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

<u>Dosering</u>

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

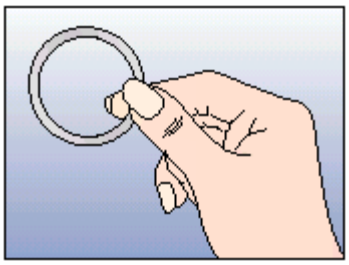
Pediatrisk populasjon
Sikkerhet og effekt av NuvaRing hos ungdom under 18 år har ikke vært undersøkt.

<u>Administrasjonsmåte</u>

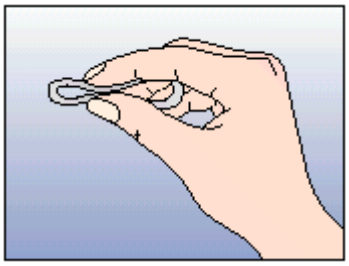
HVORDAN NUVARING SKAL BRUKES

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. Nøyaktig hvor i skjeden NuvaRing plasseres er ikke avgjørende for ringens antikonsepsjonseffekt (*se figurene 1-4*).

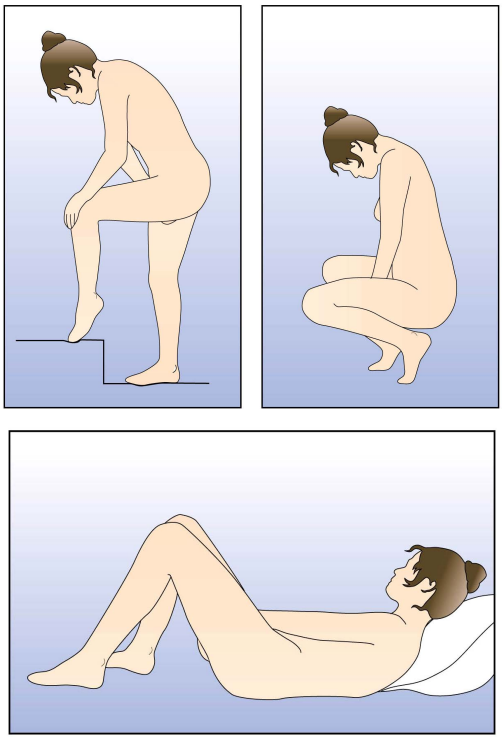
Når NuvaRing er satt inn (se 'Hvordan begynne med NuvaRing'), skal den bli værende i skjeden sammenhengende i 3 uker. En god vane vil være at kvinnen regelmessig verifiserer at NuvaRing er på plass. Hvis NuvaRing støtes ut ved et uhell bør kvinnen følge retningslinjene i pkt. 4.2 ”Hva som må gjøres hvis 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.



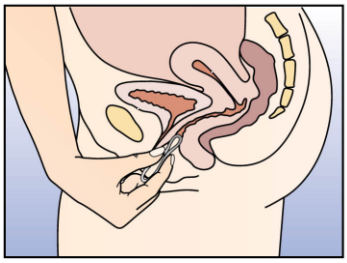
Figur 1
Ta NuvaRing ut av folieposen



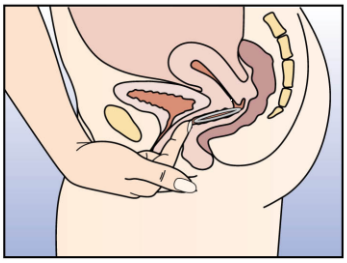
Figur 2
Press ringen sammen



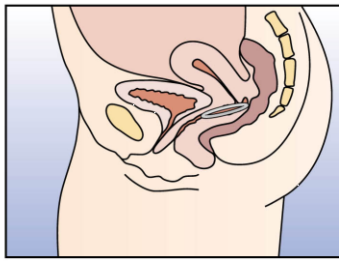
Figur 3
Finn en behagelig stilling for å sette inn ringen



Figur 4A

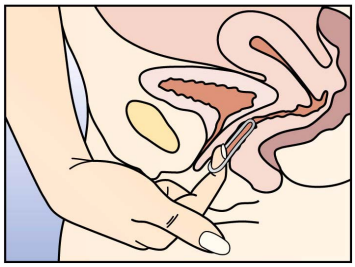


Figur 4B



Figur 4C

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).



Figur 5:
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.

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. 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 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.

- **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 ukes 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 hereditær 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 tromboeembolisme – 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 attakk TIA)
    - Kjent hereditær eller tilegnet predisposisjon for arterielle 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.

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 bruke av NuvaRing skal seponeres.

1. Sirkulasjonsforstyrrelser

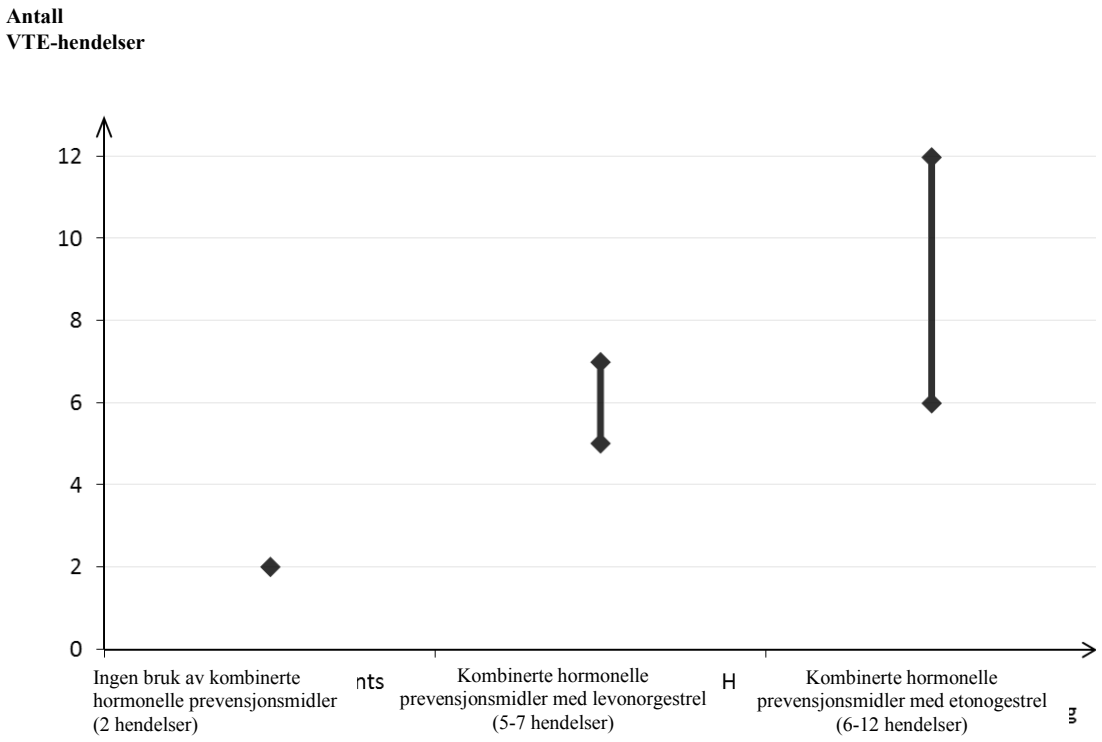
Risiko for venøs tromboembolisme

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 6[1] 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 risikoestimater 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



- 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.

[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.

Risikofaktorer for venøs tromboembolisme

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 ikke kombinerte hormonelle prevensjonsmidler forskrives (se pkt. 4.3).

Tabell: Risikofaktorer for venøs tromboembolisme

Risikofaktor	**Kommentar**
Fedme (kroppsmasseindeks (BMI) over 30 kg/m²)	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 tarmsykdom (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 varmeføelelse 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. luftveisinfeksjoner).

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 attakk, 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 ikke kombinerte hormonelle prevensjonsmidler 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/m²)	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
Migrene	Økt hyppighet eller alvorlighetsgrad av migrene 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.

<u>Symptomer på arteriell tromboembolisme</u>

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 attakk (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 kvelningsfornemmelse
- svette, kvalme, oppkast eller svimmelhet
- ekstrem svakhet, angst eller kortpustethet
- raske eller uregelmessige hjerteslag

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

1. 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.

2. 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 følge nøye opp mens de bruker NuvaRing spesielt de første månedene.
- En forverring av Crohns sykdom og ulcerøs kolitt har vært assosiert med bruk av hormonell antikonsepsjon.
- 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.

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 samtidig behandling med andre medikamenter (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 ETINYLØSTRADIOL 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). 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 kondom i tillegg de neste 7 dagene. Muligheten for en graviditet bør overveies og kvinnen bør kontakte legen sin.

UTSTØTING

Det har vært rapporterer 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.

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 tilfelle 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

Interaksjoner mellom hormonelle prevensjonsmidler og andre legemidler kan føre til gjennombruddsblødninger og/eller sviktende prevensjon. Følgende interaksjoner har vært rapportert i litteraturen.

Metabolisme i lever: Interaksjoner kan forekomme med legemidler som induserer mikrosomale enzymer, noe som kan resultere i økt clearance av kjønnshormoner (f.eks. fenytoin, fenobarbital, primidon, karbamazepin, hydantoiner, rifampicin og muligvis også oxkarbazepin, topiramat, felbamat, ritonavir, griseofulvin og preparater som inneholder johannesurt).

Kvinner som blir behandlet med noen av disse legemidlene bør midlertidig bruke en barrieremetode i tillegg til NuvaRing eller velge en annen prevensjonsmetode. Ved behandling med legemidler som induserer mikrosomale leverenzymer bør barrieremetoden brukes så lenge samtidig behandling pågår og i 28 dager etter avsluttet behandling.

Hvis samtidig behandling med slike legemidler pågår utover en 3 ukers syklus med ringen, bør den neste ringen settes inn med én gang uten det vanlige oppholdet uten ring.

Sviktende prevensjon har også vært rapportert med antibiotika slik som penicilliner og tetracykliner. Mekanismen bak denne effekten er ikke klarlagt. I en interaksjonsstudie på farmakokinetikk med peroral administrasjon av amoksicillin (875 mg 2 ganger daglig) eller doksycyklin (200 mg 1. dag, deretter 100 mg daglig) i 10 dager under bruk av NuvaRing, fant man ingen signifikant effekt på farmakokinetikken til etonogestrel og etinyløstradiol Kvinner som behandles med antibiotika (unntatt amoksicillin og doksycyklin) bør bruke barrieremetoden inntil 7 dager etter avsluttet behandling. Hvis samtidig behandling med slike legemidler pågår utover en 3 ukers syklus med ringen, bør den neste ringen settes inn med én gang uten det vanlige oppholdet uten ring.

Basert på farmakokinetiske data, er det usannsynlig at antimykotika og spermiedrepende midler virker inn på NuvaRings preventive effekt og sikkerhet. Ved samtidig bruk av antimykotika i form av vagitorier, kan muligheten for at ringen brekker være noe større (se pkt. 4.4 ”Ringer som brekker”).

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

Preparatomtalen for samtidig brukte legemidler bør konsulteres for å avdekke potensielle interaksjoner.

LABORATORIEPRØVER

Bruken av prevensjonshormoner kan influere på konsentrasjonen av visse laboratorieparametre inkludert biokjemiske parametre på lever-, tyreoidea-, 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 attakk, 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-termen er benyttet for å beskrive en bestemt bivirkning.

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

Organklassesystem	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, muskelkramper, smerter i ekstremitetene		
Sykdommer i nyre og urinveier		Dysuri, sykelig trang til vannlating, pollakiuri		

Organklassesystem	Vanlige	Mindre vanlige)	Sjeldne	Ikke kjent[1]
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Ømme bryst, genital kløe hos kvinner, dysmenoré, bekkensmerte, 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, vulvovaginalt ubehag, vulvovaginal tørrhet	Galaktoré	Penisforstyrrelse
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		Tretthet, irritabilitet, utilpasshet, ødemer, følelse av fremmedlegeme		
Undersøkelser	Vektøkning	Forhøyet blodtrykk		
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer	Ubehag av medisinsk utstyr, utstøting av vaginalt antikonsepsjonsutstyr	Komplikasjoner med antikonsepsjonsutstyr, beskadigelse av utstyr		

[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

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.

Pediatrisk 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 steriodmetabolisering. 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/galle-forhold 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

Pediatrisk 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.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Etylenvinylacetat-kopolymer, 28 % vinylacetat;
Etylenvinylacetat-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)

Foliepose som inneholder en NuvaRing. Folieposen er laget av aluminiumsfolie med et indre lag av polyetylen med lav tetthet og et ytre lag av polyetylenterftalat (PET). Den er gjenlukkbar og vanntett. Folieposen pakkes i en trykt kartong sammen med pakningsvedlegget. Hver kartong inneholder 1 eller 3 ringer.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

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. 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.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

01-2232

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

01.11.2001/ 12.06.2011

10. OPPDATERINGSDATO

09.05.2014