

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

NuvaRing 0,120 mg/0,015 mg per 24 timer vaginalinnlegg

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

NuvaRing inneholder 11,7 mg etonogestrel og 2,7 mg etinyløstradiol. Ringen frigir etonogestrel og etinyløstradiol i en gjennomsnittlig mengde på henholdsvis 0,120 mg og 0,015 mg per 24 timer i løpet av en periode på 3 uker.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Vaginalinnlegg.

NuvaRing er en bøyelig, gjennomsiktig, fargeløs til nesten fargeløs ring, med en ytre diameter på 54 mm og et tverrsnitt på 4 mm.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Antikonsepsjon.

NuvaRing er beregnet til kvinner i fertil alder. Sikkerhet og effekt er fastslått hos kvinner mellom 18 og 40 år.

Beslutningen om å forskrive NuvaRing må tas etter en vurdering av den enkelte kvinnes nåværende risikofaktorer, spesielt risikofaktorer for venøs tromboembolisme og hvordan risikoen for venøs tromboembolisme med NuvaRing er sammenlignet med andre kombinerte hormonelle prevensjonsmidler (se pkt. 4.3 og 4.4).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

For å oppnå preventiv effekt må NuvaRing brukes som anvist (se «Hvordan NuvaRing skal brukes» og «Hvordan starte med NuvaRing»)

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av NuvaRing hos ungdom under 18 år har ikke vært undersøkt.

Administrasjonsmåte

HVORDAN NUVARING SKAL BRUKES

Kvinnen kan selv sette NuvaRing inn i skjeden. Legen bør gi kvinnen råd om hvordan hun skal sette inn og ta ut NuvaRing. Når den skal settes inn bør kvinnen velge en stilling som er mest

behagelig for henne, f.eks. stående med et ben løftet, sittende på huk eller liggende. NuvaRing må presses sammen og føres inn i skjeden til det føles komfortabelt. Et annet alternativ er å sette inn ringen ved hjelp av NuvaRing applikator. NuvaRing applikator distribueres separat eller er inkludert i pakningen. NuvaRing applikator vil ikke nødvendigvis være tilgjengelig i alle land. Nøyaktig hvor i skjeden NuvaRing plasseres er ikke avgjørende for ringens antikonsepsjonseffekt (se figurene 1-4).

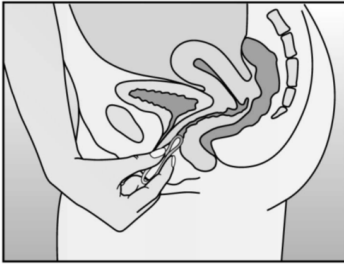

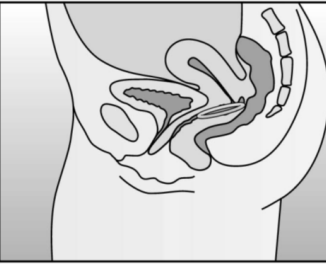

Når NuvaRing er satt inn (se 'Hvordan begynne med NuvaRing'), skal den bli værende i skjeden sammenhengende i 3 uker. Gi kvinnen råd om regelmessig å sjekke at NuvaRing er på plass i skjeden (for eksempel før og etter samleie). Hvis NuvaRing støtes ut ved et uhell bør kvinnen følge retningslinjene i pkt. 4.2 "Hva som må gjøres hvis ringen midlertidig har vært ute av skjeden" (for mer informasjon, se også pkt. 4.4 "Utstøting"). NuvaRing må tas ut etter 3 ukers bruk på samme ukedag som ringen ble satt inn. Etter et opphold på 1 uke uten ring settes en ny ring inn (hvis f.eks. NuvaRing blir satt inn på en onsdag ca. klokken 22.00, skal ringen tas ut igjen på onsdagen 3 uker senere ca. klokken 22.00.) Den påfølgende onsdagen skal en ny ring settes inn). NuvaRing kan tas ut ved å hekte pekefingeren under ringen, eller ved å gripe tak i ringen mellom pekefingeren og langfingeren og trekke den ut (Figur 5). Den brukte ringen bør legges i folieposen (oppbevares utilgjengelig for barn og kjæledyr) og kastes som beskrevet i pkt. 6.6. Avbruddsblødningen starter vanligvis 2-3 dager etter at NuvaRing er tatt ut og trenger ikke være helt avsluttet før den neste ringen skal settes inn.

Bruk med andre kvinnelige vaginale barrieremetoder

NuvaRing kan interferere med korrekt plassering og posisjonering av noen kvinnelige barrieremetoder, for eksempel pessar, cervixhette eller kvinnelig kondom (Femidom). Disse prevensjonsmetodene skal ikke brukes som back-up metoder med NuvaRing.


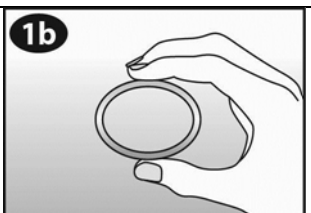
Hvordan sette inn NuvaRing bare ved hjelp av fingrene:

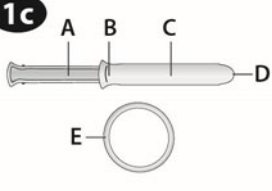


<p><i>Figur 2</i> <i>Press ringen sammen</i></p>	<p><i>Figur 3</i> <i>Finn en behagelig stilling for å sette inn ringen</i></p>	
		
<p><i>Figur 4A</i></p>	<p><i>Figur 4B</i></p>	<p><i>Figur 4C</i></p>
<p><i>Før ringen inn i skjeden med én hånd (Figur 4A), om nødvendig kan kjønnsleppene skilles med den andre. Skyv ringen inn i skjeden til det føles komfortabelt (Figur 4B). La ringen sitte på plass i 3 uker (Figur 4C).</i></p>		
	<p><i>Figur 5:</i> <i>NuvaRing kan tas ut ved å hekte pekefingeren under ringen, eller ved å gripe tak i ringen mellom pekefingeren og langfingeren og trekke den ut.</i></p>	

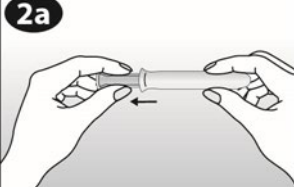
Hvordan sette inn NuvaRing ved hjelp av applikatoren:

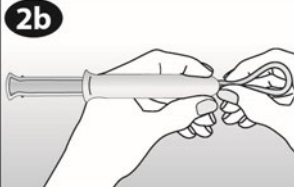
1: Forberedelser

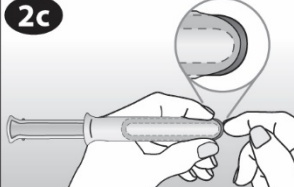
<p>1a</p> 	<p>Vask hendene dine før du åpner pakningen. Du skal BARE åpne den rett før den skal brukes. IKKE bruk den hvis innholdet eller pakningen er synlig ødelagt.</p>
<p>1b</p> 	<p>Applikatoren skal BARE brukes med NuvaRing, ikke med andre produkter.</p>

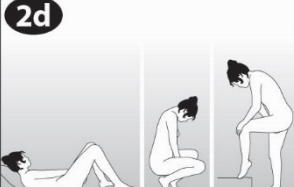
	<p>Se på bildet av applikatoren for å gjøre deg kjent med applikatorens deler.</p> <ul style="list-style-type: none"> A. Stempel B. Fingregrep C. Sylinder D. Sylinderåpning E. NuvaRing
---	---

2: Klargjøring og stilling

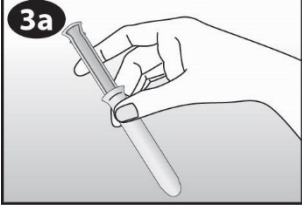
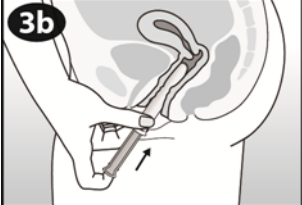
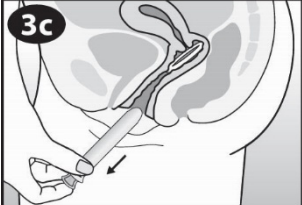
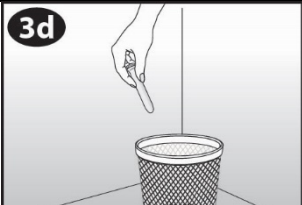
	<p>Trekk stempelet forsiktig tilbake til det stopper.</p>
---	---

	<p>Klem ringen sammen og før den inn i sylinderåpningen.</p>
--	--

	<p>Skyv ringen forsiktig inn i sylindereen. Tuppen av ringen skal stikke litt ut av sylinderåpningen.</p>
---	---

	<p>Velg en stilling for å sette inn ringen som føles mest komfortabel for deg, f.eks. ligge ned, sitte på huk eller stå med ett ben opp.</p>
---	--

3: Innsetting og fjerning

	Plasser tommel og langfinger på fingergrepet.
	Skyv forsiktig cylinderen inn i skjeden til fingrene dine (på fingergrepet) berører kroppen din. Bruk så pekefingeren til å skyve stampelet forsiktig helt inn i cylinderen. Noen kvinner har opplevet en kort, svakt klemmende følelse ved bruk av applikatoren.
	Ringen skyves ut av applikatoren. Ta applikatoren forsiktig ut.
	Sjekk at ringen IKKE er i applikatoren. Kast den brukte applikatoren sammen med det vanlige husholdningsavfallet. IKKE skyll applikatoren ned i toalettet. IKKE bruk applikatoren om igjen.

HVORDAN BEGYNNE MED NUVARING

Ingen hormonell prevensjonsmetode brukt i den foregående syklusen

NuvaRing må settes inn på den første dagen i kvinnens naturlige menstruasjonssyklus (dvs. første menstruasjonsdag). Det er mulig å starte på dagene 2 – 5, men i den første syklusen anbefales da en barrieremetode i tillegg de første 7 dagene NuvaRing brukes.

Bytte fra et hormonelt prevensjonsmiddel av kombinasjonstypen

Kvinnen bør sette inn NuvaRing senest dagen etter den vanlige tablett- eller plasterfrie perioden eller den siste placebotabletten i hennes tidligere hormonelle prevensjonsmetode. Hvis kvinnen har brukt den tidligere metoden regelmessig og korrekt og det er nokså sikkert at hun ikke er gravid, kan hun også bytte fra sitt tidligere hormonelle kombinasjonspreparat på hvilken som helst dag i syklus.

Den hormonfrie pausen i den tidligere metoden må aldri utvides utover den anbefalte lengden.

Bytte fra gestagenmetode, (f.eks. minipille, implantat eller injeksjon), eller fra en hormonspiral som frigir progestagen

Kvinnen kan bytte når som helst fra en minipille (fra et implantat eller hormonspiral den dagen det tas ut, fra et injeksjonspreparat når neste injeksjon skulle vært gitt). I alle disse tilfellene bør kvinnen bruke en barrieremetode som tilleggsprevensjon de første 7 dagene.

Etter abort i første trimester

Kvinnen kan starte umiddelbart. Da er det ikke nødvendig å bruke tilleggsprevensjon. Hvis et umiddelbart bytte anses uønsket, bør kvinnen følge de rådene som gis i «Ingen hormonell prevensjonsmetode brukt i den foregående syklusen». I mellomtiden bør hun rådes til å bruke en alternativ prevensjonsmetode.

Etter fødsel eller abort i annet trimester

For kvinner som ammer, se pkt. 4.6.

Kvinnen bør rådes til å begynne i løpet av den fjerde uken etter fødsel eller abort i annet trimester. Hvis hun begynner senere, bør kvinnen rådes til å bruke en barrieremetode i tillegg de første 7 dagene med NuvaRing. Hvis samleie allerede har funnet sted, må imidlertid svangerskap utelukkes eller kvinnen må vente til sin første menstruasjonsdag før hun begynner å bruke NuvaRing.

AVVIK FRA DET ANBEFALTE REGIMET

Antikonsepsjonseffekt og sykluskontroll kan være nedsatt hvis kvinnen avviker fra det anbefalte regimet. For å unngå nedsatt antikonsepsjonseffekt ved et eventuelt avvik, kan følgende råd gis:

- **Hva som må gjøres ved forlenget opphold mellom to ringer**

Kvinnen må sette inn en ny ring så snart hun husker det. En barrieremetode som f.eks. mannlig kondom må brukes i tillegg de neste 7 dagene. Hvis samleie fant sted i oppholdet mellom to ringer, må muligheten for en graviditet vurderes. Jo lenger oppholdet uten ring varer, jo høyere er risikoen for graviditet.

- **Hva som må gjøres hvis ringen midlertidig har vært utenfor skjeden**

NuvaRing bør være i skjeden sammenhengende i 3 uker. Hvis ringen ved et uhell støtes ut, kan den rengjøres med kaldt til lunkent (ikke varmt) vann og settes inn igjen med det samme. Hvis NuvaRing har vært ute av skjeden i **mindre enn 3 timer**, vil ikke den preventive effekten være redusert. Kvinnen må sette ringen inn igjen så fort som mulig, men senest innen 3 timer.

Hvis NuvaRing har vært ute av skjeden eller det er mistanke om at den har vært ute av skjeden i **mer enn 3 timer i løpet av den 1. eller 2. uken den brukes**, kan den preventive effekten være redusert. Kvinnen må sette ringen inn igjen så snart hun husker det. En barrieremetode som mannlig kondom må brukes inntil NuvaRing har vært i skjeden i 7 dager sammenhengende. Jo lengre tid NuvaRing har vært ute av skjeden og jo nærmere dette er til den ringfrie perioden, desto høyere er risikoen for å bli gravid.

Hvis ringen har vært ute av skjeden eller det er mistanke om at den har vært ute av skjeden i **mer enn 3 timer i løpet av den 3. uken** av den treukers brukerperioden, kan den preventive effekten være redusert. Kvinnen bør kaste den ringen, og velge én av følgende to muligheter:

1. Sette inn en ny ring umiddelbart

NB: Innsetting av en ny ring betyr at den neste treukers brukerperioden starter. Det kan

hende at kvinnen ikke vil få en avbruddsblødning fra den foregående syklusen. Imidlertid kan det forekomme gjennombruddsblødning eller sporblødning.

2. Ha en avbruddsblødning og sette inn en ny ring ikke senere enn 7 dager (7x24 timer) fra det tidspunktet den forrige ringen ble tatt ut eller støtt ut. NB: Denne muligheten bør bare velges dersom ringen ble brukt sammenhengende i de foregående 7 dagene.

Dersom NuvaRing har vært ute av skjeden i et ukjent tidsrom skal muligheten for graviditet vurderes. En graviditetstest bør tas før innsetting av ny ring.

- **Hva som må gjøres ved forlenget bruk av ringen**

Så lenge NuvaRing er blitt brukt i **maksimalt 4 uker** er antikonsepsjonseffekten fortsatt tilstrekkelig selv om dette ikke er det anbefalte doseringsregimet. Kvinnen kan opprettholde sitt opphold på en uke uten ring og deretter sette inn en ny ring. Hvis NuvaRing har vært på plass i **mer enn 4 uker** kan antikonsepsjonseffekten være redusert, og graviditet må utelukkes før en ny NuvaRing settes inn.

Hvis kvinnen ikke har holdt seg til det anbefalte regimet, og følgelig ikke får en avbruddsblødning i det påfølgende oppholdet uten ring, skal graviditet utelukkes før en ny NuvaRing settes inn.

HVORDAN ENDRE TIDSPUNKTET FOR MENSTRUASJON ELLER HVORDAN UTSETTE EN MENSTRUASJON

Dersom det i spesielle tilfeller er nødvendig å **utsette** en menstruasjonsblødning kan kvinnen sette inn en ny ring uten å ta et opphold uten ring. Den neste ringen kan brukes i inntil 3 nye uker. Kvinnen kan oppleve blødninger eller «spotting». Regulær bruk av NuvaRing kan deretter fortsette etter det vanlige 1 ukers oppholdet uten ring.

For å **endre** sin menstruasjonsblødning til en annen ukedag enn kvinnen er vant til i følge sitt gjeldende skjema, kan hun rådes til å forkorte det forestående oppholdet uten ring med så mange dager hun ønsker. Jo kortere oppholdet uten ring er, desto større er risikoen for at hun ikke får en avbruddsblødning og at hun vil oppleve gjennombruddsblødning og «spotting» mens hun bruker den neste ringen.

4.3 Kontraindikasjoner

Kombinerte hormonelle prevensjonsmidler skal ikke brukes ved følgende tilstander. Skulle noen av tilstandene opptre for første gang under bruk av NuvaRing, bør den tas ut umiddelbart.

- Forekomst av eller risiko for venøs tromboembolisme
 - Venøs tromboembolisme – nåværende venøs tromboembolisme (på antikoagulerende midler) eller tidligere (f.eks. dyp venøs trombose eller lungeemboli)
 - Kjent arvelig eller tilegnet predisposisjon for venøs tromboembolisme, for eksempel APC-resistens (inkludert Faktor V Leiden), antitrombin-III-mangel, protein C-mangel, protein S-mangel
 - Omfattende kirurgi med langvarig immobilisering (se pkt. 4.4)
 - En høy risiko for venøs tromboembolisme på grunn av tilstedeværelsen av flere risikofaktorer (se pkt. 4.4)
- Forekomst av eller risiko for arteriell tromboembolisme

- Arteriell tromboembolisme – nåværende arteriell tromboembolisme, tidligere arteriell tromboembolisme (f.eks. myokardinfarkt) eller prodromal tilstand (f.eks. angina pectoris)
- Cerebrovaskulær sykdom – nåværende slag, tidligere slag eller prodromal tilstand (f.eks. transitorisk iskemisk attack TIA)
- Kjent arvefag eller tilegnet predisposisjon for arteriell tromboembolisme, for eksempel hyperhomocysteinemi og antifosfolipidantistoffer (antikardiolipinantistoffer, lupusantikoagulanter)
- Tidligere migrene med fokale nevrologiske symptomer
- En høy risiko for arteriell tromboembolisme på grunn av flere enn én risikofaktor (se pkt. 4.4) eller på grunn av tilstedeværelse av én alvorlig risikofaktor som:
 - diabetes mellitus med vaskulære symptomer
 - alvorlig hypertensjon
 - alvorlig dyslipoproteinemi
- Pankreatitt, eller pankreatitt i anamnesen hvis den er assosiert med alvorlig hypertriglyseridemi.
- Alvorlig leversykdom i akutt fase eller i anamnesen så lenge leverfunksjonsverdier ikke er normalisert.
- Aktuelle eller tidligere levertumorer (benigne eller maligne).
- Kjente eller mistenkte maligne tilstander i genitalia eller brystene, hvis de er påvirkelige av kjønnshormoner.
- Udiagnostisert vaginalblødning.
- Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

NuvaRing er kontraindisert for samtidig bruk med legemidler som inneholder ombitasvir/paritaprevir/ritonavir og dasabuvir (se pkt. 4.4 og 4.5).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Advarsler

Hvis noen av tilstandene eller risikofaktorene som er nevnt nedenfor er til stede, må NuvaRings egnethet diskuteres med kvinnen. Ved forverring eller første forekomst av noen av disse tilstander eller risikofaktorer, skal kvinnen kontakte legen sin. Legen skal da avgjøre om bruk av NuvaRing skal seponeres.

1. Sirkulasjonsforstyrrelser

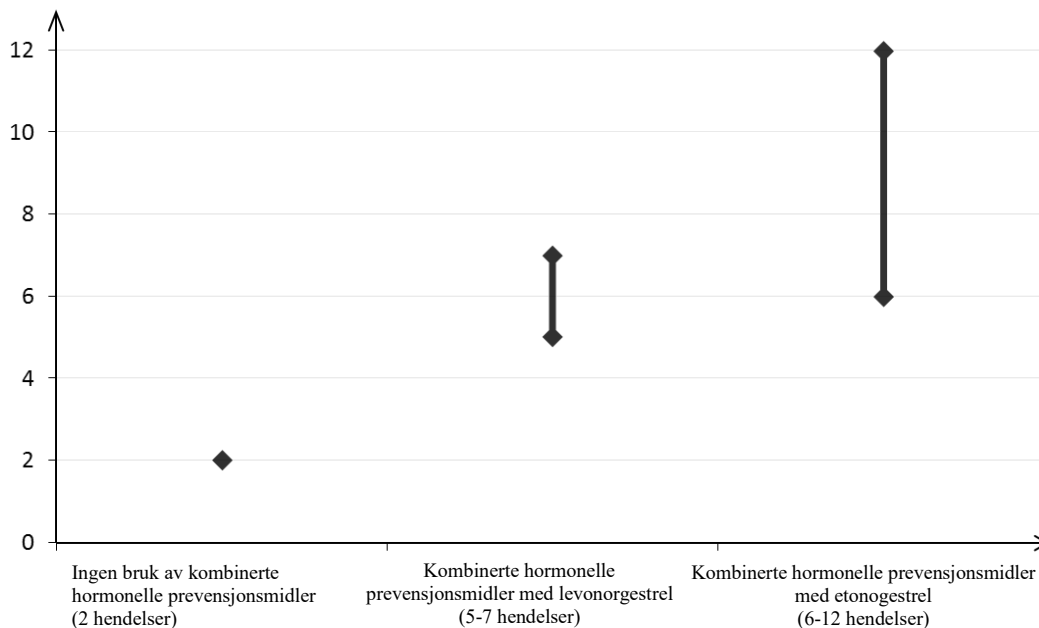
Risiko for venøs tromboembolisme

Bruk av alle typer kombinerte hormonelle prevensjonsmidler, inkludert NuvaRing, innebærer en økt risiko for venøs tromboembolisme (VTE) sammenlignet med ingen bruk. **Produkter som inneholder levonorgestrel, norgestimat eller noretisteron er forbundet med lavest risiko for venøs tromboembolisme. Andre produkter som NuvaRing kan ha opptil to ganger så høy risiko for venøs tromboembolisme. Beslutningen om å bruke andre produkter enn de med lavest risiko for venøs tromboembolisme må kun tas etter å ha diskutert dette med kvinnen for å sikre at hun forstår risikoen for venøs tromboembolisme med NuvaRing, hvordan nåværende risikofaktorer påvirker denne risikoen og at risikoen for venøs tromboembolisme er størst det første året. Dokumentasjon viser også at risikoen er økt når bruk av kombinerte hormonelle prevensjonsmidler gjenopptas etter en pause på 4 uker eller mer.**

- Hos kvinner som ikke bruker kombinerte hormonelle prevensjonsmidler og som ikke er gravide, vil cirka 2 av 10 000 utvikle venøs tromboembolisme i løpet av ett år. Hos hver enkelt kvinne kan imidlertid risikoen være langt høyere avhengig av underliggende risikofaktorer (se under).
- Det er anslått at cirka 6¹ av 10 000 kvinner som bruker lav dose kombinerte hormonelle prevensjonsmidler som inneholder levonorgestrel vil utvikle venøs tromboembolisme i løpet av ett år. Resultater vedrørende risiko for venøs tromboembolisme med NuvaRing sammenlignet med kombinerte hormonelle prevensjonsmidler som inneholder levonorgestrel er motstridende (med relative risikoestimer som varierer fra ingen risiko, RR=0,96 til det dobbelte, RR=1,90). Dette tilsvarer cirka 6-12 tilfeller av venøs tromboembolisme i løpet av ett år blant 10 000 kvinner som bruker NuvaRing.
- I begge situasjonene er antall tilfeller av venøs tromboembolisme per år lavere enn antallet som er forventet ved graviditet eller i post partum-perioden.
- Venøs tromboembolisme kan være dødelig i 1-2 % av tilfellene.

Antall VTE-hendelser per 10 000 kvinner i løpet av ett år

Antall
VTE-hendelser



- I ekstremt sjeldne tilfeller er det rapportert at trombose har inntruffet i andre blodkar, f.eks. i vener og arterier i leveren, mesenteriet, nyrer eller i retina hos brukere av kombinerte hormonelle prevensjonsmidler.

Risikofaktorer for venøs tromboembolisme

¹ Midtpunktet i området 5-7 per 10 000 kvinneår, basert på en relativ risiko for kombinerte hormonelle prevensjonsmidler som inneholder levonorgestrel versus ingen bruk på cirka 2,3 til 3,6.

Risiko for komplikasjoner ved venøs tromboembolisme hos brukere av kombinerte hormonelle prevensjonsmidler kan øke betraktelig hos kvinner med ytterligere risikofaktorer, spesielt hvis flere risikofaktorer til stede (se tabell).

NuvaRing er kontraindisert hvis en kvinne har flere risikofaktorer som gir henne høy risiko for venøs trombose (se pkt. 4.3). Hvis en kvinne har flere enn én risikofaktor, er det mulig at økt risiko er større enn summen av de enkelte faktorene – i slike tilfeller må kvinnens totalrisiko for venøs tromboembolisme vurderes. Dersom nytte-risikobalansen anses å være negativ, skal kombinerte hormonelle prevensjonsmidler ikke forskrives (se pkt. 4.3).

Tabell: Risikofaktorer for venøs tromboembolisme

Risikofaktor	Kommentar
Fedme (kroppsmasseindeks (BMI) over 30 kg/m ²)	Økt BMI gir vesentlig økt risiko. Dette er spesielt viktig å vurdere dersom andre risikofaktorer også er til stede.
Langvarig immobilisering, omfattende kirurgi, all kirurgi som omfatter ben eller bekken, nevrokirurgi eller store traumer Merk: midlertidig immobilisering, inkludert flyreise >4 timer kan også være en risikofaktor for venøs tromboembolisme, spesielt hos kvinner med andre risikofaktorer	I slike situasjoner anbefales det å seponere bruk av plaster/p-pille/ring (minst 4 uker før eventuell elektiv kirurgi) og ikke gjenoppta bruk før 2 uker etter fullstendig remobilisering. Andre prevensjonsmetoder skal brukes for å unngå utilsiktet graviditet. Antitrombotisk behandling skal vurderes dersom NuvaRing ikke er seponert i forkant.
Positiv familiehistorie (venøs tromboembolisme hos søsken eller foreldre spesielt i relativt ung alder, f.eks. før 50 års alder)	Dersom arvelig predisposisjon mistenkes, skal kvinnen henvises til spesialist for råd før beslutningen om å bruke kombinerte hormonelle prevensjonsmidler tas
Andre medisinske tilstander forbundet med venøs tromboembolisme	Kreft, systemisk lupus erythematosus, hemolytisk uremisk syndrom, kronisk inflammatorisk tarm sykdom (Crohns sykdom eller ulcerøs kolitt) og sigdcellesykdom
Høy alder	Spesielt eldre enn 35 år

- Det er ikke enighet om den mulige rollen åreknuter og overfladisk tromboflebitt har for oppstart eller forverring av venøs trombose.
- Økt risiko for tromboembolisme ved graviditet og spesielt de første seks ukene av post partum-perioden må vurderes (for informasjon om “Graviditet og amming”, se pkt. 4.6).

Symptomer på venøs tromboembolisme (dyp venetrombose og lungeemboli)

Ved forekomst av symptomer skal kvinner rådes til å oppsøke lege umiddelbart og informere helsepersonell om bruk av kombinerte hormonelle prevensjonsmidler.

Symptomer på dyp venetrombose kan omfatte:

- unilateral hevelse i benet og/eller foten eller langs en vene i benet
- smerte eller ømhet i benet som kun merkes i oppreist stilling eller under gange
- økt varmfølelse i det aktuelle benet. Rød eller misfarget hud på benet.

Symptomer på lungeemboli kan omfatte:

- plutselig, og uforklarlig kortpustethet eller rask pust
- plutselig hoste som kan være forbundet med hemoptyse
- sterk brystsmerte
- alvorlig ørhet eller svimmelhet
- rask eller uregelmessig hjerterytme

Noen av disse symptomene (f.eks. kortpustethet og hoste) er ikke-spesifikke og kan mistolkes som mer vanlige eller mindre alvorlige hendelser (f.eks. luftveisinfectionsjoner).

Andre tegn på vaskulær okklusjon kan omfatte: plutselig smerte, hevelse og lett blå misfarging av en ekstremitet.

Dersom okklusjon forekommer i øyet, kan symptomene variere fra tåkesyn uten smerter til utvikling av synstap. I enkelte tilfeller kan synstap oppstå nesten umiddelbart.

Risiko for arteriell tromboembolisme

Epidemiologiske studier har vist at bruk av kombinerte hormonelle prevensjonsmidler kan være forbundet med økt risiko for arteriell tromboembolisme (myokardinfarkt) eller cerebrovaskulære hendelser (f.eks. transitorisk iskemisk angrep, slag). Arterielle tromboemboliske hendelser kan være dødelige.

Risikofaktorer for arteriell tromboembolisme

Hos brukere av kombinerte hormonelle prevensjonsmidler øker risikoen for arterielle tromboemboliske komplikasjoner eller en cerebrovaskulær hendelse dersom risikofaktorer (se tabell) er til stede. NuvaRing er kontraindisert dersom en kvinne har én alvorlig risikofaktor eller flere risikofaktorer for arteriell tromboembolisme som gir henne høy risiko for arteriell trombose (se pkt. 4.3). Dersom en kvinne har flere enn én risikofaktor, er det mulig at den økte risikoen er større enn summen av enkeltfaktorene – i slike tilfeller bør totalrisiko vurderes. Dersom nytte-
risikobalansen anses å være negativ, skal kombinerte hormonelle prevensjonsmidler ikke forskrives (se pkt. 4.3).

Tabell: Risikofaktorer for arteriell tromboembolisme

Risikofaktor	Kommentar
Høy alder	Spesielt eldre enn 35 år
Røyking	Kvinner bør rådes til ikke å røyke dersom de ønsker å bruke kombinerte hormonelle prevensjonsmidler. Kvinner over 35 år som fortsetter å røyke, bør sterkt oppfordres til å bruke andre prevensjonsmetoder.
Hypertensjon	
Fedme (kroppsmasseindeks (BMI) over 30 kg/m ²)	Økt BMI gir vesentlig økt risiko Dette er spesielt viktig å vurdere dersom andre risikofaktorer også er til stede
Positiv familiehistorie (arteriell tromboembolisme hos søsken eller foreldre, spesielt i relativt ung alder, f.eks. før 50 års alder).	Dersom arvelig predisposisjon mistenkes, skal kvinnen henvises til spesialist for råd før beslutningen om å bruke kombinerte hormonelle prevensjonsmidler tas
Migræne	Økt hyppighet eller alvorlighetsgrad av migræne under bruk av kombinerte hormonelle prevensjonsmidler

	(som kan være prodromal for en cerebrovaskulær hendelse) kan gi grunn til umiddelbar seponering
Andre medisinske tilstander forbundet med negative vaskulære hendelser	Diabetes mellitus, hyperhomocysteinemi, hjerteklaffsykdom og forkammerflimmer, dyslipoproteinemi og systemisk lupus erythematosus.

Symptomer på arteriell tromboembolisme

Ved forekomst av symptomer skal kvinner rådes til å oppsøke lege umiddelbart og informere helsepersonell om bruk av kombinerte hormonelle prevensjonsmidler.

Symptomer på cerebrovaskulær hendelse kan omfatte:

- plutselig nummenhet eller svakhet i ansiktet, armen eller benet, spesielt på én side av kroppen
- plutselige vanskeligheter med å gå, svimmelhet, tap av balanse eller koordinasjon
- plutselig forvirring, problemer med å snakke eller å forstå
- plutselige problemer med å se på det ene eller begge øynene
- plutselig, alvorlig eller langvarig hodepine uten kjent årsak
- tap av bevissthet eller besvimelse med eller uten anfall.

Forbigående symptomer antyder at hendelsen er et transitorisk iskemisk attack (TIA).

Symptomer på myokardinfarkt kan omfatte:

- smerte, ubehag, følelse av trykk, tyngde, press eller fullhet i brystet, armen eller under brystbeinet
- ubehag som stråler til ryggen, kjeven, halsen, armen, magen
- følelse av å være mett, ha fordøyelsesproblemer eller kvelningsfølelse- svette, kvalme, oppkast eller svimmelhet
- ekstrem svakhet, angst eller kortpustethet
- raske eller uregelmessige hjerteslag

- Ved mistenkt eller bekreftet venøs eller arteriell tromboembolisme skal bruk av kombinerte hormonelle prevensjonsmidler avbrytes. Sikker prevensjon må iverksettes på grunn av de teratogene effekter av antikoagulantia (kumariner).

2. *Tumorer*

- Epidemiologiske studier indikerer at langtidsbruk av perorale antikonsepsjonsmidler utgjør en *risikofaktor for utvikling av livmorhalskreft hos kvinner som er smittet med humant papillomvirus (HPV)*. Imidlertid er det fortsatt uvisst i hvilken grad dette funnet blir påvirket av forstyrrende faktorer (f.eks. forskjeller på antallet seksualpartnere eller i bruken av prevensjonsmidler av barrieretypen). Epidemiologiske data på risiko for livmorhalskreft hos brukere av NuvaRing er ikke tilgjengelig (se ”medisinsk undersøkelse/konsultasjon”).
- En metaanalyse av 54 epidemiologiske studier rapporterte at det er en noe økt relativ risiko (RR = 1,24) for at kvinner som bruker kombinasjonspiller får diagnosen brystkreft. Den økte risikoen forsvinner gradvis i løpet av 10 år etter at man slutter med pillen. Fordi brystkreft er sjelden hos kvinner under 40 år, er det overskytende antall tilfeller av brystkreft som blir diagnostisert hos nåværende brukere av kombinasjonspillen og de som nylig har brukt slike, lite i forhold til den samlede risiko for å få brystkreft. Den brystkreft som blir påvist hos dem som noensinne har brukt kombinasjonspiller ser ut til å være klinisk mindre fremskredet enn den som blir påvist hos dem som aldri har brukt slike. Det observerte mønsteret med økt risiko

kan skyldes en tidligere diagnostisering av brystkreft hos brukere av kombinasjonspillen, den biologiske effekt av pillen eller en kombinasjon av begge.

- I sjeldne tilfeller har det vært rapportert benigne levertumorer og, enda mer sjelden, maligne levertumorer hos brukere av kombinasjonspiller. I isolerte tilfeller har disse tumorene ført til livstruende intra-abdominale blødninger. Derfor skal levertumor anses som en differensialdiagnose ved sterk smerte i øvre del av buken, forstørrelse av leveren eller tegn på indre blødninger i abdomen hos kvinner som bruker NuvaRing.

3. ALAT stigning

- I kliniske studier med pasienter som ble behandlet for hepatitt C-virusinfeksjoner (HCV) med legemidler som inneholder ombitasvir/paritaprevir/ritonavir og dasabuvir med eller uten ribavirin, forekom transaminasestigning (økt ALAT) høyere enn 5 ganger øvre grensen av normalen signifikant hyppigere hos kvinner som bruker legemidler som inneholder etinyløstradiol som for eksempel kombinerte hormonelle prevensjonsmidler (se pkt. 4.3 og 4.5)

4. Andre tilstander

- Kvinner med hypertriglyseridemi eller slik i familieanamnesen kan ha en økt risiko for pankreatitt når de bruker hormonelle prevensjonsmetoder.
- Skjønt små økninger i blodtrykket har vært observert hos mange kvinner som bruker hormonell antikonsepsjon, er klinisk relevante økninger sjeldne. En definitiv sammenheng mellom bruk av hormonell antikonsepsjon og klinisk hypertensjon er ikke påvist. Hvis en vedvarende klinisk signifikant hypertensjon utvikler seg under bruk av NuvaRing, er det klokt av legen å innstille bruken av ringen og behandle hypertensjonen. Hvis det anses hensiktsmessig, kan bruk av NuvaRing gjenopptas hvis normotensive verdier kan oppnås ved behandling med antihypertensiva.
- Det har vært rapportert forekomst eller forverring av følgende tilstander både ved svangerskap og ved bruk av hormonelle prevensjonsmetoder, men belegget for å assosiere disse med bruk av slike midler er ikke overbevisende: gulsott og/eller kløe relatert til kolestase; dannelse av gallesten; porfyri; systemisk lupus erythematosus; hemolytisk uremisk syndrom; Sydenhams chorea; herpes gestationis; otoskleroserelatert hørselstap, (arvelig) angionevrotisk ødem.
- Akutte eller kroniske forstyrrelser av leverfunksjon kan nødvendiggjøre et avbrudd i bruken av NuvaRing inntil markørene for leverfunksjon går tilbake til normalen. Tilbakevendende kolestatisk gulsott og /eller kløe relatert til kolestase som første gang forekom ved graviditet eller tidligere bruk av kjønnshormoner, nødvendiggjør at man avbryter bruk av ringen.
- Skjønt østrogener og progestogener kan ha en effekt på perifer insulinresistens og glukosetoleranse, finnes det ikke belegg for å endre det terapeutiske regime hos diabetikere som bruker hormonelle prevensjonsmetoder. Imidlertid bør kvinner med diabetes følges nøye opp mens de bruker NuvaRing spesielt de første månedene.
- Ny oppstart eller forverring av Crohns sykdom og ulcerøs kolitt har vært rapportert å inntreffe ved bruk av hormonell antikonsepsjon, men bevisene for en sammenheng med slik bruk er ufullstendige.
- Kloasma kan av og til forekomme, spesielt hos kvinner med graviditetskloasma i anamnesen. Kvinner med tendens til kloasma bør unngå å utsette seg for sollys eller ultrafiolette stråler mens de bruker NuvaRing.
- Hvis en av følgende tilstander foreligger kan kvinnen ha problemer med å sette NuvaRing riktig på plass eller ringen kan falle ut: livmorhalsprolaps, fremfall av fremre- og/eller bakre skjedevegg, kraftig eller kronisk forstoppelse. Svært sjelden har det vært rapportert at

NuvaRing utilsiktet har vært satt inn i urinrøret. Da kan den havne i urinblæren. Derfor bør feilplassering overveies som differensialdiagnose ved symptomer på cystitt.

- Ved bruk av NuvaRing kan noen kvinner få vaginitt. Det er ingen indikasjoner på at effekten av NuvaRing påvirkes av vaginittbehandlingen, heller ikke at bruk av NuvaRing påvirker behandlingen av vaginitt (se pkt. 4.5).
- Svært sjelden har det vært rapportert at ringen har festet seg i vevet i vagina, noe som har nødvendiggjort at ringen måtte fjernes av helsepersonell. I noen tilfeller der vevet har vokst over ringen, ble fjerning oppnådd ved å kutte ringen uten å skjære i det overliggende vaginalvevet.

Medisinsk undersøkelse/konsultasjon

Før igangsetting eller gjenopptak av NuvaRing skal det foretas en fullstendig medisinsk anamnese (inkludert familiehistorie) og graviditet skal utelukkes. Blodtrykket skal måles, og en fysisk undersøkelse skal utføres veiledet av kontraindikasjonene (se pkt. 4.3) og advarslene (se pkt. 4.4). Det er viktig å gjøre kvinnen oppmerksom på informasjonen om venøs og arteriell trombose, inkludert risiko ved bruk av NuvaRing sammenlignet med andre kombinerte hormonelle prevensjonsmidler, symptomer på venøs tromboembolisme og arteriell tromboembolisme, kjente risikofaktorer og tiltak dersom trombose mistenkes.

Kvinnen skal også oppfordres til å lese pakningsvedlegget nøye og følge rådene som gis. Hyppighet og type undersøkelser skal være basert på etablerte kliniske retningslinjer og tilpasses den enkelte kvinne.

Kvinnen bør informeres om at hormonelle prevensjonsmidler ikke gir beskyttelse mot HIV-infeksjoner (AIDS) og andre seksuelt overførbare sykdommer.

REDUSERT EFFEKT

NuvaRings effekt kan være nedsatt i tilfeller av «non-compliance» (pkt. 4.2), eller når andre legemidler som minsker plasmakonsentrasjonen av etinyløstradiol og/eller etonogestrel brukes samtidig (pkt. 4.5).

REDUSERT SYKLUSKONTROLL

Under bruk av NuvaRing kan uregelmessige menstruasjonsblødninger («spotting» eller gjennombruddsblødninger) forekomme. Hvis blødningsuregelmessigheter oppstår etter foregående regulære sykluser, og hvis NuvaRing brukes i henhold til instruksjonene i pkt. 4.2, bør ikke-hormonelle årsaker tas i betraktning. Adekvate diagnostiske tiltak er indisert for å utelukke ondartet sykdom eller graviditet. Disse kan innbefatte utskrapning.

Noen kvinner vil ikke få en avbruddsblødning i løpet av perioden uten ring. Hvis NuvaRing er brukt i henhold til instruksjonene beskrevet i pkt. 4.2 er det ikke sannsynlig at kvinnen er gravid. Hvis imidlertid NuvaRing ikke er blitt brukt i henhold til disse instruksjonene før den første uteblitte avbruddsblødningen eller dersom to avbruddsblødninger uteblir, må graviditet utelukkes før bruken av NuvaRing fortsetter.

MANNLIG EKSPONERING FOR ETINYLOSTRADIOL OG ETONOGESTREL

Omfanget av og eventuell farmakologisk betydning av at mannlige seksuelle partnere blir eksponert for etinyløstradiol og etonogestrel gjennom absorpsjon via penis har ikke vært undersøkt.

RINGER SOM BREKKER

I svært sjeldne tilfeller har det vært rapportert at NuvaRing brekker under bruk (se pkt. 4.5). Det har blitt rapportert om skade på vagina i forbindelse med at ringen har brukket. Kvinnen rådes til å ta ut den ringen som er brukket, sette inn en ny ring så snart som mulig og bruke en barrieremetode som mannlige kondom i tillegg de neste 7 dagene. Muligheten for en graviditet bør overveies og kvinnen bør kontakte legen sin.

UTSTØTING

Det har vært rapporter om utstøting av NuvaRing, for eksempel dersom ringen ikke har vært satt ordentlig inn, under fjerning av en tampong, under samleie eller ved tilfeller av kraftig eller kronisk forstoppelse. Når ringen har vært ute av skjeden en tid, kan det føre til sviktende prevensjon og/eller gjennombruddsblødning. For å trygge effekten bør kvinnen derfor rådes til regelmessig å kontrollere at NuvaRing er på plass (for eksempel før og etter samleie).

Hvis NuvaRing støtes ut ved et uhell og forblir utenfor skjeden i **mindre enn 3 timer** fører det ikke til redusert preventiv effekt. Kvinnen bør rengjøre ringen med kaldt til lunkent (ikke varmt) vann og sette den inn så snart som mulig, men senest innen 3 timer.

Hvis NuvaRing har vært ute av skjeden eller det er mistanke om at den har vært ute av skjeden i **mer enn 3 timer**, kan den preventive effekten bli redusert. I det tilfellet bør man følge det rådet som gis i pkt. 4.2 «Hva som må gjøres hvis ringen midlertidig har vært utenfor skjeden».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

INTERAKSJONER MED ANDRE LEGEMIDLER

Merk: Man bør slå opp i preparatomtalen for legemidler som gis samtidig for å identifisere potensielle interaksjoner.

Andre legemidlers effekt på NuvaRing

Interaksjoner kan forekomme med legemidler og naturlegemidler som induserer mikrosomale enzymer, noe som kan resultere i økt clearance av kjønnshormoner og som kan føre til gjennombruddsblødninger og/eller sviktende prevensjon.

Håndtering

Enzyminduksjon kan observeres allerede etter få dagers behandling. Maksimal enzyminduksjon blir vanligvis sett innen få uker. Etter opphør av legemiddelbehandling, kan enzyminduksjon vedvare i ca. 4 uker.

Korttidsbehandling

Kvinner som behandles med enzyminduserende legemidler eller naturlegemidler bør midlertidig bruke en barrieremetode eller en annen prevensjonsmetode i tillegg til NuvaRing. Merk: NuvaRing skal ikke brukes sammen med pessar, cervixhette eller kvinnelig kondom (Femidom). Barrieremetoden må brukes hele den tiden man behandles med et slikt legemiddel og i 28 dager etter at det er seponert. Dersom samtidig administrering varer utover ringsyklusen på 3 uker, bør

den neste ringen settes inn uten å ha den vanlige pausen uten ring.

Langtidsbehandling

Hos kvinner som står på langtidsbehandling med virkestoffer som induserer hepatiske enzymer, anbefales en annen pålitelig, ikke-hormonell prevensjonsmetode.

Følgende interaksjoner er rapportert i litteraturen.

Substanser som øker clearance av kombinerte hormonelle prevensjonsmidler

Interaksjoner kan forekomme med legemidler eller naturlegemidler som induserer mikrosomale enzymer, spesielt cytokrom P450-enzym (CYP). Dette kan resultere i økt clearance som reduserer plasmakonsentrasjoner av kjønns hormoner, og som kan nedsette effekten av kombinerte hormonelle prevensjonsmidler, inkludert NuvaRing. Disse preparatene omfatter fenytoin, fenobarbital, primidon, bosentan, karbamazepin, rifampicin og muligens også okskarbazepin, topiramat, felbamat, griseofulvin, noen HIV-proteasehemmere (f.eks. ritonavir) og ikke-nukleoside reverstranskriptasehemmere (f.eks. efavirenz) og preparater som inneholder naturlegemidlet johannesurt.

Substanser med variabel effekt på clearance av kombinerte hormonelle prevensjonsmidler

Mange kombinasjoner av HIV-proteasehemmere (nelfinavir) og ikke-nukleoside reverstranskriptasehemmere (f.eks. nevirapin), og/eller kombinasjoner med legemidler til behandling av HCV (f.eks. boceprevir, telaprevir), kan øke eller minske plasmakonsentrasjoner av progestogener, inkludert etonogestrel, eller østrogen når de administreres sammen med hormonelle prevensjonsmidler. Nettoeffekten av disse endringene kan være klinisk relevante i noen tilfeller.

Substanser som minsker clearance av kombinerte hormonelle prevensjonsmidler

Den kliniske relevansen av potensielle interaksjoner med enzymhemmere forblir ukjent. Samtidig administrering av sterke (f.eks. ketokonazol, itraconazol, klaritromycin) eller moderate (f.eks. flukonazol, diltiazem, erytromycin) CYP3A4-hemmere, kan øke serumkonsentrasjonene av østrogener og progestogener, inkludert etonogestrel.

Det er rapportert at ringen har brukket ved samtidig bruk av intravaginale preparater, inkludert antimykotika, antibiotika og glidemidler (se pkt. 4.4 «Ringer som brekker»). Basert på farmakokinetiske data, er det usannsynlig at antimykotika og spermiedrepende midler virker inn på NuvaRings preventive effekt og sikkerhet.

Hormonelle prevensjonsmidler kan interferere med metabolismen av andre legemidler. Som en følge av det kan plasma- og vevskonsentrasjoner enten økes (f.eks. ciklosporin) eller reduseres (f.eks. lamotrigin).

Farmakodynamiske interaksjoner

Samtidig bruk med legemidler som inneholder ombitasvir/paritaprevir/ritonavir og dasabuvir, med eller uten ribavirin kan øke risikoen for ALAT- stigning (se pkt. 4.3 og 4.4). Derfor må de som bruker NuvaRing bytte til en alternativ prevensjonsmetode (for eksempel minipille, østrogenfri p-pille eller ikke-hormonell prevensjon) før oppstart av slik kombinasjonsbehandling. Behandling med NuvaRing kan starte opp igjen 2 uker etter at denne kombinasjonsbehandlingen er fullstendig avsluttet.

LABORATORIEPRØVER

Bruken av prevensjonshormoner kan influere på konsentrasjonen av visse laboratorieparametre inkludert biokjemiske parametre på lever-, tyreoida-, binyre- og nyrefunksjon, plasmanivåer av transport-proteiner, (f.eks. kortikosteroidbindende globulin og kjønnshormonbindende globulin), lipid/lipoproteinfraksjoner, parametre på karbohydratmetabolisme og parametre på koagulasjon og fibrinolyse. Endringene forblir vanligvis innenfor det normale målområdet.

INTERAKSJON MED TAMPONGER

Farmakokinetiske data viser at bruk av tamponger ikke har noen påvirkning på den systemiske absorpsjon av hormonene som frigis fra NuvaRing. I sjeldne tilfeller kan NuvaRing støtes ut når en tampong fjernes (se råd under "Hva som må gjøres hvis ringen midlertidig har vært utenfor skjeden").

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertilitet

NuvaRing er indisert til å forhindre graviditet. Dersom kvinnen ønsker å slutte med NuvaRing fordi hun ønsker å bli gravid, rådes hun til å vente til hun får en naturlig menstruasjon før hun forsøker å bli gravid. Dette vil hjelpe henne med å beregne når babyen er forventet.

Graviditet

NuvaRing er ikke indisert under graviditet. Hvis graviditet oppstår med NuvaRing in situ skal ringen tas ut. Omfattende epidemiologiske studier har verken kunnet påvise en økt risiko for misdannelser hos barn født av kvinner som brukte kombinasjonspiller før graviditeten eller teratogene effekter hvis kombinasjonspiller ble brukt ved en feiltagelse tidlig i svangerskapet.

En klinisk studie på et lite antall kvinner viste at til tross for intravaginal administrering, er inrauterine konsentrasjoner av prevensjonshormoner med NuvaRing lik de nivåene som er observert hos brukere av kombinasjons p-piller (se pkt. 5.2). Klinisk erfaring med utfall av graviditeter der NuvaRing har vært brukt, har ikke vært rapportert.

Økt risiko for venøs tromboembolisme i løpet av post partum-perioden bør tas i betraktning når bruk av NuvaRing gjenopptas etter fødsel (se pkt. 4.2 og 4.4).

Amming

Amming kan påvirkes av østrogener fordi disse kan redusere mengden og endre sammensetningen av brystmelken. Derfor skal bruk av NuvaRing vanligvis ikke anbefales før den ammende moren har avvent barnet helt. Små mengder av prevensjonshormonene og/eller deres metabolitter kan skilles ut i melken, men det er ikke påvist at dette kan være til skade for barnets helse.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

På bakgrunn av NuvaRings farmakodynamiske profil, forventes ingen eller ubetydelig effekt på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

De bivirkningene som ble rapportert hyppigst i kliniske studier med NuvaRing var hodepine, vaginale infeksjoner og utflod, hver rapportert av 5-6 % av kvinnene.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Økt risiko for arterielle og venøse trombotiske og tromboemboliske hendelser, inkludert myokardinfarkt, slag, såkalt transitorisk iskemisk attack, venøs trombose og lungeemboli er observert hos kvinner som bruker kombinerte hormonelle prevensjonsmidler, for flere detaljer, se pkt. 4.4.

Andre bivirkninger har vært rapportert hos kvinner som bruker kombinerte hormonelle prevensjonsmidler. For flere detaljer, se pkt. 4.4.

Bivirkninger som har vært rapportert for NuvaRing i kliniske studier, observasjonsstudier eller ved bruk etter markedsføring er oppført i tabellen nedenfor. Den mest hensiktsmessige MedDRA-terminen er benyttet for å beskrive en bestemt bivirkning.

Alle bivirkninger er listet etter organklasser og frekvenser; vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$), og ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Organklasser	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Ikke kjent ¹
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Vaginale infeksjoner	Cervisitt, cystitt, urinveisinfeksjon		
Forstyrrelser i immunsystemet				Hypersensitivitet
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		Økt appetitt		
Psykiatriske lidelser	Depresjon, nedsatt libido	Følelsesmessig labilitet, endret humør, humørsvingninger		
Nevrologiske sykdommer	Hodepine, migrene	Svimmelhet, hypoestesi		
Øyesykdommer		Synsforstyrrelse		
Karsykdommer		Hetetokter	Venøs tromboembolisme Arteriell tromboembolisme	
Gastrointestinale sykdommer	Magesmerter, kvalme	Oppblåst mage, diaré, oppkast, forstoppelse		
Hud- og underhudssykdommer	Akne	Alopesi, eksem, kløe, utslett		Kloasma Urtikaria

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Ryggsmerter, muskeltremper, smerter i ekstremitetene		
Sykdommer i nyre og urinveier		Dysuri, sykkelig trang til vannlating, pollakiuri		

Organklassesystem	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Ikke kjent ¹
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Ømme bryst, genital kløe hos kvinner, dysmenoré, bekkenmerter, vaginal utflod	Amenoré, ubehag i brystene, forstørrede bryster, brystmasse, cervixpolypper, blødning under samleie, dyspareuni, cervix-ektropion, fibrosystisk brystsykdom, menoragi, metroragi, ubehag i bekkenet, premenstruelt syndrom, kramper i uterus, brennende følelse i skjeden, vond lukt fra skjeden, smerter i skjeden, vulvovaginal ubehag, vulvovaginal tørrhet	Galaktoré	Penisforstyrrelse
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		Tretthet, irritabilitet, utilpasshet, ødemer, følelse av fremmedlegeme		Fastgroing av vev der ringen er plassert
Undersøkelser	Vektøkning	Forhøyet blodtrykk		
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer	Ubehag av vaginalring, utstøting av vaginalring	Komplikasjoner med vaginalring		Skade på vagina i forbindelse med at ringen har brukket

¹) Fortegnelse over bivirkninger basert på spontanrapportering.

Hormonavhengige svulster (f. eks. leversvulster, brystkreft) har vært rapportert i forbindelse med bruk av kombinerte hormonelle prevensjonsmidler. For ytterligere informasjon, se pkt. 4.4.

I svært sjeldne tilfeller er det rapportert at NuvaRing har brukket under bruk (se pkt. 4.4 og 4.5).

Interaksjoner

Gjennombruddsblødning og/eller sviktende prevensjon kan skyldes interaksjoner mellom andre legemidler (enzyminduserende midler) og hormonelle prevensjonsmidler (se pkt. 4.5).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens Legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Det har ikke vært rapportert alvorlige skadelige effekter av overdoser med hormonelle antikonsepsjonsmidler. Symptomer som kan opptre i slike tilfeller er: kvalme, oppkast og hos unge piker lett vaginalblødning. Det finnes ingen antidot og videre behandling bør være symptomatisk.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre gynekologiske midler, Intravaginale antikonseptiva, vaginalring med progestogen og østrogen, ATC-nr. G02BB01

Virkningsmekanisme

NuvaRing inneholder etonogestrel og etinyløstradiol. Etonogestrel er et 19-nortestosteron-derivert progestogen og binder seg med høy affinitet til progestogenreseptorer i målorganene. Etinyløstradiol er et østrogen som er mye brukt i prevensjonspreparater. NuvaRings preventive virkning er basert på ulike mekanismer, den viktigste av disse er å hemme eggløsningen.

Klinisk effekt og sikkerhet

Det er utført verdensomspennende kliniske studier (USA, EU og Brasil) med kvinner mellom 18 og 40 år. Den preventive effekten viste seg å være i det minste sammenlignbar med effekten som er kjent for kombinasjons-p-piller. Følgende tabell viser Pearl Index (antall graviditeter per 100 kvinneår) funnet i kliniske studier med NuvaRing.

Analysemetode	Pearl Index	95 % KI	Antall sykluser
ITT (brukerfeil + metodefeil)	0,96	0,64 – 1,39	37977
PP (metodefeil)	0,64	0,35 – 1,07	28723

Ved bruk av høyere doserte kombinasjons-p-piller (0,050 mg etinyløstradiol) er risikoen for endometriekreft og kreft i eggstokken redusert. Om dette også gjelder for et lavdose prevensjonsmiddel som NuvaRing gjenstår å fastslå.

BLØDNINGSMØNSTER

En stor sammenlignende studie med en p-pille med 150/30 mikrog levonorgestrel/etinyløstradiol (n=512 versus n=518) der man evaluerte menstruasjonsblødningenes karakter i 13 sykler, viste lav forekomst av gjennombruddsblødning eller sporblødning for NuvaRing (2,0-6,4 %). Videre var menstruasjonsblødningen for de fleste individene (58,8-72,8 %) utelukkende begrenset til den ringfrie pausen.

EFFEKT PÅ BENTETTHET

NuvaRings effekter (n=76) på bentetthet (BMD) hos kvinner ble undersøkt i en sammenlignende studie med en ikke-hormonell spiral (IUD) (n=31) over en periode på to år. Ingen negativ påvirkning på benmasse ble observert.

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av NuvaRing hos ungdom under 18 år har ikke vært undersøkt.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Etonogestrel

Absorpsjon

Etonogestrel som frigis fra NuvaRing absorberes raskt gjennom vaginalslimhinnen. Maksimal serumkonsentrasjon av etonogestrel på ca. 1700 pg/ml nås ca. 1 uke etter innsetting. Serumkonsentrasjonen viser små fluktuasjoner og avtar langsomt til ca. 1600 pg/ml etter 1 uke, 1500 pg/ml etter 2 uker og 1400 pg/ml etter 3 ukers bruk. Absolutt biotilgjengelighet er ca. 100 %, som er høyere enn ved peroral administrering. Cervikale og intrauterine nivåer av etonogestrel ble målt hos et lite antall kvinner som brukte NuvaRing eller en p-pille som inneholder 0,15 mg desogestrel og 0,02 mg etinyløstradiol. De observerte nivåene var sammenlignbare.

Distribusjon

Etonogestrel bindes til serumalbumin og til kjønnshormonbindende globulin (SHBG). Etonogestrels tilsynelatende distribusjonsvolum er 2,3 l/kg.

Biotransformasjon

Etonogestrel metaboliseres i stor utstrekning via kjente mekanismer for steroidmetabolisering. Tilsynelatende (serum) clearance er omkring 3,5 l/time. Det ble ikke funnet noen direkte interaksjon med samtidig administrert etinyløstradiol.

Eliminasjon

Serumnivået av etonogestrel avtar i to faser. Den avsluttende eliminasjonsfasen er karakterisert av en halveringstid på ca. 29 timer. Etonogestrel og dets metabolitter skilles ut med et urin/galleforhold på ca. 1,7:1. Halveringstiden for metabolittutskillelse er ca. 6 dager.

Etinyløstradiol

Absorpsjon

Etinyløstradiol som frigis fra NuvaRing absorberes raskt gjennom vaginalslimhinnen. Maksimal serumkonsentrasjon på rundt 35 pg/ml nås 3 dager etter innsetting og avtar til 19 pg/ml etter 1 uke, 18 pg/ml etter 2 uker og 18 pg/ml etter 3 ukers bruk. Den månedlige systemiske eksponeringen for etinyløstradiol ($AUC_{0-\infty}$) med NuvaRing er 10,9 ng.t/ml. Absolutt biotilgjengelighet er ca. 56 % som er sammenlignbart med peroral administrering av etinyløstradiol. Cervikale og intrauterine nivåer av etinyløstradiol ble målt hos et lite antall kvinner som brukte NuvaRing eller en p-pille som inneholder 0,150 mg desogestrel og 0,020 mg etinyløstradiol. De observerte nivåene var sammenlignbare.

Distribusjon

Etinyløstradiol er uttalt, men ikke spesifikt bundet til serumalbumin. Et tilsynelatende distribusjonsvolum ble målt til 15 l/kg.

Biotransformasjon

Etinyløstradiol blir hovedsakelig metabolisert ved aromatisk hydroksylering, men det dannes et stort mangfold av hydroksylerte og metylerte metabolitter. Disse er til stede som frie metabolitter og som sulfat- og glukuronidkonjugater. Tilsynelatende clearance er rundt 35 l/time.

Eliminasjon

Serumnivåer av etinyløstradiol avtar i to faser. Den avsluttende eliminasjonsfasen karakteriseres av stor individuell variasjon i halveringstid, som resulterer i en median halveringstid på ca. 34 timer. Uomdannet etinyløstradiol skilles ikke ut; metabolitter av etinyløstradiol skilles ut med et urin/galle-forhold på 1,3:1. Halveringstiden for metabolittutskillelse er ca. 1,5 døgn.

Spesielle populasjoner

Pediatrik populasjon

NuvaRings farmakokinetikk hos kvinnelig ungdom under 18 år etter menarke har ikke vært undersøkt.

Effekt av svekket nyrefunksjon

Det har ikke vært utført studier på effekten av nyresykdom på NuvaRings farmakokinetikk.

Effekt av svekket leverfunksjon

Det har ikke vært gjennomført studier for å evaluere effekten av leversykdom på NuvaRings farmakokinetikk. Imidlertid kan metaboliseringen av steroidhormoner være svekket hos kvinner med nedsatt leverfunksjon.

Etniske grupper

Ingen formelle studier har vært utført for å utrede farmakokinetikk hos etniske grupper.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Ikke-kliniske data på etinyløstradiol og etonogestrel indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitet ved gjentatt dosering, gentoksisitet, karsinogenitet eller reproduksjonstoksisitet, annet enn det som allerede er kjent hos mennesker.

Evaluerings av miljørisiko (Environmental Risk Assessment, ERA)

Studier på evaluering av miljørisiko har vist at 17 α -etinyløstradiol og etonogestrel kan utgjøre en risiko for overflateorganismer i vann (se pkt. 6.6).

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Etylvinylacetat-kopolymer, 28 % vinylacetat
Etylvinylacetat-kopolymer, 9 % vinylacetat
Magnesiumstearat

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

40 måneder

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Før utlevering:

3 år, oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).

Ved utlevering: Farmasøyten noterer ekspedisjonsdatoen på pakningen. Preparatet skal settes inn senest 4 måneder etter ekspedisjonsdato, men før utløpsdatoen, avhengig av hvilken av disse som kommer først.

Etter utlevering:

4 måneder, oppbevares ved høyst 30 °C.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys og fuktighet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

NuvaRing

Foliepose som inneholder en NuvaRing. Folieposen er laget av aluminiumsfolie med et indre lag av polyetylen med lav tetthet og et ytre lag av polyetylaterftalat (PET). Den er gjenlukkbare og vannett. Folieposen pakkes i en trykt kartong sammen med pakningsvedlegget.

NuvaRing applikator

Selges separat eller er inkludert i pakningen. NuvaRing applikator vil ikke nødvendigvis være tilgjengelig i alle land. Applikatoren er et ikke-sterilt medisinsk utstyr av plast, laget av en polypropylenpolymer som inneholder et friksjonsreducerende tilsetningsstoff (som utgjør mindre enn 5 %). Den er beregnet til engangsbruk (dvs. skal kastes etter bruk). Hver applikator pakkes enkeltvis. Applikatoren har et CE merke som er preget inn på utstyrsenheten.

Preparatet leveres som:

- Pakning med 1 ring
- Pakning med 1 ring og 1 applikator
- Pakning med 3 ringer
- Pakning med 3 ringer og 3 applikatorer

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

NuvaRing

Se pkt. 4.2. Farmasøyten må angi ekspedisjonsdato på pakningen. For pakningen som inneholder 3 ringer, anbefales det å angi denne datoen både på ytterkartongen og på folieposen. NuvaRing skal settes inn senest 4 måneder etter ekspedisjonsdato, men før utløpsdatoen, avhengig av hvilken av disse som kommer først. Etter uttak bør NuvaRing legges tilbake i den gjenlukkbare

folieposen og kastes sammen med det vanlige husholdningsavfallet på en slik måte at man unngår at den kommer i tilfeldig kontakt med andre. Dette legemidlet kan utgjøre en risiko for miljøet (se pkt. 5.3). NuvaRing må ikke skylles ned i toalettet. Enhver ubrukt ring (eller ring som er gått ut på dato) bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

NuvaRing Applikator

NuvaRing Applikator må ikke brukes om igjen. Den er designet for engangsbruk. Dersom man ved et uhell mister applikatoren, bør den skylles med kaldt til lunkent (IKKE varmt) vann. Applikatoren skal kastes sammen med det vanlige husholdningsavfallet umiddelbart etter bruk. Den skal ikke skylles ned i toalettet.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Merck Sharp & Dohme B.V.
Box 581
2003 PC Haarlem
Nederland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

01-2232

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 01.11.2001
Dato for siste fornyelse: 12.06.2011

10. OPPDATERINGSDATO

12.11.2018