

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

NuvaRing, 120/15 mikrogrammi/24 tunnis, vaginaalravivahend

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

NuvaRing sisaldab 11,7 mg etonogestreeli ja 2,7 mg etinüülöstradioli. Vaginaalne rõngas vabastab 3-nädalase perioodi jooksul keskmiselt etonogestreeli 120 mikrogrammi ja etinüülöstradioli 15 mikrogrammi ööpäevas.

INN. *Etonogestrelum, ethinylestradiolum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Vaginaalravivahend.

NuvaRing on painduv, läbipaistev, värvitu või peaaegu värvitu rõngas, mille välisdiameeter on 54 mm ja ristlõike diameeter 4 mm.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Raseduse vältimine.

Ohutus ja efektiivsus on tõestatud 18...40-aastastel naistel.

NuvaRing'i väljakirjutamisel tuleb võtta arvesse konkreetsel naisel käesoleval hetkel esinevaid riskifaktoreid, eriti venoosse trombemboolia (VTE) riskifaktoreid, ja seda, milline on VTE risk koos NuvaRing'iga, võrreldes teiste kombineeritud hormonaalsete kontratseptiividega (KHK) (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Rasestumisvastase efektiivsuse saavutamiseks tuleb NuvaRing'i kasutada vastavalt juhiste (vt "Kuidas NuvaRing'i kasutada" ja "Kuidas alustada NuvaRing'i kasutamist").

Lapsed

NuvaRing'i ohutust ja efektiivsust alla 18-aastastel noorukitel ei ole uuritud.

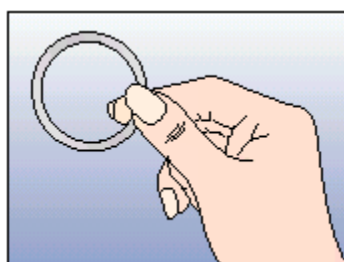
Manustamisviis

KUIDAS NUVARING'I KASUTADA

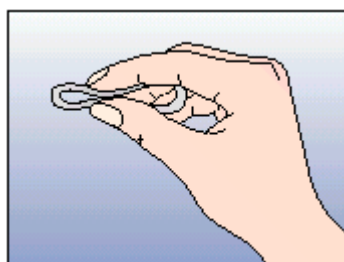
Naine ise saab NuvaRing'i tuppe paigutada. Arst peab naisele nõu andma, kuidas NuvaRing'i paigaldada ja eemaldada. Vaginaalse rõnga paigaldamiseks peab naine valima enda jaoks kõige mugavama asendi, nt seismise, üks jalg üleval, kükitamise või lamava asendi. NuvaRing tuleb kokku

suruda ning viia nii sügavale tuppe, kuni see tundub mugavana. NuvaRing'i täpne asend tupes ei oma kontratsepsiooni seisukohalt olulist tähtsust (vt joonised 1...4).

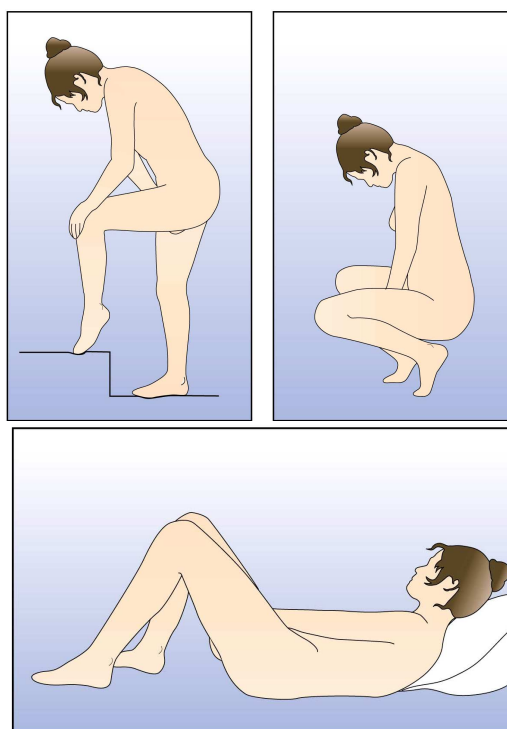
Kui NuvaRing on paigaldatud (vt „Kuidas alustada NuvaRing'i kasutamist“), jäetakse see püsivalt tuppe 3 nädalaks. Naistel võiks kujuneda heaks harjumuseks regulaarne NuvaRing'i tupesoleku kontrollimine. Kui NuvaRing on juhuslikult tupest välja tulnud, tuleb naisel järgida juhiseid, mis on antud lõigus 4.2 „Mida teha, kui rõngas on olnud ajutiselt tupest väljas“ (täiendav info lõigus 4.4 „Väljumine“). NuvaRing tuleb eemaldada pärast 3-nädalast kasutamist, samal nädalapäeval, kui see paigaldati. Pärast ühenädalast rõngavaba perioodi paigaldatakse uus rõngas (nt kui NuvaRing paigaldati kolmapäeval kella 22 paiku, siis tuleb see eemaldada 3 nädalat hiljem, samuti kolmapäeval kella 22 paiku. Järgmisel kolmapäeval tuleb paigaldada uus rõngas). NuvaRing'i saab eemaldada pannes nimetissõrme läbi rõnga või haarates rõnga nimetissõrme ja keskmise sõrme vahele ning välja tõmmata (joonis 5). Kasutatud rõngas tuleb panna kotikesse (hoida lastele ja lemmikloomadele kättesaamatus kohas) ning hävitada vastavalt lõigus 6.6 antud juhendile. Menstruatsioonitaoline veritsus algab tavaliselt 2...3 päeva pärast NuvaRing'i eemaldamist ning ei pruugi olla täiesti lõppenud järgmise rõnga paigaldamise ajaks.



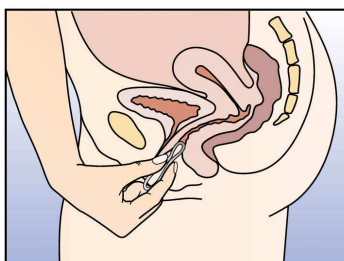
Joonis 1
Võtke NuvaRing kotikesest välja



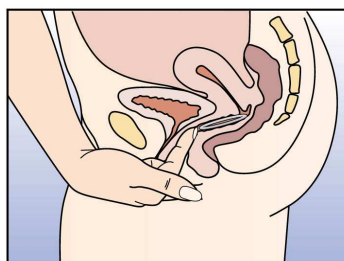
Joonis 2
Pigistage rõngas kokku



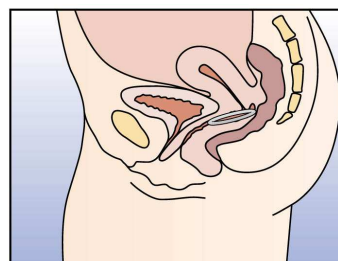
Joonis 3
Valige rõnga paigaldamiseks mugav asend



Joonis 4A

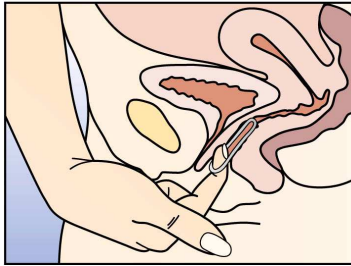


Joonis 4B



Joonis 4C

Viige rõngas tuppe ühe käega (joonis 4A), vajadusel teise käega häbememokki laiali tõmmates. Lükake rõngas nii sügavale tuppe, et see asetseb mugavalt (joonis 4B). Jätke rõngas paigale 3 nädalaks (joonis 4C).



Joonis 5 NuvaRing'i saab eemaldada pannes nimetissõrme läbi rõnga või haarates rõnga nimetissõrme ja keskmise sõrme vahele ning välja tõmmata.

KUIDAS ALUSTADA NUVARING'I KASUTAMIST

Eelmise menstruaaltsükli jooksul ei ole kasutatud hormonaalseid kontratseptiive.

NuvaRing tuleb paigaldada naise loomuliku tsükli esimesel päeval (st menstruaalveritsuse esimesel päeval). Alustada võib ka 2...5. päeval, aga esimese tsükli esimese 7 päeva jooksul soovitatakse täiendavalt kasutada barjäärimeetodit.

Üleminek kombineeritud hormonaalselt kontratseptiivilt.

Naine peab paigaldama NuvaRing'i hiljemalt sel päeval, mis järgneks tema eelmise kombineeritud hormonaalse kontratseptiivi tabletivabale, plaastrivabale või platseebotableti perioodile.

Kui naine on oma eelmist meetodit kasutanud järjekindlalt ja õigesti ning on selgelt teada, et ta ei ole rase, võib ta eelnevalt kasutatud kombineeritud hormonaalselt kontratseptiivilt NuvaRing'i kasutamisele üle minna tsükli ükskõik millisel päeval.

Eelmise meetodi hormoonivaba intervalli ei tohi kunagi pikendada üle soovitud pikkuse.

Üleminek ainult gestageenmeetodilt (minipill, implantaat või süst) või progestageeni vabastavalt emakasiseselt süsteemilt (IUS).

Naine võib minipillidelt üle minna suvalisel päeval. Implantaadilt või emakasiseselt süsteemilt üleminek peab toimuma implantaadi või emakasisese süsteemi eemaldamise päeval ja süstitavalt gestageenilt järjekordse plaanilise süsti päeval. Kõigil neil juhtudel peab naine NuvaRing'i kasutamise esimese 7 päeva jooksul rakendama täiendavalt barjäärimeetodit.

Pärast esimese trimestri aborti.

Naine võib kasutamisega alustada kohe. Kui ta seda teeb, siis pole vaja kasutada teisi rasestumisvastaseid abinõusid. Kui naine ei soovi kohest üleminekut, peab järgima nõuandeid, mis on antud lõigus „*Eelmise menstruaaltsükli jooksul ei ole kasutatud hormonaalseid kontratseptiive*“. Vahepealsel ajal tuleb tal soovitada kasutada alternatiivset kontratseptsioonimeetodit.

Pärast sünnitust või teise trimestri aborti.

Imetavatele naistele vt lõik 4.6.

Naistel tuleb soovitada alustada vaginaalravivahendi kasutamist nelja nädala jooksul pärast sünnitust või teise trimestri aborti. Hilisema alustamise korral tuleb soovitada NuvaRing'i kasutamise esimese 7 päeva jooksul rakendada täiendavalt barjäärimeetodit. Kui seksuaalvahekord on juba toimunud, siis tohib NuvaRing'i kasutamist alustada alles pärast seda, kui rasedus on välistatud või esimene menstruatsioon alanud.

KÕRVALEKALDED SOOVITATAVAST REŽIIMIST

Kui naine kaldub kõrvale soovitatavast režiimist, võivad kontratseptsiooni efektiivsus ja menstruaaltsükli regulaarsus väheneda. Kontratseptiivse toime kadumise vältimiseks kõrvalekaldumise korral ravirežiimist soovitatakse järgnevat:

- **Mida teha pikenenud rõngavaba perioodi korral**

Naine peab uue rõnga paigaldama niipea, kui see talle meenub. Järgmise 7 päeva jooksul tuleb täiendavalt rakendada barjäärimeetodit, nt kondoomi. Kui seksuaalvahekord toimus rõngavabal

perioodil, tuleb arvestada rasestumise võimalusega. Mida pikem on rõngavaba periood, seda suurem on rasestumise oht.

- **Mida teha, kui rõngas on olnud ajutiselt tupest väljas**

NuvaRing peab jääma tuppe pidevalt 3 nädalaks. Kui rõngas on juhuslikult väljunud, võib seda loputada külma või leige (mitte kuuma) veega ning tuleb kohe tagasi paigutada.

Kui NuvaRing on olnud tupest väljas **vähem kui 3 tundi**, siis kontratseptiivne toime ei vähene. Naine peab rõnga uuesti paigaldama võimalikult kiiresti, kuid mitte hiljem kui 3 tunni jooksul.

Kui NuvaRing on olnud tupest väljas või esineb kahtlus, et on olnud tupest väljas **kauem kui 3 tundi** kolmenädalase kasutusperioodi **esimese või teise nädala jooksul**, võib kontratseptiivne toime väheneda. Naine peab rõnga paigaldama niipea, kui see talle meenub. 7 päeva jooksul pärast NuvaRing'i uut paigaldamist peab täiendavalt kasutama barjäärimeetodit, nt kondoomi. Mida kauem on NuvaRing olnud tupest väljas ja mida lähemal on see rõngavabale perioodile, seda suurem on risk rasestuda.

Kui NuvaRing on olnud tupest väljas või kahtlustatakse, et on olnud tupest väljas **kauem kui 3 tundi** kolmenädalase kasutusperioodi **kolmanda nädala jooksul**, võib rasestumisvastane toime olla vähenenud. Naine peaks selle rõnga ära viskama ning valima kahe järgneva võimaluse vahel:

1. Paigaldada koheselt uus rõngas
Märkus: Uue rõnga paigaldamine alustab uut kolmenädalast kasutusperioodi. Käesoleva tsükli veritsust ei pruugi esineda. Siiski võib esineda vaheveritsust või määrimist.
2. Oodata ära veritsus ja paigaldada uus rõngas mitte hiljem kui 7 päeva (7 x 24 tundi) pärast käesoleva rõnga eemaldamist või väljumist.
Märkus: See lahendus tuleks valida ainult juhul, kui rõngast kasutati pidevalt eelneva 7 päeva jooksul.

- **Mida teha, kui rõngast on kasutatud kauem**

Kuigi **4 nädalat** järjest ei ole soovitatav NuvaRing'i kasutada, säilib tal selle aja jooksul endiselt adekvaatne rasestumisvastane toime. Naine võib läbi teha 1-nädalase rõngavaba perioodi ning seejärel paigaldada uue rõnga. Kui NuvaRing on olnud tipes **kauem kui 4 nädalat**, võib kontratseptiivne toime olla vähenenud ning enne uue NuvaRing'i paigaldamist tuleb välistada rasedus.

Kui naine ei ole kinni pidanud soovitatud režiimist ning järgneval rõngavabal perioodil ei toimu vaheveritsust, siis enne uue NuvaRing'i paigaldamist tuleb välistada rasedus.

KUIDAS TSÜKLIT PIKENDADA VÕI MENSTRUATSIOONI NIHUTADA

Kui erandkorras on vaja tsüklit **pikendada**, siis võib selleks paigaldada uue rõnga ilma rõngavaba intervallita. Seda rõngast võib kasutada jälle kuni 3 nädala vältel. Sel ajal võib naisel tekkida kerge vereeritus või määriv veritsus. NuvaRing'i regulaarset kasutamist jätkatakse seejärel pärast tavalist 1-nädalast rõngavaba perioodi.

Menstruatsiooni **nihutamiseks** mõnele teisele nädalapäevale kui see, mis vastab käesolevale skeemile, võib soovitada naisel lühendada eelolevat rõngavaba perioodi nii mitme päeva võrra, mille võrra ta soovib menstruatsiooni nihutada. Mida lühem on rõngavaba periood, seda suurem on oht, et naisel ei teki menstruatsioonitaolist vereeritust ning tal tekib vaheveritsus või määrimine järgmise rõnga kasutamise ajal.

4.3 Vastunäidustused

KHK-sid ei tohi kasutada järgmiste seisundite esinemisel. Kui mõni neist seisundeist peaks esmakordselt ilmnema NuvaRing'i kasutamise ajal, tuleb rõngas kohe eemaldada.

- Venosne trombemboolia (VTE) või selle tekkerisk
 - o Venosne trombemboolia – käesolev VTE (antikoagulant-ravil) või anamneesis (nt süvaveenitromboos või kopsuemboolia).
 - o Teadaolev pärilik või omandatud eelsoodumus venoosse trombemboolia tekkeks, nt aktiveeritud C-valgu (APC) resistentsus (sh V faktori Leideni mutatsioon), antitrombiin-III vaegus, C-valgu vaegus, S-valgu vaegus.
 - o Suurem kirurgiline protseduur koos pikaajalise liikumatusega (vt lõik 4.4).
 - o Mitme riskifaktori esinemisest tingitud venoosse trombemboolia kõrge risk (vt lõik 4.4).
- Arteriaalne trombemboolia (ATE) või selle tekkerisk
 - o Arteriaalne trombemboolia – käesolev ATE või anamneesis (nt müokardiinfarkt) või selle eelne seisund (nt stenokardia).
 - o Tserebrovaskulaarne haigus – insult praegu või anamneesis või selle eelne seisund (nt möödud isheemiline atakk).
 - o Teadaolev pärilik või omandatud eelsoodumus arteriaalse trombemboolia tekkeks, nt hüperhomotsüsteineemia ja fosfolipiidivastased antikehad (kardiolipiinivastased antikehad, luupusantikoagulant).
 - o Varem esinenud koldeliste neuroloogiliste sümptomitega migreen.
 - o Kõrge risk arteriaalse trombemboolia tekkeks mitme riskifaktori esinemise tõttu (vt lõik 4.4) või kui esineb üks tõsine riskifaktor näiteks:
 - vaskulaarsete sümptomitega suhkurtõbi;
 - raske hüpertensioon;
 - raske düslipoproteineemia.
- Pankreatiit või selle esinemine anamneesis, kui see on seotud raske hüpertriglütserideemiaga.
- Raske maksahaigus aktiivses faasis või anamneesis, niikaua kuni maksafunktsiooni väärtused ei ole normaliseerunud.
- Maksatuumor aktiivses faasis või anamneesis (hea- või pahaloomuline).
- Suguelundite või rinnanäärmete suguhormoonidest sõltuvate pahaloomuliste protsesside olemasolu või kahtlus.
- Ebaselge etioloogiaga vereeritus tupest.
- Ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

HOIATUSED

Mis tahes allpool nimetatud seisundi või riskifaktori esinemisel tuleb NuvaRing'i sobivust arutada koos naiselega.

Naisele tuleb öelda, et nimetatud seisundite või riskifaktorite ägenemisel või esmakordsel ilmnemisel tuleb pöörduda oma arsti poole, et teha kindlaks, kas NuvaRing'i kasutamine tuleb katkestada.

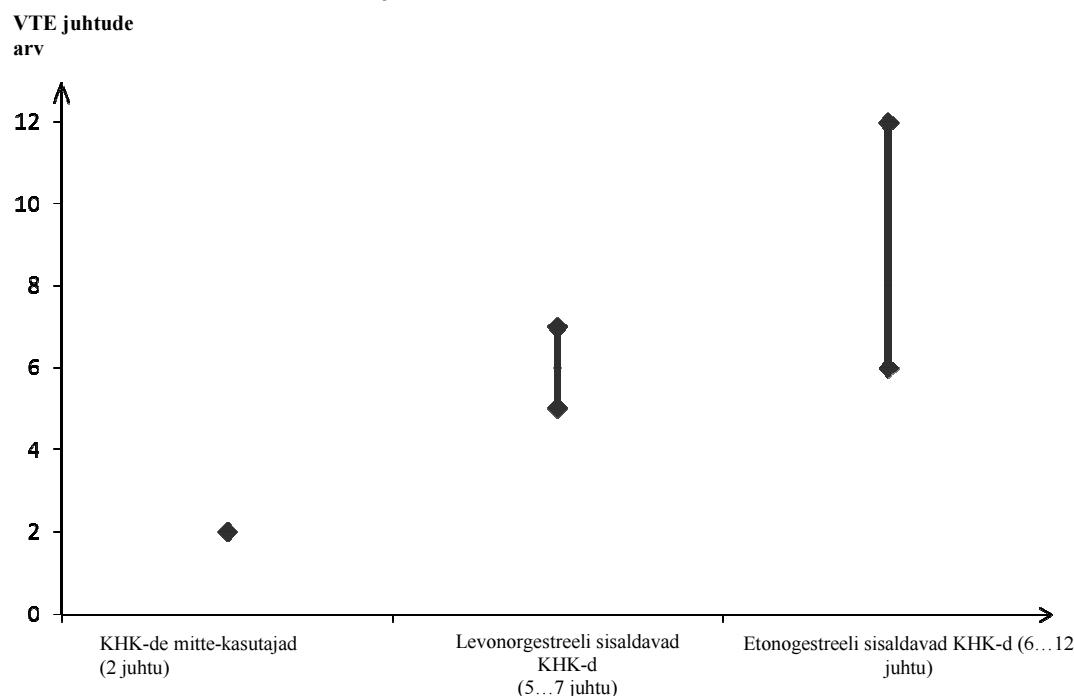
1. Vereringehäired

Venoosse trombemboolia (VTE) risk

- Mis tahes kombineeritud hormonaalse kontratseptiivi (KHK) kasutamine suurendab venoosse trombemboolia (VTE) tekkeriski võrreldes mittekasutamisega. **Levonorgestreeli, norgestimaati või noretisterooni sisaldavad ravimid on madalaima VTE tekkeriskiga. Teistel ravimitel, nt NuvaRing'il, võib VTE risk olla kuni kaks korda suurem. Otsus mis tahes ravimi kasutamise kohta, mis ei ole madalaima VTE tekkeriskiga, tuleb teha alles pärast naisega nõu pidamist, veendumaks, et ta mõistab NuvaRing'i kasutamisega seotud VTE tekkeriski; seda, kuidas tema olemasolevad riskifaktorid seda riski mõjutavad ja et tema VTE tekkerisk on kõige kõrgem esimesel kasutamisaastal. On olemas ka mõned tõendid selle kohta, et VTE risk suureneb ka KHK-de uuesti võtma hakkamisel pärast 4-nädalast või pikemat pausi.**
- Naistel, kes ei kasuta KHK-d ja ei ole rasedad, tekib VTE ühe aasta jooksul ligikaudu kahel naisel 10 000-st. Sõltuvalt olemasolevatest riskifaktoritest (vt allpool), võib see risk olla individuaalselt ka palju kõrgem.

- Hinnanguliselt tekib 10 000-st naisest, kes kasutavad väikeses annuses levonorgestreeli sisaldavat KHK-d, ligikaudu kuuel¹ VTE ühe aasta jooksul. VTE riski võrdlemisel NuvaRing'i ja levonorgestreeli sisaldavate KHK-de kasutamisel on saadud väga erinevaid andmeid (suhtelise riski mitte-suurenemisest (RR = 0,96) kuni peaaegu 2-kordse suurenemiseni (RR = 1,90). See vastab ligikaudu 6...12 VTE juhule aastas 10 000 NuvaRing'i kasutava naise hulgas.
- VTE juhtude arv aastas on mõlemal juhul väiksem, kui VTE eeldatav esinemissagedus raseduse ajal või sünnitusjärgsel perioodil.
- VTE võib 1...2% juhtudest lõppeda surmaga.

VTE juhtude arv 10 000 naise kohta ühes aastas



- Väga harva on KHK-de kasutajatel teatatud tromboosi esinemisest teistes veresoontes, nt maksa, mesenteeriumi, neeru või silma võrkkesta veenides ja arterites.

VTE riskifaktorid

KHK-de kasutajatel võib venoosse trombemboolia tüsistuste risk märkimisväärselt suurenda naistel, kellel esinevad täiendavad riskifaktorid, eriti kui neid on mitu (vt tabel).

NuvaRing on vastunäidustatud, kui naisel on mitu riskifaktorit, mille tõttu on risk venoosse tromboosi tekkeks kõrge (vt lõik 4.3). Kui naisel on riskifaktoreid rohkem kui üks, võib riski suurenemine olla suurem kui üksikute riskifaktorite summa. Sellisel juhul tuleb arvestada naise VTE koguriskiga. Kui ravimi kasu/riski suhet peetakse negatiivseks, ei tohi KHK-d määrata (vt lõik 4.3).

¹ Levonorgestreeli sisaldavate KHK-de kasutajate suhteline risk 10 000 naiseaasta kohta on vahemikus 5...7, võrrelduna näitajaga ligikaudu 2,3...3,6 mittekasutajatel.

Tabel. VTE riskifaktorid

Riskifaktor	Märkus
Rasvumine (kehamassiindeks üle 30 kg/m ²)	KMI tõusuga suureneb risk märkimisväärselt. Eriti oluline on seda arvestada juhul, kui esineb ka teisi riskifaktoreid.
Pikaajaline liikumatus, suurem kirurgiline protseduur, mis tahes jalgade või vaagnapiirkonna operatsioon, neurokirurgia või ulatuslik trauma Märkus: ajutine liikumatus, sh lennureis kestusega üle 4 tunni, võib samuti olla VTE riskifaktoriks, eriti naistel, kellel esineb ka teisi riskifaktoreid	Nendel juhtudel on soovitatav plaastri/pilli/rõnga kasutamine katkestada (plaanilise kirurgilise protseduuri korral vähemalt neli nädalat varem) ja mitte taas alustada enne, kui täielikust liikumisvõime taastumisest on möödunud kaks nädalat. Soovimatu raseduse vältimiseks tuleb kasutada muud rasestumisvastast vahendit. Kui NuvaRing'i kasutamist ei ole eelnevalt katkestatud, tuleb kaaluda tromboosivastast ravi.
Esinemine perekonnas (venoosne trombemboolia õdedel/vendadel või vanematel, eriti just suhteliselt noores eas, nt enne 50. eluaastat)	Päriliku eelsoodumuse kahtlusel tuleb enne mis tahes KHK määramise otsust saata naine eriarsti konsultatsioonile.
Teised VTE-ga seotud haigusseisundid	Vähkkasvaja, süsteemne erütematoosluupus, hemolüütilis-ureemiline sündroom, krooniline põletikuline soolehaigus (Crohni tõbi või haavandiline koliit) ja sirprakuline aneemia.
Vanuse tõus	Eriti üle 35 aasta.

- Puudub üksmeel varikoossete veenide ja pindmise tromboflebiidi võimaliku rolli kohta venoosse tromboosi tekkimisel või progresseerumisel.
- Arvestada tuleb trombemboolia tekkeriski suurenemist raseduse ajal ja eriti 6 nädala vältel pärast sünnitust (teavet raseduse ja imetamise kohta vt lõigust 4.6).

VTE sümptomid (süvaveenitromboos ja kopsuemboolia)

Sümptomite ilmnemisel tuleb soovitada naistele kohest arsti poole pöördumist ning tervishoiutöötajate teavitamist sellest, et ta kasutab KHK-d.

Süvaveenitromboosi sümptomid võivad olla:

- ühepoolne jala ja/või jalalaba paistetus või paistetus piki jalaveeni;
- valu või tundlikkus jalas, mis võib tunda anda ainult seistes või kõndides;
- haige jala kõrgem temperatuur, jalanaha punetus või värvimuutus.

Kopsuemboolia sümptomid võivad olla:

- äkki tekkinud ebaselge põhjusega õhupuudus või kiire hingamine;
- äkki tekkinud köha, millega võib kaasneda veriköha;
- terav valu rindkeres;
- tugev peapööritus või pearinglus;
- kiire või ebakorrapärane südamerütm.

Mõned nendest sümptomitest (nt õhupuudus, köha) on mittespetsiifilised ja neid võidakse ekslikult tõlgendada tavalisemate või vähemtõsiste haigustena (nt hingamisteede nakkused).

Veresoone sulgusele viitavad teised nähud võivad olla jäseme äkiline valu, paistetus ja kergelt sinine värvus.

Kui veresoone sulgus tekib silmas, võivad sümptomid varieeruda valutust hägustunud nägemisest kuni nägemiskaotuseni. Mõnikord võib nägemiskaotus tekkida peaaegu kohe.

Arteriaalse trombemboolia (ATE) risk

Epidemioloogilised uuringud on seostanud KHK-de kasutamist arteriaalse trombemboolia (müokardiinfarkt) või tserebrovaskulaarse haiguse (nt mööduv isheemiline atakk, insult) suurema tekkeriskiga. Arteriaalne trombemboolia võib lõppeda surmaga.

ATE riskifaktorid

Riskifaktoritega KHK-de kasutajatel suureneb arteriaalse trombemboolia tüsistuste või tserebrovaskulaarse haiguse risk veelgi (vt tabel). NuvaRing on vastunäidustatud, kui naisel on üks tõsine või mitu ATE riskifaktorit, mille tõttu on tal kõrge risk arteriaalse tromboosi tekkeks (vt lõik 4.3). Kui naisel on riskifaktoreid rohkem kui üks, võib riski suurenemine olla suurem, kui üksikute riskifaktorite summa. Sellisel juhul tuleb arvestada ATE koguriski naisele. Kui ravimi kasu/riski suhet peetakse negatiivseks, ei tohi KHK-d määrata (vt lõik 4.3).

Tabel. ATE riskifaktorid

Riskifaktor	Märkus
Vanuse tõus	Eriti üle 35 aasta.
Suitsetamine	Naistel tuleb soovitada mitte suitsetada, kui nad soovivad kasutada KHK-d. Üle 35-aastastel naistel, kes jätkavad suitsetamist, tuleb tungivalt soovitada kasutada mõnda teist rasestumisvastast meetodit.
Hüpertensioon	
Rasvumine (kehamassiindeks üle 30 kg/m ²)	KMI tõusuga suureneb risk märkimisväärselt. Eriti oluline naistel, kellel esineb ka teisi riskifaktoreid.
Esinemine perekonnas (arteriaalne trombemboolia õdedel/vendadel või vanematel, eriti just suhteliselt noores eas, nt enne 50. eluaastat)	Päriliku eelsoodumuse kahtluse korral tuleb enne mis tahes KHK määramise otsust saata naine eriarsti konsultatsioonile.
Migreen	Migreeni esinemissageduse või raskusastme suurenemine (mis võib olla tserebrovaskulaarse häire varajaseks sümptomiks) KHK kasutamise ajal võib olla ravimi kasutamise kohese katkestamise põhjuseks.
Teised vaskulaarsete häiretega seotud haigusseisundid	Suhkurtõbi, hüperhomotsüsteineemia, südameklapi kahjustus ja kodade virvendus, düslipoproteineemia ja süsteemne erütematoosluupus.

ATE sümptomid

Sümptomite ilmnemisel tuleb naistele soovitada kohest arsti poole pöördumist ning tervishoiutöötajate teavitamist sellest, et ta kasutab KHK-d.

Tserebrovaskulaarse haiguse sümptomid võivad olla:

- äkki tekkinud tuimus või nõrkus näos, käsivarres või jalas, eriti ühel kehapoolel;
- äkki tekkinud kõndimise raskus, pearinglus, tasakaalu- või koordineerimisvõimehäired;
- äkki tekkinud segasusseisund, rääkimis- või mõistmisraskus;
- äkki tekkinud nägemishäire ühes või mõlemas silmas;
- äkki tekkinud, tugev või pikaajaline teadmata põhjusega peavalu;
- teadvusekaotus või minestamine krampidega või ilma.

Ajutised sümptomid viitavad mööduvale isheemilisele atakile (*transient ischaemic attack*, TIA).

Müokardiinfarkti sümptomid võivad olla:

- valu, ebamugavustunne, survetunne, raskustunne, pigistus- või täistunne rindkeres, käsivarres või rinnaku all;
 - ebamugavustunne, mis kiirgub selga, lõuga, kõripiirkonda, käsivarde, kõhtu;
 - täiskõhutunne, seedehäired või lämbumistunne;
 - higistamine, iiveldus, oksendamine või pearinglus;
 - äärmine nõrkus, ärevus või õhupuudus;
 - kiire või ebakorrapärane südamerütm.
- ATE või VTE diagnoosimisel või nende kahtlusel tuleb KHK kasutamine lõpetada. Kasutada tuleb sobivat kontratseptsiooni meetodit, sest antikoagulantravil (kumariinid) on teratogeenne toime.

2. Tuumorid

- Epidemioloogilised uuringud on näidanud, et pikaajaline suukaudsete kontratseptiivide pikaajaline kasutamine on emakakaelavähi riskifaktoriks neil naistel, kel kaasneb inimese papilloomiviiruse (HPV) infektsioon. Siiski ei ole senini selge, mil määral võib seda leidu omistada segavatele faktoritele (nt erinevus seksuaalpartnerite arvus või barjäärimeetodi kasutamine). NuvaRing'i kasutajate kohta puuduvad emakakaela vähi riski puudutavad epidemioloogilised andmed (vt „Meditisiiniline läbivaatus/nõustamine“).
- 54 epidemioloogilise uuringu metaanalüüsis täheldati, et COC-isid (kombineeritud suukaudseid kontratseptiive) kasutataval naistel esineb veidi suurem rinnanäärmevähi diagnoosimise suhteline risk (RR = 1,24). See suurenenud risk kaob järk-järgult 10 aasta jooksul pärast COC-de kasutamise lõppu. Kuna rinnanäärmevähi esineb alla 40 aasta vanustel naistel harva, siis rinnanäärmevähi diagnooside arvukus nende naiste hulgas, kes antud hetkel kasutavad või on hiljuti kasutanud COC-sid, on väike, võrreldes rinnanäärmevähi üldise ohuga. COC-isid kasutataval naistel diagnoositud rinnanäärmevähk ei ole tavaliselt kliiniliselt nii kaugele arenenud kui COC-isid mitte kunagi kasutanud naistel. Täheldatud riski suurenemise mudel võib olla tingitud rinnanäärmevähi varasemast diagnoosimisest COC-ide kasutajatel, COC-ide bioloogilistest toimetest või mõlema kombinatsioonist.
- COC-ide kasutajatel on harvadel juhtudel registreeritud healoomulisi maksatumoreid ja veelgi harvem pahaloolumulisi maksatumoreid. Üksikujuhtudel on need tuumorid põhjustanud eluohtlikke intraabdominaalseid verejookse. Seega tuleb tugevate ülakõhuvalude, maksa suurenemise või intraabdominaalse verejooksu sümptomite ilmnemisel NuvaRing'i kasutataval naistel diferentsiaaldiagnostiliselt arvestada maksatumori võimalust.

3. Muud seisundid

- Naistel, kellel esineb hüpertriglütserideemia või see on perekonnaanamneesis, võib hormonaalsete kontratseptiivide kasutamine suurendada pankreatiidi riski.
- Ehkki hormonaalsete kontratseptiivide kasutamisel on paljudel naistel tuvastatud vererõhu vähest tõusu, esineb kliinilise tähtsusega vererõhu tõusu harva. Kindlat seost hormonaalsete kontratseptiivide kasutamise ja kliinilise hüpertensiooni vahel ei ole tõestatud. Ometi, kui NuvaRing'i kasutamise ajal peaks tekkima püsiv, kliiniliselt oluline hüpertensioon, siis ettevaatuse mõttes peaks arst soovutama patsiendil hormoonrõnga kasutamine lõpetada ning alustama antihüpertensiivset ravi. Kui raviga on saavutatud vererõhu normaalsed väärtused, võib NuvaRing'i kasutamist vajadusel jätkata.
- Nii raseduse kui hormonaalsete kontratseptiivide kasutamise puhul on täheldatud järgmiste seisundite tekkimist või halvenemist, kuid tõendid nende seosest hormonaalsete kontratseptiivide kasutamisega on ebaveenvad: kolestaasiga seotud ikterus ja/või sügelus; sapikivide moodustumine; porfüüria; süsteemne erütematoosne luupus; hemolüütilis-ureemiline sündroom; Sydenhami korea; rasedusherpes; otoskleroosist tingitud kuulmiskadu, (pärilik) angioödeem.
- Ägedad ja kroonilised maksafunktsiooni häired võivad teha hädavajalikuks NuvaRing'i kasutamise lõpetamise kuni maksafunktsiooni näitajate normaliseerumiseni. Esmakordselt

- raseduse või eelmise suguhormoonide kasutamise ajal tekkinud kolestaatilise ikteruse ja/või kolestaasiga seotud sügeluse taastumine nõuab vaginaalse rõnga kasutamise lõpetamist.
- Ehkki östrogeenid ja gestageenid võivad mõjutada perifeerset insuliinresistentsust ja glükoositolerantsust, puuduvad tõendid, mis osutaksid raviskeemi muutmise vajadusele hormonaalset kontratseptiooni kasutataval diabeetikutel. Sellegipoolest tuleb diabeediga naise NuvaRing'i kasutamise ajal, eriti esimestel kuudel, hoolikalt jälgida.
 - Seoses hormonaalsete kontratseptiivide kasutamisega on registreeritud Crohni tõve ja haavandilise koliidi süvenemist.
 - Vahel võib esineda kloasme, eriti neil naistel, kellel on anamneesis raseduskloasmid. Naised, kellel esineb kalduvus kloasmeidele, peavad NuvaRing'i kasutamise ajal vältima päikese käes olemist ja ultraviolettkiirgust.
 - Kui naisel esineb üks järgmistest seisunditest, võib tal ebaõnnestuda NuvaRing'i õige paigaldamine või võib tal tõenäoliselt rõngas välja tulla: emakakaela prolaps, tsüstotseele ja/või rektotseele, raske või krooniline kõhukinnisus. Väga harva on teatatud, et NuvaRing on kogemata viidud ureetrasse ja võis ulatuda põide. Seega tuleb tsüstiidi sümptomite korral diferentsiaaldiagnoosi püstitamisel arvestada NuvaRing'i ebaõige paigutamise võimalusega.
 - NuvaRing'i kasutamise ajal võib vahel tekkida vaginiit. Miski ei osuta sellele, et vaginiidi ravi võiks NuvaRing'i efektiivsust mõjutada või NuvaRing'i kasutamine võiks mõjutada vaginiidi ravi (vt lõik 4.5).
 - Väga harva on teatatud rõnga kinni jäämisest tupe koesse, mistõttu on vajatud meditsiinitöötaja abi rõnga eemaldamisel.

MEDITSIINILINE LÄBIVAATUS/KONSULTATSIOON

Enne NuvaRing'i alustamist või taasalustamist tuleb naiselt võtta täielik meditsiiniline anamnees (sh perekonna anamnees) ja välistada rasedus. Tuleb mõõta vererõhku ja teostada füüsiline läbivaatus, lähtudes vastunäidustustest (vt lõik 4.3) ja hoiatustest (vt lõik 4.4). Oluline on juhtida naise tähelepanu venoosse ja arteriaalse tromboosiga seotud teabele, sh NuvaRing'i riskile võrreldes teiste KHK-dega, VTE ja ATE sümptomitele, teadaolevatele riskifaktoritele ja sellele, mida teha tromboosi kahtluse korral.

Naisele tuleb rõhutada ravimi pakendi infolehe tähelepaneliku lugemise vajadust ja seal antud soovitude järgimist. Uuringute sagedus ja olemus peavad põhinema kehtival ravijuhisel ning neid tuleb kohandada igale naisele eraldi.

Naistele tuleb selgitada, et hormonaalsed rasestumisvastased vahendid ei kaitse HIV-nakkuse (AIDS) ega teiste sugulisel teel levivate haiguste eest.

EFEKTIIVSUSE VÄHENEMINE

NuvaRing'i efektiivsus võib väheneda raviskeemist kõrvalekaldumise (vt lõik 4.2) või samaaegselt teiste ravimite kasutamise korral (vt lõik 4.5).

TSÜKLIT REGULEERIVA TOIME VÄHENEMINE

NuvaRing'i kasutamise ajal võib tekkida ebaregulaarne vereeritus (määrimine või vaheveritsus). Kui ebaregulaarsed veritsused tekivad pärast eelnevalt regulaarseid tsükleid, kusjuures NuvaRing'i on kasutatud vastavalt soovitatud režiimile, tuleb arvestada mittehormonaalsete põhjuste võimalusega, ning raseduse ja pahaloomuliste protsesside väljalülitamiseks on näidustatud vastavad diagnostilised meetmed. Nende hulka võib kuuluda abrasioon.

Mõnel naisel ei teki rõngavaba intervalli ajal menstruatsioonitaolist vereeritust. Kui NuvaRing'i on kasutatud vastavalt lõigus 4.2 esitatud juhendile, on rasedus ebatõenäoline. Siiski kui NuvaRing'i ei ole enne esimest ärajäänud vaheveritsust kasutatud nende juhendite kohaselt või kui vahele on jäänud kaks vaheveritsust, tuleb enne NuvaRing'i kasutamise jätkamist välistada rasedus.

ETÜNÜÜLÖSTRADIOOLI JA ETONOGESTREELI MÕJU MEESTELE

Peenise kaudu imendunud etinüülöstradiooli ja etonogestreeli hulka ja võimalikku farmakoloogilist toimet meessoost seksuaalpartneril ei ole uuritud.

PURUNENUD RÕNGAD

Väga harvadel juhtudel on teatatud NuvaRing'i purunemisest kasutamise ajal (vt lõik 4.5). Naisel soovitatakse purunenud rõngas eemaldada, paigaldada uus rõngas nii kiiresti kui võimalik ning kasutada lisaks barjäärimeetodit (nt kondoom) järgmise 7 päeva jooksul. Tuleb arvestada rasestumise võimalusega ning naine peaks ühendust võtma oma arstiga.

VÄLJUMINE

On teatatud juhtumitest, kus NuvaRing on välja tulnud, nt kui rõngas pole korralikult paigaldatud, tampooni eemaldamisel, seksuaalvahekorra ajal või raske või kroonilise kõhukinnisuse korral. NuvaRing'i pikemaajalise tupest väljasoleku tagajärjeks võib olla kontratseptsiooni ebaõnnestumine ja/või vaheveritsus. Seega tuleb NuvaRing'i efektiivsuse tagamiseks soovitada naisel regulaarselt kontrollida rõnga paigalolekut.

Kui NuvaRing on juhuslikult väljunud ja olnud tupest väljas **vähem kui 3 tundi**, siis kontratseptiivne toime ei vähene. Naine peaks rõngast loputama külma või leige (mitte kuuma) veega ning paigaldama rõnga tagasi nii kiiresti kui võimalik, kuid hiljemalt 3 tunni jooksul.

Kui NuvaRing on olnud tupest väljas, või esineb kahtlus, et on olnud tupest väljas, **rohkem kui 3 tundi**, võib rasestumisvastane toime olla vähenenud. Sel juhul peaks järgima lõigus 4.2 „Mida teha, kui rõngas on olnud ajutiselt tupest väljas“ antud soovitusi.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

KOOSTOIMED TEISTE RAVIMITEGA

Hormonaalsete kontratseptiivide ja teiste ravimite koostoimed võivad põhjustada vaheveritsust ja/või kontratseptsiooni ebaõnnestumist. Kirjanduses on nimetatud järgmisi koostoimeid.

Maksametabolism: Koostoimeid võib esineda mikrosomaalseid ensüüme indutseerivate ravimitega, mille tagajärjeks võib olla suguhormoonide kliirensi suurenemine (nt fenütoiin, fenobarbitaal, primidoon, karbamasepiin, rifampitsiin ning võib-olla ka okskarbasepiin, topiramaat, felbamaat, ritonaviir, griseofulviin ja naistepuna sisaldavad preparaadid).

Neid ravimeid kasutavad naised peavad ajutiselt lisaks NuvaRing'ile rakendama barjäärimeetodit või valima mõne teise kontratseptsioonimeetodi. Barjäärimeetodit tuleb rakendada ravi ajal mikrosomaalseid ensüüme indutseerivate ravimitega ning 28 päeva pärast ravi lõppu.

Kui kaasneva ravimi kasutamine kestab kauem kui 3-nädalane vaginaalse rõnga tsükkel, tuleb järgmine rõngas paigaldada kohe, ilma tavalise rõngavaba intervallita.

Kontratseptsiooni ebaõnnestumisest on teatatud ka antibiootikumide, nagu penitsilliinid ja tetratsükliinid, kasutamisel. Selle toime mehhanism ei ole selge. Farmakokineetilise koostoime uuringus ei mõjutanud amoksitsilliini (875 mg 2 korda päevas) või doksütsükliini (200 mg esimesel päeval, 100 mg päevas järgnevatel päevadel) suukaudne manustamine 10 päeva jooksul NuvaRing'i kasutamise ajal märkimisväärselt etonogestreeli ja etinüülöstradiooli farmakokineetikat. Naised, keda ravitakse antibiootikumidega (välja arvatud amoksitsilliini ja doksütsükliiniga), peaksid kasutama barjäärimeetodit veel kuni 7 päeva pärast ravi lõpetamist. Kui kaasneva ravimi manustamine kestab üle 3-nädalase rõngatsükli, tuleb uus rõngas paigaldada kohe, ilma tavalise rõngavaba intervallita.

Farmakokineetilistele andmetele tuginedes ei ole tõenäoline, et vaginaalselt manustatavad seentevastased ravimid ja spermiitsiidid võiksid kahjustada NuvaRing'i kontratseptiivset efektiivsust ja ohutust. Seentevastaste vaginaalsuposiitide samaaegsel kasutamisel võib rõnga katkemise risk olla pisut suurem (vt lõik 4.4 „Purunenud rõngad“).

Hormonaalsed kontratseptiivid võivad häirida teiste ravimite metabolismi. Vastavalt sellele võivad plasma- ja koekontsentratsioonid kas suurened (nt tsüklosporiin) või väheneda (nt lamotrigiin).

Võimalike koostoimete väljaselgitamiseks tuleb lugeda samaaegselt määratavate ravimite ravimi omaduste kokkuvõtet.

LABORATOORSED ANALÜÜSID

Kontratseptiivsete steroidide kasutamine võib mõjustada teatavate laboratoorsete testide tulemusi, sh maksa-, kilpnäärme-, neerupealise- ja neerufunktsiooni biokeemilisi parameetreid, transportvalkude taset plasmas (nt kortikosteroidide siduv globuliin ja suguhormoone siduv globuliin), lipiidide/lipoproteiinide fraktsioone, süsivesikute metabolismi parameetreid ning verehüübivuse ja fibrinolüüsi parameetreid. Muutused jäävad tavaliselt laboratoorse normi piiresse.

KOOSTOIME TAMPOONIDEGA

Farmakokineetilised andmed näitavad, et tampoonide kasutamine ei mõjuta NuvaRing'ist vabanevate hormoonide süsteemset imendumist. Harvadel juhtudel võib NuvaRing tampooni eemaldamisel välja tulla (vt nõuannet „Mida teha, kui rõngas on olnud ajutiselt tupest väljas“).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilsus

NuvaRing on näidustatud raseduse vältimiseks. Kui naine soovib lõpetada NuvaRing'i kasutamise, sest ta soovib rasestuda, siis on tal soovitatav oodata kuni tal on olnud üks loomulik menstruatsioon enne püüdu rasestuda, sest see aitab tal välja arvutada lapse eeldatavat sünniaega.

Rasedus

NuvaRing'i kasutamine ei ole näidustatud raseduse ajal. Kui naine rasestub NuvaRing'i kasutamise ajal, tuleb vaginaalne rõngas eemaldada. Ulatuslikes epidemioloogilistes uuringutes ei ole ilmnunud sünnidefektide ohu suurenemist lastel, kelle emad on enne rasedust kasutanud COC-sid, ega teratogeenset toimet, kui COC-id on kogemata kasutatud raseduse varajases faasis.

Vähese arvu naistega läbiviidud kliiniline uuring näitas, et vaatamata intravaginaalsele manustamisele, on NuvaRing'i kasutamisel kontratseptiivsete steroidide emakasisene kontsentratsioon sarnane tasemele, mida on täheldatud COC-ide kasutajatel (vt lõik 5.2). Kliinilist kogemust seoses rasestumisega NuvaRing'i kasutamise ajal ei ole registreeritud.

Sünnitusjärgsel perioodil tuleb arvesse võtta suurenenud VTE riski, kui taas alustatakse NuvaRing'i kasutamist (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Imetamine

Östrogeenid võivad mõjutada piimaeritust, kuna nad võivad vähendada rinnapiima kogust ning muuta selle koostist. Seega ei tohiks üldjuhul NuvaRing'i kasutamist soovitada, enne kui laps on täielikult rinnapiimast võõrutatud. Väikesed kogused kontratseptiivseid hormone ja/või nende metaboliite võivad erituda rinnapiima, kuid puuduvad tõendid, et see võiks imiku tervist kahjustada.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

NuvaRing'il ei ole või on ebaoluline toime autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele, põhinedes farmakodünaamilisele profiilile.

4.8 Kõrvaltoimed

Kliinilistes uuringutes olid kõige sagedamini registreeritud NuvaRing'i kõrvaltoimeteks peavalu, vaginiit ja vaginaalne voolus, millest igapäev registreeriti 5...6%-l naistest.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

KHK-sid kasutavatel naistel on täheldatud suuremat riski arteriaalsete ja venoossete trombootiliste ja trombembooliliste seisundite, sh müokardiinfarkti, insuldi, mööduva isheemilise ataki, venoosse tromboosi ja kopsuemboolia tekkeks. Neid seisundeid on põhjalikumalt kirjeldatud lõigus 4.4.

KHK-sid kasutavatel naistel on raporteeritud ka teisi kõrvaltoimeid, mida on põhjalikumalt kirjeldatud lõigus 4.4.

Kliiniliste uuringute, vaatlusuuringute või turuletulekujärgse kasutamise käigus esinenud NuvaRing'i kõrvaltoimed on loetletud alltoodud tabelis. Loetletud on kõige sobivamad MedDRA terminid vastavate kõrvaltoimete kirjeldamiseks.

Kõik kõrvaltoimed on loetletud organsüsteemi klassi ja esinemissageduse järgi: sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Organsüsteemi klass	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Teadmata ¹
Infektsioonid ja infestatsioonid	Vaginaalne infektsioon	Tservitsiit, tsüstiit, kuseteede infektsioon		
Immuunsüsteemi häired				Ülitundlikkus
Ainevahetus- ja toitumishäired		Söögiisu tõus		
Psühhiaatrilised häired	Depressioon, libiido langus	Afektilabiilsus, meeleolu muutus, meeleolu kõikumine		
Närvisüsteemi häired	Peavalu, migreen	Pearinglus, hüpoesteesia		
Silma kahjustused		Nägemishäired		
Vaskulaarsed häired		Kuumahood	Venoosne trombemboolia Arteriaalne trombemboolia	
Seedetrakti häired	Kõhuvalu, iiveldus	Kõhupuhitus diarröa, oksendamine, kõhukinnisus		
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Akne	Alopeetsia, ekseem, kihelus, lööve		Kloasm Urtikaaria
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused		Seljavalu, lihaskrambid, jäsemevalu		
Neerude ja kuseteede häired		Düsuuria, kusepakitsus, pollakisuuria		

Organsüsteemi klass	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Teadmata ¹
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Rindade tundlikkus, naistel sügelus genitaalpiirkonnas, düsmenorröa, valu vaagnapiirkonnas, tupeeritis	Amenorröa, ebamugavustunne rindades, rindade suurenemine, tükk rinnanäärmes, emakakaela polüüp, veritsus seoses suguhühtega, düspareuunia, emakakaela väljapööre, rinnanäärme fibrotsüstoos, menorraagia, metrorraagia, ebamugavustunne vaagna piirkonnas, premenstruaalsündroom, emakaspasm, põletustunne tupes, lõhn tupest, tupevalu, vulvovaginaalne ebamugavustunne, vulvovaginaalne kuivus	Galaktorröa	Peenise häired
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		Väsimus, ärrituvus, halb enesetunne, turse, võõrkehatus		
Uuringud	Kehakaalu tõus	Vererõhu tõus		
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused	Ebamugavustunne vaginaalravivahendi tõttu, vaginaalravivahendi väljalangemine	Vaginaalravivahendi tüsistus, vaginaalravivahendi purunemine		

¹⁾ Spontaansel teatamisel põhinev kõrvaltoimete nimekiri.

Seoses KHK kasutamisega on teatatud hormoonsõltuvatest kasvajatest (näiteks maksakasvajad, rinnavähk). Lisateavet vt lõik 4.4.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Hormonaalsete kontratseptiivide üleannustamise korral tekkivate tõsiste kahjulike toimete kohta teated puuduvad. Võimalikeks sümptomiteks sellisel juhul on iiveldus, oksendamine ja noortel tütarlastel kerge vaginaalne veritsus. Antidoodid puuduvad ning järgnev ravi peab olema sümptomaatiline.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: teised günekoloogias kasutatavad ained, vaginaalsed kontratseptiivid, vaginaalravivahend etonogestreel + etüüülöstradiol, ATC-kood: G02BB01

Toimemehhanism

NuvaRing sisaldab etonogestreeli ja etüüülöstradioli. Etonogestreel on 19-nortestosteronist saadud gestageen, mis seondub kõrge afiinsusega sihtorganite progesteronireseptoritega. Etüüülöstradiol on östrogeen, mida kasutatakse laialdaselt kontratseptiivsetes preparaatides. NuvaRing'i kontratseptiivne toime põhineb erinevatel mehhanismidel, millest tähtsaim on ovulatsiooni pärssimine.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Kliinilised uuringud viidi ülemaailmselt (Ameerika Ühendriigid, Euroopa Liit ja Brasiilia) läbi 18...40-aastaste naistega. Ilmnenud kontratseptiivide efektiivsus on ligikaudu võrdväärne suukaudsete kombineeritud kontratseptiividega. Järgnevas tabelis on toodud NuvaRing'i kliinilistes uuringutes leitud Pearl'i indeks (raseduste arv 100 kasutanud naise kohta aastas).

Analüüsimeetod	Pearl'i indeks	Usaldusintervall (CI) 95%	Tsüklite arv
ITT (kasutajad + meetodi ebaõnnestumised)	0,96	0,64...1,39	37 977
PP (meetodi ebaõnnestumised)	0,64	0,35...1,07	28 723

Suurema annusega COC-ide (0,05 mg etüüülöstradioli) kasutamisega väheneb endomeetriumi- ja munasarjavähi risk. Seni on veel selgusetu, kas see kehtib ka väiksema annusega kontratseptiivide korral (nt NuvaRing).

VERITSUSTE MUDEL

Ulatuslik võrdlevuuring, milles kasutati suukaudset kontratseptiivi 150/30 mikrogrammi levonorgestreel/etüüülöstradioli (n = 512 vs. n = 518) ja kus hinnati vaginaalveritsuste parameetreid 13 tsükli jooksul, näitas seoses NuvaRing'iga madalat vaheveritsuste või –määrimiste esinemissagedust (2,0...6,4%). Lisaks esines vaginaalveritsus enamusel uuritavatel (58,8...72,8%) üksnes röntgavabal perioodil.

TOIME LUU MINERAALSELE TIHEDUSELE

NuvaRing'i toimet (n = 76) luu mineraalsele tihedusele uuriti võrdluses mittehormonaalsete emakasiseste vahenditega (n = 31) naistel 2-aastase perioodi vältel. Kahjulikku toimet luumassile ei täheldatud.

Lapsed

NuvaRing'i ohutust ja efektiivsust alla 18-aastastel noorukitel ei ole uuritud.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Etonogestreel

Imendumine

NuvaRing'ist vabanev etonogestreel imendub kiiresti läbi tupe limaskestast. Etonogestreeli maksimaalne kontsentratsioon seerumis, mis on ligikaudu 1700 pg/ml, saabub ligikaudu 1 nädal pärast paigaldamist. Seerumi kontsentratsiooni osas esineb väikeseid kõikumisi ning kontsentratsioon väheneb aeglaselt, olles ligikaudu 1600 pg/ml pärast kasutamise 1. nädalat, 1500 pg/ml pärast kasutamise 2. nädalat ja 1400 pg/ml pärast kasutamise 3. nädalat. Absoluutne biosaadavus on ligikaudu 100%, mis on kõrgem kui pärast suukaudset manustamist. Vähesel arvul naistel, kes kasutasid NuvaRing'i või suukaudset kontratseptiivi, mis sisaldas 0,150 mg desogestreeli ja 0,020 mg etüüülöstradioli, mõõdeti tservikaalset ja intrauteriinset etonogestreeli taset. Tuvastatud tase oli võrreldav.

Jaotumine

Etonogestreel seondub seerumi albumiiniga ja suguhormoone siduva globuliiniga (SHBG). Etonogestreeli jaotusruumala on 2,3 l/kg.

Biotransformatsioon

Etonogestreel metaboliseerub steroidide teadaolevaid metabolismiteid pidi. Seerumi kliirens on ligikaudu 3,5 l/h. Samaaegselt manustatud etüüülöstradioliga ei ole tuvastatud mingit otsest koostoimet.

Eritumine

Etonogestreeli tase seerumis väheneb kahefaasiliselt. Eliminatsiooni lõppfaasi poolväärtusaeg on ligikaudu 29 tundi. Etonogestreel ja tema metaboliidid erituvad uriini ja sapiga suhtes 1,7 : 1. Metaboliitide eritumise poolväärtusaeg on ligikaudu 6 päeva.

Etüüülöstradiool

Imendumine

NuvaRing'ist vabanev etüüülöstradiool imendub kiiresti läbi tupe limaskestast. Maksimaalne kontsentratsioon seerumis, ligikaudu 35 pg/ml, saabub 3 päeva pärast rõnga paigaldamist ning langeb tasemele 19 pg/ml pärast kasutamise 1. nädalat, 18 pg/ml pärast kasutamise 2. nädalat ja 18 pg/ml pärast kasutamise 3. nädalat. Igakuine süsteemne etüüülöstradioli kontsentratsioonikõvera alune pindala ($AUC_{0-\infty}$) NuvaRing'i puhul on 10,9 ng.h/ml. Absoluutne biosaadavus on ligikaudu 56%, mis on võrreldav etüüülöstradioli suukaudse manustamisega. Vähesel arvul naistel, kes kasutasid NuvaRing'i või suukaudset kontratseptiivi, mis sisaldas 0,150 mg desogestreeli ja 0,020 mg etüüülöstradioli, mõõdeti tservikaalset ja intrauteriinset etonogestreeli taset. Tuvastatud tase oli võrreldav.

Jaotumine

Etüüülöstradiool seondub suures ulatuses, kuid mittespetsiifiliselt seerumi albumiiniga. Jaotusruumala on ligikaudu 15 l/kg.

Biotransformatsioon

Etüüülöstradiool metaboliseerub peamiselt aromaatses hüdrosüleerumise teel, kuid moodustub hulk erinevaid hüdrosüleeritud ja metüleeritud metaboliite. Need esinevad vabade metaboliitidena ning sulfaat- ja glükuroniidkonjugaatidena. Kliirens on ligikaudu 35 l/h.

Eritumine

Etüüülöstradioli tase seerumis väheneb kahefaasiliselt. Eliminatsiooni lõppfaasi poolväärtusajaks on suured individuaalsed erinevused. Keskmine poolväärtusaeg on ligikaudu 34 tundi. Etüüülöstradioli muutumatul kujul ei eritu; etüüülöstradioli metaboliidid erituvad uriini ja sapiga vahekorras 1,3 : 1. Metaboliitide eritumise poolväärtusaeg on ligikaudu 1,5 päeva.

Patsientide erirühmad

Lapsed

NuvaRing'i farmakokineetikat tervetel alla 18-aastastel naissoost noorukitel, kellel on olnud esimene menstruatsioon, ei ole uuritud.

Mõju neerukahjustusele

Uuringuid ei tehtud hindamaks neeruhaiguse mõju NuvaRing'i farmakokineetikale.

Mõju maksakahjustusele

Uuringuid ei tehtud hindamaks maksahaiguse mõju NuvaRing'i farmakokineetikale, kuid steroidsete hormoonide metabolism võib kahjustunud maksatalitlusega naistel olla puudulik.

Etnilised rühmad

Spetsiaalseid uuringuid ei tehtud hindamaks farmakokineetikat etnilistel rühmadel.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse, kartsinogeensuse ja reproduktsioonitoksilisuse tavauuringutel põhinevad prekliinilised andmed etüüülöstradioli ja etonogestreeli kohta ei näita mingit erilist kahju inimesele peale seni teadaolevate ohtude.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Etüleenviniülatsetaat-kopolümeer, 28% vinüülatsetaat;
etüleenviniülatsetaat-kopolümeer, 9% vinüülatsetaat;
magneesiumstearaat.

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

40 kuud.

6.4 Säilitamise eritingimused

Enne pakendi apteegist väljastamist:

3 aastat, hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Pakendi väljastamisel:

Pakendi apteegist väljastaja kirjutab väljastamise kuupäeva pakendile. Rõngas tuleb paigaldada mitte hiljem kui 4 kuu jooksul alates apteegist väljastamise kuupäevast ning tingimata enne kõlblikkusaja lõppu, vastavalt sellele, kumb neist saabub varem.

Pärast pakendi apteegist väljastamist:

4 kuud, hoida temperatuuril kuni 30 °C.

Hoida originaalpakendis, valguse ja niiskuse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Kotikeses paikneb üks NuvaRing'i rõngas. Kotike on valmistatud alumiiniumfooliumist, mille seesmine kiht on madaltihedusega polüetüleenist ja väliskiht polüetüleenitfalaadist (PET). Kotike on uuesti suletav ja veekindel. Kotike koos infolehega on pakitud trükisega kaetud pappkarpi. Iga karp sisaldab 1 või 3 vaginaalset rõngast.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Vt lõik 4.2. Pakendi apteegist väljastaja peab pakendile märkima pakendi väljastamise kuupäeva. Kui pakendis on 3 rõngast, on soovitatav kuupäev märkida nii välispakendile kui ka kotikesele. NuvaRing tuleb paigaldada mitte hiljem kui 4 kuu jooksul alates apteegist väljastamise kuupäevast, kuid tingimata enne kõlblikkusaja lõppu, vastavalt sellele, kumb neist saabub varem. Pärast eemaldamist tuleb NuvaRing panna jälle taassuletavasse kotikesse ning hävitada koos tavalise olmeprügiga sellisel viisil, mis väldiks sattumist teiste inimeste kätte. NuvaRing'i ei tohi tualetist alla lasta. Kasutamata (aegunud) rõngad tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER

428403

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 24.08.2007

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 25.05.2012

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud juunis 2014