolyeteeniä ja ulkokerros polyetylenitereftalaattia (PET). Pussin voi sulkea uudelleen, ja se on vesitiivis. Pussi on pakattu painettuun pahvikoteloon yhdessä pakkausselosteen kanssa. Yksittäinen pahvikotelo sisältää 1 tai 3 rengasta.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Ks. kohta 4.2. Valmisteen toimittavan henkilön on merkittävä toimituspäivämäärä ja päivämäärä, jota ennen NuvaRing on käytettävä, pakkaukseen. 3 renkaan pakkauskoossa on suositeltavaa merkitä nämä päivämäärät sekä ulkopakkaukseen että pussiin. NuvaRing tulee asettaa paikalleen viimeistään 4

kuukauden kuluessa toimittamisesta, joka tapauksessa kuitenkin ennen “käytettävä viimeistään” päivämäärää. Kun NuvaRing on poistettu emättimestä, se suljetaan pussiin ja hävitetään asianmukaisesti kotitalousjätteiden tapaan estäen sen joutuminen vahingossa muiden käsiin. NuvaRing-rengasta ei saa huuhtoa alas WC:stä. Käyttämättömät (vanhentuneet) renkaat on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

N.V. Organon  
P.O. Box 20  
5340 BH Oss  
Alankomaat

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

16427

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

9.7.2001 / 12.6.2006 / 12.6.2011

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

14.05.2014