

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Vagiprev sisältää 11,0 mg etonogestreelia ja 3,474 mg etinyyliestradiolia. Emätinrenkaasta vapautuu keskimäärin 0,120 mg etonogestreelia ja 0,015 mg etinyyliestradiolia vuorokaudessa 3 viikon ajan. Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Depotlääkevalmiste, emättimeen

Vagiprev on joustava, läpinäkyvä, väritön tai lähes väritön rengas, jonka ulkohalkaisija on 54 mm ja poikittaisläpimitta 4 mm.

### 4. KLIINiset TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Raskauden ehkäisy.

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

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

#### 4.2 Annostus ja antotapa

##### Annostus

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

##### *Pediatriset potilaat*

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

##### Antotapa

#### MITEN VAGIPREV-VALMISTETTA KÄYTETÄÄN

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

Kun Vagiprev on asetettu paikalleen (ks. ”Käytön aloittaminen”), se jätetään emättimeen yhtäjaksoisesti kolmeksi viikoksi. Naisia on neuvottava tarkistamaan säännöllisesti

Vagiprev-valmisteiden paikallaan olo emättimessä (esim. ennen yhdyntää ja sen jälkeen). Jos Vagiprev epähuuomiosta poistuu emättimestä, naisen pitää seurata kohdassa 4.2 ”Jos rengas on väliaikaisesti poissa emättimestä” annettuja ohjeita (lisätietoa myös kohdassa 4.4 ”Ekspulsio”). Vagiprev on poistettava 3 viikon käytön jälkeen samana viikonpäivänä kuin se asetettiin. Viikon tauon jälkeen asetetaan uusi rengas (esim. jos Vagiprev on asetettu paikalleen keskiviikkona noin klo 22.00, se poistetaan 3 viikon kuluttua keskiviikkona noin klo 22.00. Uusi rengas asetetaan seuraavana keskiviikkona). Vagiprev poistetaan koukistamalla etusormi renkaan reunan alle tai tarttumalla reunaan etu- ja keskisormella ja vetämällä rengas ulos (ks. kuva 5). Käytetty rengas pannaan pussiinsa (ei saa jättää lasten eikä kotieläinten ulottuville) ja hävitetään kohdassa 6.6 kuvatulla tavalla. Tyhjennysvuoto alkaa yleensä 2–3 päivän kuluttua Vagiprev-renkaan poistamisesta ja saattaa jatkua vielä, kun on aika asettaa uusi rengas.

#### Käyttö muiden emättimeen asetettävien ehkäisyvalmisteiden kanssa

Vagiprev voi vaikeuttaa tiettyjen muiden emättimeen asetettävien ehkäisyvalmisteiden oikeaa paikoilleenasettamista, esim. emättimeen tai kohdunkaulaan asetettavat ehkäisykupit tai naisten kondomi. Näitä ehkäisyvälineitä ei tulisi käyttää Vagiprev-valmisteiden lisäksi.

Kuva 1

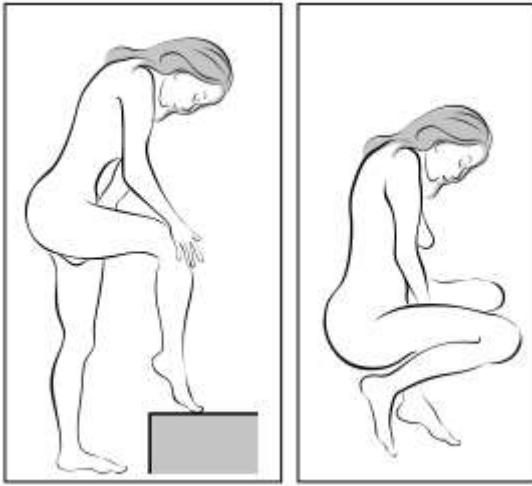


Ota Vagiprev pussista.

Kuva 2



Purista rengas kokoon.



Asetu renkaan asettamisen kannalta mukavaan asentoon.



Kuva 4A



Kuva 4B



Kuva 4C

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



Kuva 5:

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

## KÄYTÖN ALOITTAMINEN

*Ei edeltävää hormonaalista ehkäisyä edellisen kierron aikana:*

Vagiprev pitää asettaa paikalleen naisen luonnollisen kuukautiskierron 1. päivänä (eli ensimmäisenä vuotopäivänä). Vagiprev-valmisteen voi asettaa kierron 2.–5. päivänä, mutta tällöin ensimmäisen kierron 7 ensimmäisen käyttöpäivän ajaksi suositellaan lisäksi jonkin estemenetelmän käyttöä.

*Vaihto hormonaalisesta yhdistelmäehkäisyvalmisteesta Vagiprev-valmisteeseen:*

Vagiprev pitää asettaa viimeistään aiemman hormonaalisen yhdistelmäehkäisyvalmisteen tavanomaisen tablettitauon, laastaritauon tai lumetablettijakson päättymistä seuraavana päivänä. Mikäli aiempaa menetelmää on käytetty johdonmukaisesti ja oikein ja on kohtuullisen varmaa, että nainen ei ole raskaana, voi aiemmasta hormonaalisesta yhdistelmäehkäisyvalmisteesta siirtyä Vagiprev-valmisteeseen myös syklin minä tahansa muuna päivänä. Aiemman menetelmän hormoniton ajanjakso ei saa koskaan ylittää sen suositeltua pituutta.

*Vaihto pelkkää progestiinia sisältävästä ehkäisyvalmisteesta (minipilleristä, implantaatista tai injektioista) tai progestiinia vapauttavasta kohdunsisäisestä ehkäisimestä (IUS, intrauterine system) Vagiprev-valmisteeseen:*

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

*Ensimmäisellä raskauskolmanneksella tapahtuneen raskauden keskeytymisen jälkeen:*

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

*Synnytyksen tai toisella raskauskolmanneksella tapahtuneen raskauden keskeytymisen jälkeen:*

Käyttö imetyksen aikana, katso kohta 4.6.

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

## KÄYTTÖOHJEISTA POIKKEAMINEN

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

- **Jos tauko renkaan vaihdon yhteydessä on ollut liian pitkä**  
Uusi rengas pitää asettaa heti muistettaessa. Lisäksi seuraavien 7 päivän ajan pitää käyttää jotain estemenetelmää, esim. kondomia. Jos nainen on ollut yhdynnässä tauon aikana, raskauden mahdollisuus on otettava huomioon. Raskauden mahdollisuus on sitä suurempi, mitä pitempi tauko renkaan käytössä on ollut.
- **Jos rengas on väliaikaisesti poissa emättimestä**  
Vagiprev-valmisteen annetaan olla paikallaan emättimessä yhtäjaksoisesti kolmen viikon ajan. Jos rengas epähuomiossa poistuu emättimestä, pitää se viileällä tai haalealla (ei kuumalla) vedellä huuhtelun jälkeen asettaa välittömästi uudelleen paikalleen.  
Jos Vagiprev on poissa emättimestä alle 3 tuntia, sen ehkäisyteho ei heikkene. Rengas pitää asettaa takaisin mahdollisimman pian, viimeistään 3 tunnin sisällä.  
Jos Vagiprev on ollut tai sen epäillään olleen poissa emättimestä **yli 3 tuntia ensimmäisen tai toisen käyttöviikon aikana**, ehkäisyteho on voinut heikentyä. Rengas pitää asettaa takaisin heti muistettaessa ja jotain estemenetelmää, esim. kondomia, on käytettävä kunnes Vagiprev-valmistetta on käytetty yhtäjaksoisesti 7 päivää. Mitä kauemmin Vagiprev on ollut poissa emättimestä ja mitä lähempänä on Vagiprev-valmisteen käytössä pidettävä tauko, sitä suurempi on raskauden mahdollisuus.
- Jos Vagiprev on ollut tai sen epäillään olleen poissa emättimestä **yli 3 tuntia kolmannen käyttöviikon aikana**, ehkäisyteho on voinut heikentyä. Naisen on otettava ehkäisyrengas pois emättimestä ja valittava toinen seuraavista kahdesta vaihtoehdosta:
  - 1) Aseta uusi rengas välittömästi.  
Huomaa: Uuden renkaan asettaminen aloittaa seuraavan kolmen viikon käyttöjakson. Edellisen kierron tyhjennysvuoto voi jäädä tulematta. Kuitenkin läpäisyvuotoa tai tiputteluvuotoa voi esiintyä.
  - 2) Odota tyhjennysvuotoa ja aseta uusi rengas viimeistään 7 päivän (7 x 24 tuntia) kuluttua edellisen renkaan poistamisesta tai siitä, kun rengas tuli epähuomiossa ulos emättimestä.  
Huomaa: Tämä tulee valita ainoastaan, jos rengasta on käytetty yhtäjaksoisesti edellisten 7 päivän ajan.

Jos Vagiprev on ollut poissa emättimestä tuntemattoman ajan, on raskauden mahdollisuus otettava huomioon. Ennen uuden renkaan asettamista on tehtävä raskaustesti.

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

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

## KUINKA MUUTTAA KUUKAUTISTEN ALKAMISPÄIVÄÄ TAI SIIRTÄÄ KUUKAUTISIA

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

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

### 4.3 Vasta-aiheet

Yhdistelmäehkäisyvalmisteita ei pidä käyttää seuraavien tilojen yhteydessä. Jos jokin näistä tiloista ilmenee ensimmäistä kertaa Vagiprev-valmisteen käytön aikana, rengas on poistettava heti.

- Laskimotromboembolia (VTE) tai sen riski
  - laskimotromboembolia – tällä hetkellä esiintyvä VTE (potilas antikoagulanttilääkityksellä) tai anamneesissa VTE (esim. syvä laskimotromboosi [SLT] tai keuhkoembolia)
  - tiedossa oleva perinnöllinen tai hankittu laskimotromboembolia-alttius, kuten APC-resistenssi, (mukaan lukien faktori V Leiden), antitrombiini III:n puutos, C-proteiinin puutos, S-proteiinin puutos
  - suuri leikkaus ja siihen liittyvä pitkittynyt immobilisaatio (ks. kohta 4.4)
  - useiden riskitekijöiden aiheuttama suuri laskimotromboembolian riski (ks. kohta 4.4).
- Valtimotromboembolia (ATE) tai sen riski
  - valtimotromboembolia – tällä hetkellä esiintyvä tai aiemmin esiintynyt valtimotromboembolia (esim. sydäninfarkti) tai sitä ennakoiva tila (esim. *angina pectoris*)
  - aivoverisuonisairaus – tällä hetkellä esiintyvä tai aiemmin esiintynyt aivohalvaus tai sitä ennakoiva tila (esim. ohimenevä aivoverenkiertohäiriö, TIA)
  - tiedossa oleva perinnöllinen tai hankittu valtimotromboembolia-alttius, kuten hyperhomokysteinemiamia ja fosfolipidivasta-aineet (kardioliipiinivasta-aineet, lupusantikoagulantti)
  - anamneesissa migreeni, johon liittyy fokaalisia neurologisia oireita
  - monista riskitekijöistä (ks. kohta 4.4) tai yhden vakavan riskitekijän esiintymisestä johtuva suuri valtimotromboemboliariski. Näitä riskitekijöitä voivat olla:
    - diabetes, jossa esiintyy verisuonioireita
    - vaikea hypertensio
    - vaikea dyslipoproteinemia
- Haimatulehdus tai aikaisempi haimatulehdus, jos siihen liittyi vakava hypertriglyseridemia
- Vaikea maksasairaus, nykyinen tai aiemmin ilmennyt, niin kauan kuin maksa-arvot eivät ole palautuneet normaaleiksi
- Nykyinen tai aiemmin ilmennyt hyvän- tai pahanlaatuinen maksakasvain
- Todetut tai oletetut sukupuolielinten tai rintojen maligniteetit, joihin sukupuolihormonit vaikuttavat
- Vaginaverenvuoto, jonka syytä ei ole selvitetty
- Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai jollekin kohdassa 6.1 mainitulle Vagiprev-valmisteen apuaineelle.

Vagiprev-valmistetta ei saa käyttää samanaikaisesti sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, jotka sisältävät ombitasviiria/paritapreviiria/ritonaviiria ja dasabuviiria (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

#### VAROITUKSET

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

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

### 1. Verenkiertohäiriöt

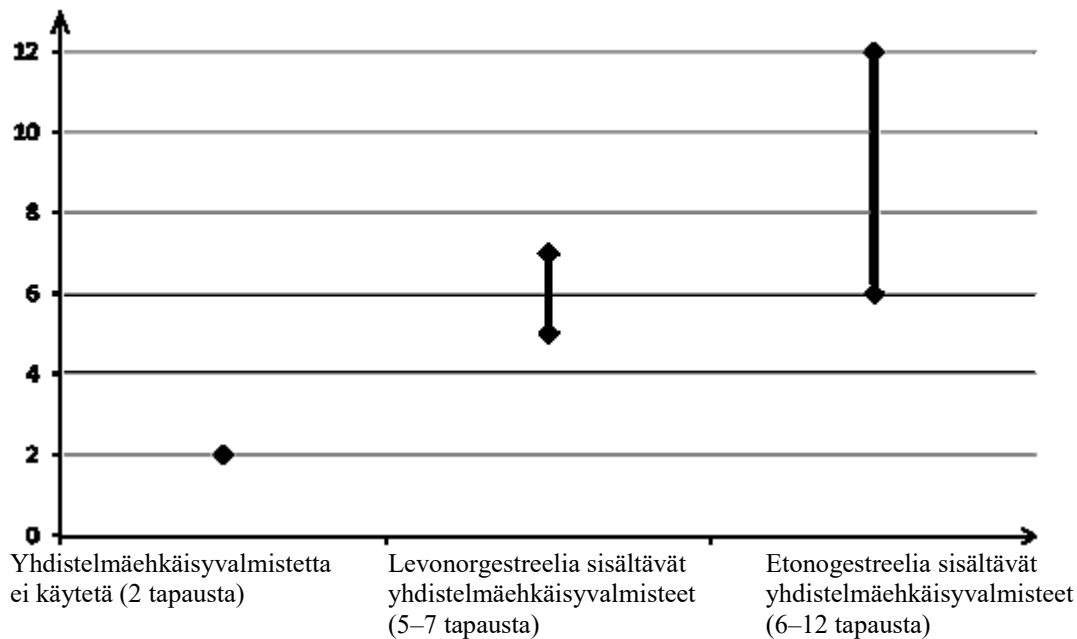
#### Laskimotromboemolian (VTE) riski

- Minkä tahansa yhdistelmäehkäisyvalmisteen käyttö lisää laskimotromboemolian (VTE) riskiä verrattuna siihen, että tällaista valmistetta ei käytetä lainkaan. **Levonorgestreelia, norgestimaattia tai noretisteronia sisältäviin valmisteisiin liittyy pienin VTE:n riski. Tämä riski voi olla jopa kaksinkertainen muilla valmisteilla, kuten esimerkiksi Vagiprev-valmisteella. Päätöksen muun kuin VTE:n riskiltään pienimmän valmisteen käyttämisestä saa tehdä vain sen jälkeen, kun ehkäisyä harkitsevan naisen kanssa on keskusteltu. Keskustelussa on varmistettava, että hän ymmärtää Vagiprev-valmisteen käyttöön liittyvän VTE:n riskin, miten hänen nykyiset riskitekijänsä vaikuttavat tähän riskiin ja että hänen VTE:n riskinsä on suurimmillaan ensimmäisen vuoden aikana, jona hän käyttää yhdistelmäehkäisyvalmistetta ensimmäistä kertaa elämässään. On myös jonkin verran näyttöä siitä, että riski suurenee, kun yhdistelmäehkäisyvalmisteen käyttö aloitetaan uudelleen vähintään 4 viikon tauon jälkeen.**
- Noin kahdelle naiselle 10 000:sta, jotka eivät käytä yhdistelmäehkäisyvalmistetta eivätkä ole raskaana, kehittyy VTE yhden vuoden aikana. Yksittäisellä naisella tämä riski voi kuitenkin olla suurempi riippuen hänen omista, taustalla vaikuttavista riskitekijöistä (ks. jäljempänä).
- Arviolta noin kuudelle<sup>1</sup> naiselle 10 000:sta, jotka käyttävät levonorgestreelia sisältävää pieniannoksista yhdistelmäehkäisyvalmistetta, kehittyy VTE vuoden aikana. Etonogestreelia/etinyyliestradiolia sisältävän renkaan käyttöön liittyvästä VTE:n riskistä on saatu ristiriitaisia tuloksia verrattuna levonorgestreelia sisältävien yhdistelmäehkäisyvalmisteiden käyttöön (suhteellisen riskin arviot vaihtelevat siitä, ettei kasvua ole (RR = 0,96) lähes 2-kertaiseen kasvuun (RR = 1,90)). Tämä vastaa noin 6–12 VTE-tapausta vuodessa jokaista 10 000 etonogestreelia/etinyyliestradiolia sisältävää rengasta käyttävää naista kohden.
- Molemmissa tapauksissa VTE-tapausten määrä vuotta kohti on pienempi kuin määrä, joka on odotettavissa naisilla raskauden aikana tai synnytyksen jälkeisenä aikana.
- VTE saattaa aiheuttaa kuoleman 1–2 %:ssa tapauksista.

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

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

### VTE-tapausten määrä



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

### Laskimotromboemolian riskitekijät

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

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

### Taulukko: Laskimotromboemolian riskitekijät

Riskitekijä	Kommentti
Ylipaino (painoindeksi yli 30 kg/m <sup>2</sup> )	Riski suurenee huomattavasti painoindeksin noustessa. Huomioitava erityisesti silloin, jos muita riskitekijöitä on myös olemassa.



Pitkittänyt immobilisaatio, suuri leikkaus, kaikki jalkojen tai lantion alueen leikkaukset, neurokirurgia tai merkittävä trauma  Huomioitavaa: väliaikainen immobilisaatio, mukaan lukien > 4 tunnin lentomatka, voi myös olla VTE:n riskitekijä, erityisesti naisilla, joilla on myös muita riskitekijöitä.	Näissä tilanteissa on suositeltavaa lopettaa laastarin/tabletin/renkaan käyttö (elektiivisen leikkauksen kohdalla vähintään neljä viikkoa etukäteen), eikä sitä pidä jatkaa ennen kuin käyttäjä on ollut kaksi viikkoa täysin liikuntakykyinen. Jotain muuta raskaudenehkäisymenetelmää on käytettävä ei-toivotun raskauden ehkäisemiseksi.  Antitromboottista hoitoa on harkittava, ellei Vagiprev-valmisteen käyttöä ole lopetettu etukäteen.
Positiivinen sukuanamneesi (tämänhetkinen tai aikaisempi VTE sisaruksella tai vanhemmalla, etenkin suhteellisen nuorella iällä, esim. alle 50-vuotiaana)	Jos perinnöllistä alttiutta epäillään, potilas on syytä ohjata erikoislääkärin tutkimuksiin ennen kuin minkään yhdistelmäehkäisyvalmisteen käytöstä päätetään.
Muut laskimotromboemboliaan liitetyt sairaudet	Syöpä, systeeminen <i>lupus erythematosus</i> , hemolyyttisüreeminen oireyhtymä, krooninen tulehduksellinen suolistosairaus (Crohnin tauti tai haavainen koliitti) ja sirppisoluanemia.
Ikääntyminen	Erityisesti yli 35 vuoden ikä.

- Suonikohjujen ja pinnallisen laskimontukkotulehduksen mahdollisesta yhteydestä laskimotromboosin alkamiseen tai etenemiseen ei ole yksimielisyyttä.
- Laskimotromboemboolian suurempi riski raskauden ja erityisesti synnytyksen jälkeisten noin 6 viikon aikana on otettava huomioon (ks. lisätiedot raskaudesta ja imetyksestä kohdasta 4.6).

### **Laskimotromboemboolian oireet (syvä laskimotromboosi ja keuhkoembolia)**

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

Syvän laskimotromboosin (SLT) oireita voivat olla:

- toisen jalan ja/tai jalkaterän turvotus tai turvotus jalan laskimon kohdalla
- jalan kipu tai arkuus, joka saattaa tuntua vain seistessä tai kävellessä
- jalan lisääntynyt lämmöntunne, jalan ihon värin muutos tai punoitus.

Keuhkoemboolian oireita voivat olla:

- äkillisesti alkanut, selittämätön hengenahdistus tai nopeutunut hengitys
- äkillinen yskä, johon saattaa liittyä veriysköksiä
- pistävä rintakipu
- vaikea pyöräytyys tai huimaus
- nopea tai epäsäännöllinen sydämen syke.

Jotkut näistä oireista (esim. hengenahdistus, yskä) ovat epäspesifisiä, ja ne voidaan tulkita virheellisesti yleisluontoisemmiksi tai vähemmän vaikeiksi tapahtumiksi (esim. hengitystieinfektioksi).

Muita verisuonitukoksen merkkejä voivat olla mm.: äkillinen kipu, turvotus ja sinertävä värimuutos raajassa.

Jos tukos tulee silmään, oireena voi olla esim. kivuton näön hämärtyminen, joka voi edetä näön menetykseen. Joskus näön menetys voi tapahtua lähes välittömästi.

### **Valtimotromboembolian (ATE) riski**

Epidemiologisissa tutkimuksissa on osoitettu, että yhdistelmäehkäisyvalmisteiden käyttöön liittyy suurentunut valtimotromboembolian (sydäninfarkti) tai aivoverisuonitapahtuman (esim. aivojen ohimenevä verenkiertohäiriö (TIA), aivohalvaus) riski. Valtimotromboemboliset tapahtumat voivat johtaa kuolemaan.

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

Valtimotromboembolisten komplikaatioiden tai aivoverisuonitapahtuman riski yhdistelmäehkäisyvalmisteen käyttäjillä on korkeampi niillä naisilla, joilla on riskitekijöitä (ks. taulukko).

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

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

<b>Riskitekijä</b>	<b>Kommentti</b>
Ikääntyminen	Erityisesti yli 35 vuoden ikä.
Tupakointi	Yhdistelmäehkäisyvalmistetta käyttäviä naisia on neuvottava olemaan tupakoimatta. Yli 35-vuotiaita, tupakoimista jatkavia naisia on vakavasti kehotettava käyttämään jotakin muuta ehkäisymenetelmää.
Korkea verenpaine	
Ylipaino (painoindeksi yli 30 kg/m <sup>2</sup> )	Riski suurenee huomattavasti painoindeksin noustessa. Erityisen tärkeää naisilla, joilla on muitakin riskitekijöitä.
Positiivinen sukuanamneesi (tämänhetkinen tai aikaisempi valtimotromboembolia sisaruksella tai vanhemmalla, etenkin suhteellisen nuorella iällä, esim. alle 50-vuotiaana).	Jos perinnöllistä alttiutta epäillään, potilas on syytä ohjata erikoislääkärin tutkimuksiin, ennen kuin minkään yhdistelmäehkäisyvalmisteen käytöstä päätetään.
Migreeni	Migreenin esiintymistiheyden kasvu tai vaikeusasteen lisääntyminen (mikä saattaa olla aivoverisuonitapahtumaa ennakoiva oire) yhdistelmäehkäisyvalmisteen käytön aikana voi olla syy yhdistelmäehkäisyvalmisteen käytön välittömään keskeyttämiseen.
Muut verisuoniston haittatapahtumiin liitetyt sairaudet	Diabetes, hyperhomokysteinemia, sydämen läppävika ja eteisvärinä, dyslipoproteinemiat ja systeeminen <i>lupus erythematosus</i> (SLE).

### **Valtimotromboembolian (ATE) oireet**

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

Aivoverisuonitapahtuman oireita voivat olla:

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

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

Sydäninfarktin oireita voivat olla:

- kipu, epämiellyttävä tunne, paineen tunne, painon tunne, puristuksen tai täysinäisyyden tunne rinnassa, käsivarressa tai rintalastan takana
  - selkään, leukaan, kurkkuun, käsivarteen ja/tai vatsaan säteilevä epämiellyttävä tunne
  - täyteläisyyden, ruoansulatushäiriöiden tai tukehtumisen tunne
  - hikoilu, pahoinvointi, oksentelu tai huimaus
  - erittäin voimakas heikkouden tunne, ahdistuneisuus tai hengenahdistus
  - nopea tai epäsäännöllinen sydämen syke.
- Epäiltäessä laskimo- tai valtimotromboemboliaa tai diagnoosin varmistuttua yhdistelmäehkäisyvalmisteiden käyttö on lopetettava. Antikoagulanttihoidon (kumariinit) teratogeenisuuden vuoksi on tällöin aloitettava asianmukaisen ehkäisy menetelmän käyttö.

## 2. Kasvaimet

- Epidemiologiset tutkimukset osoittavat, että pitkäaikainen oraalisten ehkäisyvalmisteiden käyttö on riskitekijä kohdunkaulasyövän kehittymiselle naisilla, joilla on ihmisen papilloomavirus (HPV). On kuitenkin epävarmaa, missä määrin tähän havaintoon vaikuttavat sekoittavat tekijät (esim. eroavuudet sukupuolikumppanien lukumäärässä ja estemenetelmien käytössä). Kohdunkaulasyövän riskistä Vagiprev-valmisteen käytön yhteydessä ei ole epidemiologisia tutkimuksia (ks. kohta ”Lääkärintarkastus”).
- Meta-analyysi 54 epidemiologisesta tutkimuksesta osoitti, että yhdistelmäehkäisytablettien tämänhetkisten käyttäjien suhteellinen rintasyöpäriski on hieman suurentunut (suhteellinen riskikerroin 1,24) ja että tämä riski häviää vähitellen 10 vuoden kuluessa yhdistelmäehkäisytablettien käytön loputtua. Koska rintasyöpä on harvinainen alle 40-vuotiailla naisilla, parhaillaan yhdistelmäehkäisytabletteja käyttävillä tai hiljattain niitä käyttäneillä havaittu rintasyöpädiagnoosien ylimäärä on pieni verrattuna yleiseen rintasyöpäriskiin. Ehkäisytablettien käyttäjillä diagnosoidut rintasyöpätapaukset ovat yleensä kliinisesti varhaisemmassa vaiheessa kuin ehkäisytabletteja käyttämättömillä diagnosoidut rintasyöpätapaukset. Havaittu riskin suureneminen voi johtua rintasyövän varhaisemmasta diagnoosista yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjillä, yhdistelmäehkäisytablettien biologisista vaikutuksista tai molemmista.
- Joskus harvoin yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjillä on raportoitu hyvänlaatuisia ja vielä harvemmin pahanlaatuisia maksakasvaimia. Yksittäistapauksissa nämä kasvaimet ovat aiheuttaneet hengenvaarallisia vatsaontelon sisäisiä verenvuotoja. Erotusdiagnostisesti maksakasvaimen mahdollisuus pitää ottaa huomioon, jos Vagiprev-valmisteen käyttäjällä on voimakasta ylävatsakipua, suurentunut maksa tai merkkejä vatsaontelonsisäisestä verenvuodosta.

## 3. ALAT-arvojen nousu

- Kliinisissä tutkimuksissa on ilmennyt, että potilailla, joiden hepatiitti C -virusinfektiota on hoidettu ombitasviiria/paritapreviiria/ritonaviiria ja dasabuviiria sisältävällä lääkkeellä joko yhdessä ribaviriinin kanssa tai ilman sitä, normaaliin ylärajaan (ULN) verrattuna yli

viisinkertaisia transaminaasi (ALAT) -arvojen nousua on ilmennyt merkittävästi useammin etinyliestradiolia sisältäviä lääkkeitä, kuten yhdistelmäehkäisyvalmisteita, käyttävillä naisilla (ks. kohdat 4.3 ja 4.5).

#### 4. Muut tilat

- Hypertriglyseridemia tai sen esiintyminen suvussa voi suurentaa haimatulehduksen riskiä hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden käyttäjillä.
- Vaikka vähäistä verenpaineen kohoamista on raportoitu monilla hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden käyttäjillä, kliinisesti merkittävä verenpaineen kohoaminen on harvinaista. Hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden käytön ja kliinisen hypertension välistä yhteyttä ei ole vahvistettu. Jos verenpaine kuitenkin kohoaa kliinisesti merkitsevästi Vagiprev-valmisteen käytön aikana, lääkärin tulisi kehottaa lopettamaan valmisteen käyttö ja hoitaa hypertensiota. Vagiprev-valmisteen käytön jatkamista voi harkita, jos verenpainelääkityksellä saadaan aikaan normotensio.
- Seuraavia sairaustiloja tai niiden pahenemista on raportoitu sekä raskauden että hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden käytön yhteydessä, mutta niiden yhteydestä näiden valmisteiden käyttöön ei ole pitävää näyttöä: kolestaasiin liittyvä keltaisuus ja/tai kutina, sappikivimuodostus, porfyria, systeeminen *lupus erythematosus*, hemolyyttis-ureeminen oireyhtymä, Sydenhamin korea, *herpes gestationis*, otoskleroosiin liittyvä kuulon heikkeneminen.
- Eksogeeniset estrogeenit saattavat indusoida tai pahentaa (perinnöllisen) angioedeeman oireita.
- Vagiprev-valmisteen käytön keskeyttäminen saattaa olla tarpeen akuuteissa tai kroonisissa maksan toimintahäiriöissä, kunnes maksafunktioarvot ovat normalisoituneet. Renkaan käyttö on lopetettava, jos raskausaikana ensi kertaa ilmennyt tai aiempaan sukupuolihormonien käyttöön liittynyt kolestaattinen keltaisuus ja/tai kutina uusiutuu.
- Vaikka estrogeenit ja progestiinit voivat vaikuttaa perifeeriseen insuliiniresistenssiin tai glukoosinsietoon, hormonaalisia ehkäisyvalmisteita käyttävien naisten diabeteshoidon muuttamistarpeesta ei ole näyttöä. Vagiprev-valmistetta käyttäviä diabeetikkoja pitää kuitenkin seurata huolellisesti varsinkin ensimmäisten käyttökuukausien aikana.
- Crohnin taudin ja haavaisen paksusuolen tulehduksen ilmaantumista tai vaikeutumista on raportoitu tapahtuneen hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden käytön yhteydessä, mutta näyttöä näiden yhteydestä toisiinsa ei ole osoitettu sitovasti.
- Maksaläiskiä voi joskus esiintyä, erityisesti jos niitä on esiintynyt raskausaikana. Maksaläiskiin taipuvaisten naisten pitäisi välttää aurinkoa ja ultravioletisäteilyaltistusta Vagiprev-valmisteen käytön aikana.
- Jos naisella on jokin seuraavista tiloista, Vagiprev-renkaan asettaminen oikein emättimeen ei ehkä onnistu tai rengas saattaa pudota: kohdunkaulan prolapsi, kystoseele tai rektoseele, vaikea tai jatkuva ummetus.  
Hyvin harvoin on raportoitu että Vagiprev on tahattomasti asetettu virtsaputkeen ja mahdollisesti päätynyt virtsarakkoon. Sen vuoksi väärän sijainnin mahdollisuus tulee ottaa huomioon kystiitin oireiden erotusdiagnosoinnissa.
- Naisella saattaa Vagiprev-valmisteen käytön aikana esiintyä emätintulehdusta. Ei ole osoitettu että emätintulehduksen hoito vaikuttaisi Vagiprev-valmisteen tehoon. Myöskään ei ole osoitettu, että Vagiprev-valmisteella olisi vaikutusta emätintulehduksen hoitoon (ks. kohta 4.5).
- Hyvin harvoin on raportoitu emätinrenkaan kiinnittymistä emätinkudokseen, jonka vuoksi terveydenhuollon ammattilainen joutuu poistamaan emätinrenkaan. Joissain tapauksissa, kun

renkaan päälle on kasvanut kudosta, rengas on voitu poistaa katkaisemalla se; tällöin emätinkudosta ei ole tarvinnut leikata.

- Masentunut mieliala ja masennus ovat tunnettuja hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden käyttöön liittyviä haittavaikutuksia (ks. kohta 4.8). Masennus voi olla vakavaa, ja se on itsetuhoisen käyttäytymisen ja itsemurhan tunnettu riskitekijä. Naisia on kehoitettava ottamaan yhteyttä lääkäriinsä, jos heillä esiintyy mielialan muutoksia ja masennuksen oireita, myös pian hoidon aloittamisen jälkeen.

## LÄÄKÄRINTARKASTUS

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

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

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

## TEHON HEIKKENEMINEN

Käyttöohjeiden noudattamatta jättäminen (kohta 4.2) tai sellaisen lääkityksen, joka vähentää etonogestreelin ja/tai etinyyliestradiolin pitoisuutta plasmassa, samanaikainen käyttö (kohta 4.5) voivat heikentää Vagiprev-valmisteen ehkäisytehoa.

## SYKLIKONTROLLIN HEIKENTYMINEN

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

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

## MIEHEN ALTISTUMINEN ETINYYLIESTRADIOLILLE JA ETONOGESTREELILLE

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

## RIKKOUTUNEET RENKAAT

Vagiprev-valmisteen on raportoitu auenneen liitoskohdasta käytön aikana (ks. kohta 4.5). Renkaan rikkoutumiseen liittyviä emättimen vaurioita on raportoitu. Naista neuvotaan poistamaan rikkoutunut rengas ja asettamaan uusi rengas niin pian kuin mahdollista ja käyttämään lisäksi estemenetelmää,

kuten miesten kondomia, seuraavien 7 päivän ajan. Raskauden mahdollisuus on huomioitava, ja naisen otettava yhteyttä lääkäriin.

## EKSPULSIO

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

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

Jos Vagiprev on ollut tai sen epäillään olleen poissa emättimestä **yli kolme tuntia**, ehkäisyteho on voinut heikentyä. Tässä tapauksessa pitää seurata kohdassa 4.2 ”Jos rengas on väliaikaisesti poissa emättimestä” annettuja ohjeita.

### 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

#### YHTEISVAIKUTUKSET MUIDEN LÄÄKEVALMISTEIDEN KANSSA

Huom. Mahdollisten yhteisvaikutusten selvittämiseksi on tutustuttava samanaikaisesti käytettävien lääkevalmisteiden valmisteyhtenvetoihin.

Muiden lääkkeiden vaikutukset Vagiprev-valmisteeseen

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

#### Hoito

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

#### Lyhytaikainen hoito

Käytettäessä entsyymejä indusioivia lääkkeitä tai kasvirohdosvalmisteita naisen pitää väliaikaisesti käyttää Vagiprev-valmisteiden lisäksi jotakin estemenetelmää tai valita jokin muu ehkäisykeino. Huom. Vagiprev-valmistetta ei pidä käyttää emättimeen tai kohdunkaulaan asetettavien ehkäisykupprien eikä naisten kondomin kanssa. Estemenetelmää on käytettävä samanaikaisesti käytettävän lääkityksen ajan sekä lisäksi 28 päivää lääkityksen lopettamisen jälkeen. Jos samanaikainen lääkitys kestää kauemmin kuin Vagiprev-valmisteiden 3 viikon käyttösykli, seuraavan renkaan käyttö on aloitettava heti ilman tavanomaista taukoa.

#### Pitkäaikainen hoito

Käytettäessä pitkäkestoisesti maksan entsyymejä indusioivaa lääkitystä, suositellaan muun luotettavan ei-hormonaalisen ehkäisymenetelmän käyttöä.

Kirjallisuudessa on raportoitu seuraavia yhteisvaikutuksia.

#### *Hormonaalisten yhdistelmäehkäisyvalmisteiden puhdistumaa lisäävät aineet*

Yhteisvaikutuksia saattaa ilmetä maksan mikrosomaalisia entsyymejä indusoivien lääkkeiden tai kasvirohdosvalmisteiden, erityisesti sytokromi P450 (CYP) -entsyymien kanssa, jotka saattavat lisätä sukupuolihormonien puhdistumaa ja vähentää niiden pitoisuutta plasmassa ja heikentää

hormonaalisten yhdistelmäehkäisyvalmisteiden, mukaan lukien Vagiprev-valmisteen, tehoa. Näitä valmisteita ovat fenytoiini, fenobarbitaali, primidoni, bosentaani, karbamatsepiini, rifampisiini sekä mahdollisesti myös okskarbatsepiini, topiramaatti, felbamaatti, griseofulviini, jotkut HIV-proteasiin estäjät (esim. ritonaviiri) ja ei-nukleosidirakenteiset käänteiskopioijaentsyymin estäjät (esim. efavirensi) ja mäkikuismarohdosta sisältävät valmisteet.

*Aineet, joilla on vaihtelevia vaikutuksia hormonaalisten yhdistelmäehkäisyvalmisteiden puhdistumaan*  
Yhtäaikaisesti hormonaalisten yhdistelmäehkäisyvalmisteiden kanssa käytettynä monet HIV-proteasiin estäjiä (esim. nelfinaviiria) ja ei-nukleosidirakenteisia käänteiskopioijaentsyymin estäjiä (esim. nevirapiinia) sisältävät lääkeyhdistelmät ja/tai HCV:n hoitoon tarkoitettut yhdistelmät (esim. bosepreviiri, telapreviiri) voivat suurentaa tai pienentää progestiinien, mukaan lukien etonogestreelin, tai estrogeenin pitoisuutta plasmassa. Näiden muutosten kokonaisvaikutus voi joissakin tapauksissa olla kliinisesti merkittävä.

*Aineet, jotka vähentävät hormonaalisten yhdistelmäehkäisyvalmisteiden puhdistumaa*  
Entsyymi-inhibiittoreihin liittyvien mahdollisten interaktioiden kliininen merkitys on tuntematon. Voimakkaiden CYP 3A4 -entsyymi-inhibiittoreiden (esim. ketokonatsoli, itrakonatsoli, klaritromysiini) tai kohtalaisten CYP 3A4 -entsyymi-inhibiittoreiden (esim. flukonatsoli, diltiatseemi, erytromysiini) yhtäaikainen käyttö voi nostaa estrogeenien tai progestiinien, mukaan lukien etonogestreelin, pitoisuutta plasmassa.

Renkaan rikkoutumista on raportoitu käytettäessä samanaikaisesti emättimeen annosteltavia valmisteita, kuten sienilääkkeitä, antibiootteja ja liukastusaineita (ks. kohta 4.4 ”Rikkoutuneet renkaat”). Farmakokineettisten tietojen perusteella emättimeen annosteltavat sienilääkkeet ja siittiöitä tuhoavat aineet eivät todennäköisesti vaikuta Vagiprev-valmisteen ehkäisytehoon eivätkä turvallisuuteen.

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

#### *Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset*

Samanaikainen käyttö ombitasviiria/paritapreviiria/ritonaviiria ja dasabuviiria sisältävän lääkkeen kanssa joko yhdessä ribaviriinin kanssa tai ilman sitä voi lisätä ALAT-arvojen nousun riskiä (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Tästä syystä Vagiprev-käyttäjien on vaihdettava muuhun ehkäisy menetelmään (esim. pelkkää progestiinia sisältävään ehkäisyyn tai ei-hormonaalisiin menetelmiin) ennen tämän yhdistelmävalmisteen käytön aloittamista. Vagiprev-valmisteen käyttö voidaan aloittaa uudelleen 2 viikon kuluttua tämän yhdistelmävalmisteen käytön lopettamisesta.

## LABORATORIOKOKKEET

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

## YHTEISVAIKUTUKSET TAMPONIEN KANSSA

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

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

## Raskaus

Vagiprev ei ole tarkoitettu käytettäväksi raskauden aikana. Jos raskaus havaitaan Vagiprev-valmisteen käytön aikana, pitää rengas poistaa. Laajojen epidemiologisten tutkimusten mukaan synnyttäisten kehityshäiriöiden riski ei ole suurentunut ennen raskautta yhdistelmäehkäisytabletteja käyttäneiden naisten lapsilla, kuten ei myöskään teratogeenisten vaikutusten riski silloin, kun yhdistelmäehkäisytabletteja on käytetty tahattomasti raskauden varhaisvaiheessa.

Pienellä naisjoukolla tehdyssä kliinisessä tutkimuksessa todettiin, että intravaginaalisesta annostelusta huolimatta ehkäisy steroidien kohdunsisäiset pitoisuudet olivat etonogestreelia/etinyyliestradiolia sisältävää rengasta käytettäessä vastaavat kuin yhdistelmäehkäisytabletteja käyttävillä naisilla (ks. kohta 5.2). Etonogestreelia/etinyyliestradiolia sisältävän renkaan raskauden aikaisesta käytöstä ei ole raportoitu kliinistä tietoa.

Kun Vagiprev-valmisteen käyttö aloitetaan uudelleen, on huomioitava, että laskimotromboemolian riski on suurentunut synnytyksen jälkeisenä aikana (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

## Imetys

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

## Hedelmällisyys

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

### 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Farmakodynaamisten ominaisuuksiensa perusteella Vagiprev-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn, tai vaikutuksen oletetaan olevan merkityksetön.

### 4.8 Haittavaikutukset

Kliinisissä tutkimuksissa useimmin ilmoitetut etonogestreeliin ja etinyyliestradioliin liitetyt haittavaikutukset olivat päänsärky, emätintulehdukset ja valkovuoto, joita kutakin raportoi 5–6 % naisista.

#### *Tiettyjen haittavaikutusten kuvaus*

Yhdistelmäehkäisyvalmisteita käyttävillä naisilla on havaittu valtimoiden ja laskimoiden tromboottisten ja tromboembolisten tapahtumien lisääntynyt riski. Näitä tapahtumia ovat mm. sydäninfarkti, aivohalvaus, ohimenevät aivoverenkiertohäiriöt (TIA), laskimoveritulppa ja keuhkoembolia. Tapahtumia kuvataan tarkemmin kohdassa 4.4.

Yhdistelmäehkäisyvalmisteita käyttävillä naisilla on raportoitu myös muita haittavaikutuksia. Ne kuvataan tarkemmin kohdassa 4.4.

Haittavaikutukset, joita on raportoitu etonogestreelia/etinyyliestradiolia sisältävällä renkaalla tehtyjen kliinisten tutkimusten tai havainnoivien tutkimusten yhteydessä tai markkinoille tulon jälkeen, on lueteltu alla olevassa taulukossa. Taulukkoon on listattu sopivin MedDRA-termi kuvaamaan tiettyä haittavaikutusta.

Haittavaikutukset on lueteltu elinjärjestelmän ja esiintymistiheyden mukaan luokiteltuina:



yleiset ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinaiset ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), harvinaiset ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), tuntematon (ei voida arvioida olemassa olevan tietojen perusteella).

Elinjärjestelmä-luokka	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Tuntematon <sup>1</sup>
Infektiot	emätintulehdus	kohdunkaulan tulehdus, kystiitti, virtsatietulehdus		
Immuunijärjestelmä				yliherkkyysreaktiot, mukaan lukien angioedeema ja anafylaksia
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		lisääntynyt ruokahalu		
Psyykkiset häiriöt	masennus, libidon heikkeneminen	affektilabiliteetti, mielialan vaihtelut, mielialan ailahtelut		
Hermosto	päänsärky, migreeni	huimaus, hypoestesia		
Silmät		näköhäiriöt		
Verisuonisto		kuumat aallot	laskimo-tromboembolia, valtimo-tromboembolia	
Ruuan sulatus-elimistö	vatsakipu, pahoinvointi	vatsan alueen laajeneminen, ripuli, oksentelu, ummetus		
Iho ja ihonalainen kudosis	akne	alopesia, ekseema, kutina, ihottuma		maksaläiskät, nokkosihottuma
Luusto, lihakset ja sidekudokset		selkäkipu, lihasspasmit, kipu raajoissa		
Munuaiset ja virtsatiet		dysuria, virtsaamispakko, tiheä virtsaisuus		
Sukupuolielimet ja rinnat	rintojen arkuus, sukupuolielinten kutina naisella, kuukautiskivut, lantion kipu, valkovuoto	kuukautisten poisjääminen, epä mukava tunne rinnoissa, rintojen koon suureneminen, rintojen tiheys, kohdunkaulan polyyppi, yhdynnän aikainen verenvuoto, yhdyntäkipu, kohdunsuun ektopia, fibrokystinen rintarauhasen sairaus, runsaat kuukautiset, epäsäännölliset	galaktorrea	peniksen häiriöt

		kuukautiset, lantion epämukavuus, premenstruaalioireet, kohdun spasmit, kirvelevä tunne emättimessä, haju emättimessä, kipu emättimessä, hävyn ja emättimen epämukavuus, hävyn ja emättimen kuivuus		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		uupumus, ärtyneisyys, huonovointisuus, edeema, vierasesinetuntemus		emätinkudoksen kasvaminen renkaan päälle
Tutkimukset	painon nousu	verenpaineen kohoaminen		
Vammat, myrkytykset ja käyttöön liittyvät komplikaatiot	emätinrenkaan aiheuttama epämukavuus, emätinrenkaan ekspulsio	emätinrenkaan aiheuttama komplikaatio		renkaan rikkoutumiseen liittyvä emättimen vaurio

1) Haittavaikutukset on luetteloitu spontaanien raporttien mukaan.

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

Vagiprev-emätinrenkaan on raportoitu auenneen liitoskohdasta käytön aikana (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

#### *Yhteisvaikutukset*

Läpäisyvuoto ja/tai ehkäisyn pettäminen saattavat johtua muiden lääkkeiden (entsyymi-indusorit) yhteisvaikutuksista hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden kanssa (ks. kohta 4.5).

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

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

## **4.9 Yliannostus**

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

## 5 FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

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

#### Vaikutusmekanismi

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

#### Kliininen teho ja turvallisuus

Maa- ja kansainvälisissä (USA, EU ja Brasilia) kliinisissä tutkimuksissa tutkittiin 18–40-vuotiaita naisia. Ehkäisyteho osoittautui vähintään yhtä hyväksi kuin oraalisten ehkäisyvalmisteiden teho. Alla olevassa taulukossa esitetään etonogestreelia/etinyyliestradiolia sisältävällä renkaalla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa todetut Pearl-indeksit (raskauksien määrä 100 naisvuotta kohden).

Analyysimenetelmä	Pearlin indeksi	95 %:n luottamusväli	Sykliden määrä
ITT (käyttäjän- ja menetelmävirheet)	0,96	0,64–1,39	37 977
PP (menetelmävirheet)	0,64	0,35–1,07	28 723

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

#### VUOTOPROFIILI

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

#### VAIKUTUKSET LUUNTIHEYTEEN

Etonogestreelia/etinyyliestradiolia sisältävän renkaan (n = 76) vaikutuksia luuntiheyteen verrattiin kahden vuoden tutkimuksessa ei-hormonaaliseen kierukkaan (n = 31). Tutkimuksessa ei todettu epädullisia vaikutuksia luumassaan.

#### Pediatriset potilaat

Etonogestreelia/etinyyliestradiolia sisältävän renkaan turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiailla nuorilla ei ole tutkittu.

## 5.2 Farmakokinetiikka

### Etonogestreeli

#### Imeytyminen

Etonogestreelia/etinyyliestradiolia sisältävästä renkaasta vapautuva etonogestreeli imeytyy nopeasti emättimen limakalvolta. Etonogestreelin huippupitoisuus seerumissa, noin 1700 pg/ml, saavutetaan noin viikon kuluttua käytön aloittamisesta. Pitoisuus seerumissa vaihtelee hiukan ja pienenee hitaasti. Yhden viikon käytön jälkeen pitoisuus on noin 1 600 pg/ml, kahden viikon jälkeen noin 1 500 pg/ml ja kolmen viikon jälkeen noin 1 400 pg/ml. Absoluuttinen biologinen hyötyosuus on noin 100 %, mikä on suurempi kuin oraalissa annostelussa. Pieneltä joukolta naisia, jotka käyttivät joko etonogestreelia/etinyyliestradiolia sisältävää rengasta tai oraalista ehkäisyä, joka sisälsi 0,150 mg desogestreeliä ja 0,020 mg etinyyliestradiolia, mitattiin kohdunkaulan ja kohdunsisäiset etonogestreelipitoisuudet. Havaitut pitoisuudet olivat verrannolliset toisiinsa nähden.

#### Jakautuminen

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

#### Biotransformaatio

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

#### Eliminaatio

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

### Etinyyliestradioli

#### Imeytyminen

Etonogestreelia/etinyyliestradiolia sisältävästä renkaasta vapautuva etinyyliestradioli imeytyy nopeasti emättimen limakalvolta. Etinyyliestradiolin huippupitoisuus seerumissa, noin 35 pg/ml, saavutetaan 3 päivän kuluttua käytön aloittamisesta. Pitoisuus pienenee yhden viikon käytön jälkeen tasolle 19 pg/ml, kahden viikon jälkeen tasolle 18 pg/ml ja kolmen viikon jälkeen tasolle 18 pg/ml. Kuukausittainen systeeminen etinyyliestradiolialtistus (AUC 0-∞) on etonogestreelia/etinyyliestradiolia sisältävää rengasta käytettäessä 10,9 ng.h/ml. Absoluuttinen biologinen hyötyosuus on noin 56 %, mikä on verrannollinen suun kautta annettavaan etinyyliestradioliin. Pieneltä joukolta naisia, jotka käyttivät joko etonogestreelia/etinyyliestradiolia sisältävää rengasta tai oraalista ehkäisyä, joka sisälsi 0,150 mg desogestreeliä ja 0,020 mg etinyyliestradiolia, mitattiin kohdunkaulan ja kohdunsisäiset etinyyliestradiolipitoisuudet. Havaitut pitoisuudet olivat verrannolliset toisiinsa nähden.

#### Jakautuminen

Etinyyliestradioli sitoutuu laajasti mutta epäspesifisesti seerumin albumiiniin. Näennäinen jakautumistilavuus on noin 15 l/kg.

#### Biotransformaatio

Etinyyliestradioli metaboloituu pääasiassa aromaattisella hydroksylaatiolla, mutta aineenvaihduntatuotteina syntyy suuri määrä hydroksyloituja ja metyloituja metaboliitteja. Nämä ovat verenkierrassa vapaina tai konjugoituneena glukuronidiin tai sulfaattiin. Näennäinen puhdistuma on noin 35 l/h.

#### Eliminaatio

Etinyyliestradiolin pitoisuus seerumissa pienenee kaksivaiheisesti. Loppuvaiheen eliminaatiolle on tyypillistä suuret yksilöiden väliset erot puoliintumisajassa, joka keskimäärin on noin 34 tuntia.

Muuttumaton etinyyliestradioli ei erity, metaboliitit erittyvät virtsaan ja sappeen suhteessa 1,3:1. Metaboliittien erittymisen puoliintumisaika on noin 1,5 vrk.

Erityisryhmät

#### *Pediatriset potilaat*

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

#### *Vaikutuksen munuaisten vajaatoimintaan*

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

#### *Vaikutukset maksan vajaatoimintaan*

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

#### *Etniset ryhmät*

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

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

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

#### Ympäristöön kohdistuvien riskien arviointi

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

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Etyleenivinyyliasetaatikopolymeeri, 28 % vinyyliasetaatia  
Polyuretaani

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kestoaika**

2 vuotta.

### **6.4 Säilytys**

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

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

Pussi sisältää yhden Vagiprev-renkaan. Pussin materiaali on PET/alumiini/LDPE. Pussi suojaa valolta ja kosteudelta. Pussi on pakattu painettuun pahvikoteloon yhdessä pakkausselosteen kanssa. Kotelossa

on myös tarroja, jotka nainen voi kiinnittää kalenteriin muistuttamaan, koska rengas pitää asettaa paikalleen ja ottaa pois.

Yksittäinen pahvikotelo sisältää 1, 3 tai 6 rengasta.

Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ks. kohta 4.2.

Vagiprev pitää asettaa paikalleen viimeistään kuukautta ennen kotelossa mainittua viimeistä käyttöpäivämäärää (EXP). Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää. Tämä lääkevalmiste voi olla haitallinen ympäristölle (ks. kohta 5.3). Käytetty Vagiprev-rengas pitää laittaa takaisin annospussiin ja sulkea pussi. Suljettu pussi on hävitettävä tavallisten kotitalousjätteiden mukana tai viemällä se apteekkiin hävitettäväksi paikallisten vaatimusten mukaisesti. Käyttämätön (tai vanhentunut) Vagiprev-valmiste on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti. Vagiprev-valmistetta ei saa huuhtoa alas WC:stä eikä hävittää jätevesijärjestelmien kautta.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Orion Corporation  
Orionintie 1  
02200 Espoo

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO**

34069

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

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 4. joulukuuta 2017

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

7.4.2021

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDELTS NAMN

Vagiprev 0,120 mg/0,015 mg per 24 timmar, depotläkemedel, vaginalinlägg

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Vagiprev innehåller 11,0 mg etonogestrel och 3,474 mg etinylestradiol. Vaginal ringen frisätter etonogestrel och etinylestradiol med en frisättning på cirka 0,120 mg respektive 0,015 mg per 24 timmar under en period av 3 veckor.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELFORM

Depotläkemedel, vaginalinlägg.

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

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Antikonception.

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

Vid beslut att förskriva Vagiprev ska den enskilda kvinnans riskfaktorer beaktas, framför allt de för venös tromboembolism (VTE), samt risken för VTE med Vagiprev jämfört med andra kombinerade hormonella preventivmedel (se avsnitt 4.3 och 4.4).

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

##### Dosering

För att uppnå preventiv effekt måste Vagiprev användas enligt anvisningarna (se ”Hur man använder Vagiprev” och ”Hur man börjar med Vagiprev”).

##### *Pediatrisk population*

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

##### Administreringsätt

#### HUR MAN ANVÄNDER VAGIPREV

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

När Vagiprev har satts in (se ”Hur man börjar med Vagiprev”) ska den sitta på plats i 3 veckor. Rekommendera kvinnan att regelbundet kontrollera att Vagiprev är på plats (t.ex. före och efter samlag). Om Vagiprev av misstag tas ut ska kvinnan följa instruktionerna som ges i avsnitt 4.2 ”Tillfällig uttagning” (för ytterligare information se även avsnitt 4.4 ”Utstötning”). Vagiprev ska tas ut 3 veckor senare på samma veckodag som ringen sattes in. Efter den ringfria perioden på en vecka ska en ny ring sättas in (t.ex. när Vagiprev har satts in på en onsdag cirka klockan 22 ska ringen tas ut på onsdag 3 veckor senare cirka klockan 22. Nästkommande onsdag ska en ny ring sättas in). Vagiprev kan tas ut genom att kroka fast pekfingeret i nederkanten eller genom att fatta tag i kanten med pek- och långfingeret och dra ut den (bild 5). Den använda ringen ska läggas tillbaka i dospåsen (utom räckhåll för barn och husdjur) och kastas enligt anvisning i avsnitt 6.6. Bortfallsblödningen startar vanligtvis 2–3 dagar efter uttagningen av Vagiprev och behöver inte ha slutat innan nästa ring sätts in.

#### Användning tillsammans med andra kvinnliga vaginala barriärmetoder

Vagiprev kan påverka den korrekta placeringen och positionen av vissa kvinnliga barriärmetoder, som vaginalpessar, cervixpessar eller kvinnlig kondom. Dessa preventivmedel ska inte användas som kompletterande barriärmetoder tillsammans med Vagiprev.

Bild 1



Ta ut Vagiprev ur dospåsen.

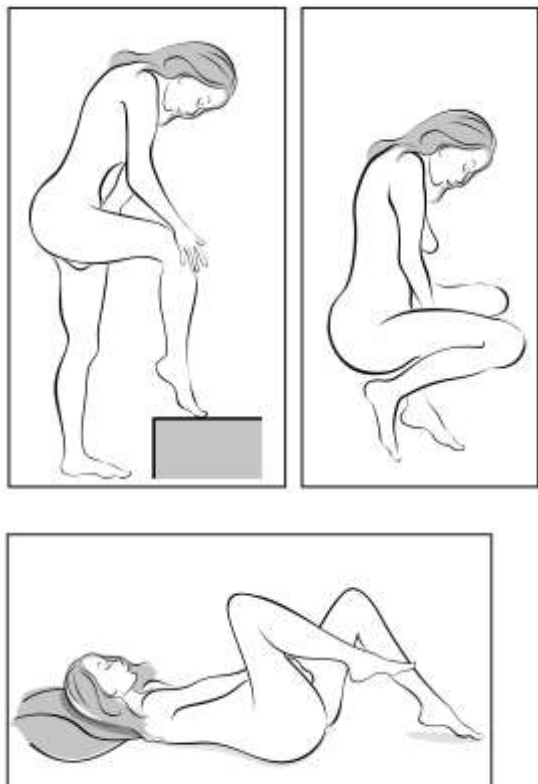
Bild 2



Pressa ihop ringen.



Bild 3



Välj en bekväm ställning.



Bild 4A



Bild 4B



Bild 4C

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



Bild 5

Vagiprev kan tas ut genom att kroka fast pekfingeret i nederkanten eller genom att fatta tag i kanten på ringen med pek- och långfingeret och dra ut den.

#### HUR MAN BÖRJAR MED VAGIPREV

*Ingen hormonell metod har använts under föregående cykel:*

Vagiprev bör sättas in den första dagen i kvinnans naturliga menscykel (alltså på kvinnans första blödningsdag). Det går även att börja dag 2–5, men då rekommenderas under den första cykeln, ett kompletterande skydd med en barriärmetod de första 7 dagarna som Vagiprev används.

*Byte från ett kombinerat hormonellt preventivmedel:*

Kvinnan som byter från ett kombinerat hormonellt preventivmedel ska sätta in Vagiprev senast dagen efter den tablettfria, alternativt plåsterfria perioden eller dagen efter den sista placebotabletten. Om kvinnan har använt sin tidigare metod utan avbrott och korrekt och om hon är rimligen säker på att hon inte är gravid, kan hon byta från sitt tidigare kombinerade hormonella preventivmedel vilken dag som helst i cykeln.

Den hormonfria perioden för den tidigare använda metoden får aldrig vara längre än den rekommenderade tiden.

*Byte från en gestagenmetod (minipiller, implantat, eller injektion), eller från en gestagenfrisättande spiral (IUS, intrauterine system):*

Kvinnan kan byta från minipiller vilken dag som helst (från ett implantat eller en gestagenfrisättande spiral samma dag som det tas ut, från ett injektionspreparat samma dag som nästa injektion skulle ha getts), men i alla dessa fall bör en kompletterande barriärmetod användas under de 7 första dagarna med Vagiprev.

*Efter abort i första trimestern:*

Kvinnan kan börja omedelbart. Om hon gör det behövs inget kompletterande skydd. Om man av någon anledning inte kan börja direkt, ska man följa instruktionerna för ”Ingen hormonell metod har använts under föregående cykel”. Under tiden ska hon uppmanas att använda alternativt skydd.

*Efter förlossning eller abort i andra trimestern:*

För ammande kvinnor se avsnitt 4.6.

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

## AVSTEG FRÅN REKOMMENDATIONERNA

Den preventiva säkerheten och blödningskontrollen kan påverkas om kvinnan inte följer den rekommenderade regimen. Om avsteg har gjorts ska följande råd ges för att minska risken för utebliven antikonception:

- **Den ringfria perioden har varat mer än 7 dagar**  
Kvinnan ska sätta in en ny ring så snart hon kommer ihåg det. En barriärmetod t.ex. kondom ska användas som tillägg under de närmaste 7 dagarna. Om kvinnan har haft samlag under den ringfria perioden ska risken för graviditet övervägas. Ju längre den ringfria perioden är desto större är risken för graviditet.
- **Tillfällig uttagning**  
Vagiprev ska sitta på plats i slidan kontinuerligt under en 3 veckorsperiod. Om ringen av misstag tas ut, kan den sköljas ren med kallt eller ljummet vatten (inte varmt) och omedelbart sättas in igen.  
Om Vagiprev varit uttagen från slidan **mindre än 3 timmar** påverkas inte den preventiva säkerheten. Kvinnan ska sätta in ringen så snart som möjligt, men senast 3 timmar efter uttagningen.  
Om Vagiprev varit uttagen eller misstänks ha varit uttagen från slidan **mer än 3 timmar under 1:a eller 2:a veckans användning** kan den preventiva säkerheten ha minskat. Kvinnan ska sätta in ringen så snart hon kommer ihåg det. En barriärmetod t.ex. kondom ska användas till dess att den återinsatta Vagiprev använts 7 dagar i följd. Ju längre tid Vagiprev har varit uttagen från slidan och ju närmare denna tid är den ringfria perioden, desto större är risken för graviditet.
- Om Vagiprev varit uttagen eller misstänks ha varit uttagen från slidan **mer än 3 timmar under den 3:e veckans användning** kan den preventiva effekten ha minskat. Kvinnan ska kassera ringen och därefter välja ett av följande alternativ:
  1. Sätt in en ny ring direkt.  
Observera: Genom att en ny ring sätts in påbörjas en ny 3-veckorsperiod. Det är möjligt att kvinnan inte får någon bortfallsblödning från den tidigare cykeln. Det kan däremot förekomma genombrottsblödning eller spotting.
  2. Invänta bortfallsblödning och sätt sedan in en ny ring senast 7 dagar (7 x 24 timmar) efter det att föregående ring tagits ut eller stötts ut.  
Observera: Detta alternativ ska endast väljas om ringen använts kontinuerligt under de föregående 7 dagarna.

Om det är okänt hur lång tid Vagiprev har varit uttagen från slidan ska risken för graviditet övervägas. Ett graviditetstest ska utföras innan en ny ring sätts in.

- **Vad man ska göra vid förlängd användning**  
Även om detta inte är den rekommenderade regimen, så är den preventiva säkerheten fortfarande tillräcklig om Vagiprev har använts upp till **max 4 veckor**. Kvinnan ska ha sin ringfria period och därefter sätta in en ny ring. Om Vagiprev har använts **mer än 4 veckor** kan den preventiva säkerheten minskat och graviditet ska uteslutas innan en ny Vagiprev sätts in.

Om kvinnan har gjort avsteg från rekommendationerna och sedan inte får någon bortfallsblödning under nästa ringfria period ska graviditet uteslutas innan en ny ring sätts in.

## HUR MAN ÄNDRAR ELLER SKJUTER UPP MENSTRUATIONEN

Om i undantagsfall en bortfallsblödning behöver **skjutas upp**, kan kvinnan sätta in en ny ring utan att ha en ringfri period. Den nya ringen kan åter användas i upp till 3 veckor. Kvinnan kan få

genombrottsblödning eller spotting. Regelbunden användning av Vagiprev ska sedan återupptas efter den vanliga ringfria veckan.

För att **andra** startdag för bortfallsblödningen från den dag kvinnan är van vid enligt nuvarande schema, kan kvinnan uppmanas att förkorta nästkommande ringfria period med så många dagar som hon önskar. Ju kortare perioden blir desto större är risken att hon inte får någon bortfallsblödning och att hon får genombrottsblödning eller spotting under användningen av nästa ring.

### 4.3 Kontraindikationer

Kombinerade hormonella preventivmedel ska inte användas vid följande tillstånd. Om något av dessa tillstånd skulle uppträda för första gången vid användning av Vagiprev, ska ringen tas ut omedelbart.

- Förekomst av eller risk för venös tromboembolism (VTE)
  - venös tromboembolism – pågående VTE (på antikoagulantia) eller anamnes på (t.ex. djup ventrombos [DVT] eller lungemboli [PE])
  - känd ärftlig eller förvärvad predisposition för venös tromboembolism, t.ex. APC-resistens (inklusive Faktor V Leiden), antitrombin-III-brist, protein C-brist, protein S-brist
  - större kirurgiskt ingrepp med långvarig immobilisering (se avsnitt 4.4)
  - hög risk för venös tromboembolism på grund av förekomst av multipla riskfaktorer (se avsnitt 4.4).
  
- Förekomst av eller risk för arteriell tromboembolism (ATE)
  - arteriell tromboembolism – pågående arteriell tromboembolism, anamnes på arteriell tromboembolism (t ex hjärtinfarkt) eller prodromalsymtom (t ex angina pectoris)
  - cerebrovaskulär sjukdom – pågående stroke, anamnes på stroke eller prodromala tillstånd (t ex transitorisk ischemisk attack, TIA)
  - känd ärftlig eller förvärvad predisposition för arteriell tromboembolism, t ex hyperhomocysteinemi och antifosfolipidantikroppar (antikardiolipinantikroppar, lupus antikoagulant)
  - migrän med fokala neurologiska symtom i anamnesen
  - hög risk för arteriell tromboembolism på grund av multipla riskfaktorer (se avsnitt 4.4) eller förekomsten av en allvarlig riskfaktor som:
    - diabetes mellitus med vaskulära symtom
    - allvarlig hypertoni
    - allvarlig dyslipoproteinemi
  
- Förekomst av pankreatit eller anamnes på pankreatit, om den varit associerad med svår hypertriglyceridemi
- Förekomst av eller anamnes på allvarlig leversjukdom så länge levervärdena inte har normaliserats
- Förekomst av eller anamnes på levertumör (benign eller malign)
- Känd eller misstänkt könshormonberoende malignitet (t.ex. i genitalorganen eller bröstet).
- Odiagnostiserad vaginalblödning
- Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

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

### 4.4 Varningar och försiktighet

#### VARNINGAR

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

I händelse av försämring eller en första uppkomst av dessa tillstånd eller riskfaktorer bör kvinnan rådås att kontakta sin läkare för att ta ställning till om användningen av Vagiprev bör avbrytas.

## 1. Cirkulatoriska rubbningar

### Risk för venös tromboembolism (VTE)

- Användning av ett kombinerat hormonellt preventivmedel ökar risken för venös tromboembolism (VTE) jämfört med icke-användning. **Produkter som innehåller levonorgestrel, norgestimät eller noretisteron förknippas med den lägsta risken för VTE. Andra produkter som t.ex. Vagiprev kan ha en risk som är dubbelt så stor. Beslutet att använda en annan produkt än den med den lägsta risken för VTE ska tas först efter en diskussion med kvinnan för att säkerställa att hon känner till risken för VTE med Vagiprev, hur hennes aktuella riskfaktorer påverkar den här risken, och att hennes VTE-risk är störst under det första året hon använder produkten. Det finns också vissa belägg för att risken är större när ett kombinerat hormonellt preventivmedel sätts in igen efter ett uppehåll på 4 veckor eller längre.**
- Hos kvinnor som inte använder ett kombinerat hormonellt preventivmedel och som inte är gravida kommer cirka 2 av 10 000 att utveckla en VTE under en period av ett år. Hos en enskild kvinna kan dock risken vara betydligt högre, beroende på hennes underliggande riskfaktorer (se nedan).
- Man uppskattar att av cirka 10 000 kvinnor som använder ett kombinerat hormonellt preventivmedel i låg dos som innehåller levonorgestrel kommer cirka 6<sup>1</sup> att utveckla en VTE under ett år. Motsägelsefulla resultat om risken för VTE med ring innehållandes etonogestrel/etinylestradiol jämfört med kombinerade hormonella preventivmedel som innehåller levonorgestrel har noterats (med relativa riskestimat från ingen ökning, RR = 0,96, till en nästan 2-faldig ökning, RR = 1,90). Detta motsvarar mellan cirka 6 och 12 VTE-händelser under ett år hos cirka 10 000 kvinnor som använder ring innehållandes etonogestrel/etinylestradiol.
- Antalet fall av VTE per år med kombinerade hormonella preventivmedel med låg dos är färre än det antal händelser som förväntas hos kvinnor under graviditet eller postpartumperioden.
- VTE kan vara dödligt i 1–2 % av fallen.

<sup>1</sup>Genomsnittsintervallet är på 5–7 per 10 000 kvinnoår, baserat på en relativ risk för kombinerade hormonella preventivmedel som innehåller levonorgestrel jämfört med en icke användning på cirka 2,3 till 3,6.

## Antal VTE-händelser per 10 000 kvinnor under ett år

### Antal VTE-händelser



Ingen användning av kombinerade hormonella preventivmedel (2 händelser)

Kombinerade hormonella preventivmedel som innehåller levonorgestrel (5-7 händelser)

Kombinerade hormonella preventivmedel som innehåller etonogestrel (6-12 händelser)

- I extremt sällsynta fall har trombos rapporterats hos användare av kombinerade hormonella preventivmedel i andra blodkärl (t.ex. i hepatiska, mesenteriska, renala eller retinala vener och artärer).

### Riskfaktorer för VTE

Risken för venösa tromboemboliska komplikationer hos användare av kombinerade hormonella preventivmedel kan öka betydligt hos kvinnor med ytterligare riskfaktorer, framför allt om multipla riskfaktorer föreligger (se tabell).

Vagiprev är kontraindicerat om en kvinna har multipla riskfaktorer som innebär att hon löper hög risk för venös trombos (se avsnitt 4.3). Om en kvinna har mer än en riskfaktor är det möjligt att risken är större än summan av de enskilda faktorerna - i detta fall bör hennes totala risk för VTE beaktas. Om förhållandet nytta-risk anses vara negativt ska ett kombinerat hormonellt preventivmedel inte förskrivas (se avsnitt 4.3).

**Tabell: Riskfaktorer för VTE**

Riskfaktor	Kommentar
Fetma (BMI över 30 kg/m <sup>2</sup> ).	Risken ökar avsevärt när BMI ökar.  Detta är särskilt viktigt att beakta om det också finns andra riskfaktorer.
Långvarig immobilisering, större kirurgiskt ingrepp, alla operationer i ben eller bäcken, neurokirurgi eller omfattande trauma.  Anm. tillfällig immobilisering inklusive flygresor >4 timmar kan också vara en riskfaktor för VTE, särskilt hos kvinnor med andra riskfaktorer.	I dessa situationer är det lämpligt att göra ett uppehåll i användningen av plåstret/p-pillret/ringen (vid elektiv kirurgi minst fyra veckor i förväg) och inte återuppta användningen förrän två veckor efter fullständig remobilisering. En annan preventivmetod bör användas för att undvika oavsiktlig graviditet.  Antitrombotisk behandling bör övervägas om Vagiprev inte har satts ut i förväg.

Positiv familjeanamnes (venös tromboembolism hos syskon eller förälder speciellt i relativt unga år, t.ex. före 50 års ålder).	Om man misstänker hereditär predisposition ska kvinnan remitteras till specialist för rådgivning innan hon beslutar sig för att använda någon form av kombinerade hormonella preventivmedel.
Andra medicinska tillstånd som förknippas med VTE.	Cancer, systemisk <i>lupus erythematosus</i> , hemolytiskt uremiskt syndrom, kronisk inflammatorisk tarmsjukdom (Crohns sjukdom eller ulcerös kolit) och sicklecell-sjukdom.
Stigande ålder.	Framför allt hos kvinnor över 35 år.

- Det råder inte enighet om den eventuella betydelsen av varicer eller ytlig tromboflebit för uppkomst eller progression av venös trombos.
- Den ökade risken för tromboembolism vid graviditet och framför allt 6-veckorsperioden i puerperiet måste beaktas (för information om "Graviditet och amning" se avsnitt 4.6).

### **Symtom på VTE (djup ventrombos och lungemboli)**

Vid symtom ska kvinnan rådask att omedelbart söka läkare och informera sjukvårdspersonalen om att hon tar kombinerade hormonella preventivmedel.

Symtom på djup ventrombos (DVT) kan omfatta:

- ensidig svullnad av ben och/eller fot eller längs en ven i benet
- smärta eller ömhet i benet som bara känns vid stående eller gående
- ökad värme i det drabbade benet med röd eller missfärgad hud på benet.

Symtom på lungemboli (PE) kan omfatta:

- plötslig debut av oförklarlig andfåddhet eller snabb andning
- plötslig hosta som kan förknippas med hemoptys
- kraftig bröstsmärta
- kraftig ostadighetskänsla eller yrsel
- snabba eller oregelbundna hjärtslag.

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

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

Om ocklusion uppkommer i ögat kan symtomen variera från smärtfri dimsyn som kan utvecklas till synbortfall. Ibland kan synbortfall ske nästan omedelbart.

### **Risk för arteriell tromboembolism (ATE)**

Epidemiologiska studier har visat ett samband mellan användning av kombinerade hormonella preventivmedel och en ökad risk för arteriell tromboembolism (hjärtinfarkt) eller cerebrovaskulär händelse (t.ex. transitorisk ischemisk attack (TIA), stroke). Arteriella tromboemboliska händelser kan vara dödliga.

### **Riskfaktorer för ATE**

Risken för arteriella tromboemboliska komplikationer eller för en cerebrovaskulär händelse hos användare av kombinerade hormonella preventivmedel ökar hos kvinnor med riskfaktorer (se tabell). Vagiprev är kontraindicerat om kvinnan har en allvarlig, eller multipla riskfaktorer som innebär att hon löper hög risk för ATE (se avsnitt 4.3). Om kvinnan har mer än en riskfaktor är det möjligt att risken är större än summan av de enskilda faktorerna - i detta fall bör hennes totala risk beaktas. Om förhållandet nytta-risk bedöms vara negativt ska ett kombinerat hormonellt preventivmedel inte förskrivas (se avsnitt 4.3).

**Tabell: Riskfaktorer för ATE**

<b>Riskfaktor</b>	<b>Kommentar</b>
Stigande ålder	Framför allt hos kvinnor över 35 år.
Rökning	Kvinnor bör avrådas från att röka om de vill använda ett kombinerat hormonellt preventivmedel. Kvinnor över 35 år som fortsätter att röka bör starkt rekommenderas att använda en annan preventivmetod.
Hypertoni	
Fetma (BMI över 30 kg/m <sup>2</sup> )	Risken ökar avsevärt när BMI ökar.  Detta är särskilt viktigt för kvinnor med ytterligare riskfaktorer.
Positiv familjeanamnes (arteriell tromboembolism hos syskon eller förälder speciellt i relativt unga år, t.ex. före 50 års ålder).	Om man misstänker hereditär predisposition ska kvinnan remitteras till specialist för rådgivning innan hon beslutar sig för att använda någon form av kombinerade hormonella preventivmedel.
Migrän	En ökad frekvens eller svårighetsgrad av migrän vid användning av kombinerade hormonella preventivmedel (som kan vara prodromalsymtom på en cerebrovaskulär händelse) kan vara ett skäl till att omedelbart avbryta användandet.
Andra medicinska tillstånd som förknippas med negativa vaskulära händelser	Diabetes mellitus, hyperhomocysteinemi hjärtklaffssjukdom och förmaksflimmer, dyslipoproteinemi och systemisk <i>lupus erythematosus</i> (SLE).

### Symtom på ATE

Vid symtom ska kvinnan rådas att omedelbart söka läkare och informera sjukvårdspersonalen om att hon tar kombinerade hormonella preventivmedel.

Symtom på en cerebrovaskulär händelse kan omfatta:

- plötslig domning eller svaghet i ansikte, armar eller ben (speciellt på ena sidan av kroppen)
- plötsliga problem med att gå, yrsel, förlorad balans eller koordination
- plötslig förvirring, svårigheter att tala eller förstå
- plötsligt svårt att se med ett eller båda ögonen
- plötslig, svår eller långvarig huvudvärk utan känd orsak
- medvetlöshet eller svimning med eller utan anfall.

Övergående symtom tyder på att händelsen är en transitorisk ischemisk attack (TIA).

Symtom på en hjärtinfarkt kan omfatta:

- smärta, obehag, tryck, tyngdkänsla, tryck- eller fyllnadskänsla i bröstet, armen eller nedanför bröstbenet
- obehag som strålar ut i ryggen, känen, halsen, armen, magen
- mättnadskänsla, matsmältningsbesvär eller känsla av kvävning
- svettning, illamående, kräkningar eller yrsel
- extrem svaghet, ångest, eller andfåddhet
- snabba eller oregelbundna hjärtslag.



- I de fall VTE eller ATE misstänks, eller konstateras, ska kvinnan omedelbart avsluta sin kombinerade hormonella preventivmedelsbehandling. Adekvat antikonception ska påbörjas p.g.a. antikoagulationsbehandlingens teratogena effekter (kumariner).

## 2. Tumörer

- Epidemiologiska studier har indikerat att långtidsanvändning av p-piller innebär en riskfaktor för utvecklande av cervixcancer bland kvinnor som är infekterade med humant papillomvirus (HPV). Det råder dock fortfarande osäkerhet om i vilken utsträckning dessa fynd beror på andra faktorer (t.ex. skillnader i antalet sexuella partners eller skillnader i användning av barriärmetoder). Det finns inga tillgängliga epidemiologiska data över risken att drabbas av cervixcancer bland användare av Vagiprev (se avsnittet "Läkarundersökning/konsultation").
- En meta-analys från 54 epidemiologiska studier rapporterade att det är en något ökad relativ risk (RR = 1,24) för att få bröstcancer diagnostiserad hos kvinnor som använder kombinerade p-piller. Den ökade risken försvinner gradvis under 10 år efter avslutad behandling. Eftersom bröstcancer är ovanligt hos kvinnor under 40 år, är det ökade antalet fall av bröstcancerdiagnoser hos dem som använder eller nyligen har använt kombinerade p-piller litet jämfört med den totala risken för att få bröstcancer. Bröstcancer som diagnostiserats hos dem som någon gång använt kombinerade p-piller tenderade att vara mindre avancerade än hos dem som aldrig använt kombinerade p-piller. Det observerade mönstret av ökad risk kan bero på en tidigare diagnos hos p-pilleranvändare, en biologisk effekt av p-pillren eller en kombination av båda.
- I sällsynta fall har benigna levertumörer, och i ännu mer sällsynta fall maligna levertumörer, rapporterats hos kvinnor som använder kombinerade p-piller. I enstaka fall har dessa tumörer lett till livshotande inre blödningar. Därför ska levertumör övervägas som differentialdiagnos vid kraftiga abdominella smärtor, leverförstoring eller tecken på intraabdominell blödning hos kvinnor som använder Vagiprev.

## 3. Förhöjningar av ALAT

- Under kliniska studier hos patienter som behandlades för hepatit C-virusinfektioner (HCV) med läkemedel som innehöll ombitasvir/paritaprevir/ritonavir och dasabuvir, med eller utan ribavirin, förekom en förhöjning av transaminas (ALAT) med mer än 5 gånger högre än den övre normalgränsen (Upper Limit of Normal, ULN) signifikant oftare hos kvinnor som använde etinylestradiol-innehållande läkemedel såsom kombinerade hormonella preventivmedel (se avsnitt 4.3 och 4.5).

## 4. Övriga tillstånd

- Kvinnor med hypertriglyceridemi, eller hereditet för det, kan löpa en ökad risk att få pankreatit vid användning av hormonell antikonception.
- Även om små höjningar av blodtrycket har rapporterats hos många kvinnor som använder hormonell antikonception, är kliniskt relevant höjning ovanligt. Ett samband mellan hormonell antikonception och klinisk hypertoni har inte kunnat fastställas. Om en kliniskt manifesterad blodtryckshöjning uppstår vid användning av Vagiprev är det lämpligt att läkaren/barnmorskan avbryter behandlingen och behandlar blodtrycket. När det bedöms lämpligt kan behandlingen med Vagiprev återupptas om blodtrycket normaliserats med blodtrycksmedicinering.
- Följande tillstånd har rapporterats förekomma eller förvärras både under graviditet och vid hormonell antikonception, men bevisen för ett samband är ofullständiga: ikterus och/eller pruritus i samband med kolestas, bildning av gallsten, porfyri, systemisk *lupus erythematosus*, hemolytiskt uremiskt syndrom, Sydenhams korea, *herpes gestationis*, otoskleros-relaterad hörselnedsättning.

- Exogena östrogener kan inducera eller förvärra symtom på (ärfeligt) angioödem.
- Akuta eller kroniska rubbningar i leverfunktionen kan göra det nödvändigt att avbryta behandlingen med Vagiprev tills levervärdena har normaliserats. Recidiv av kolestatisk ikterus och/eller pruritus relaterat till kolestas som först uppträtt under graviditet eller tidigare användning av könshormoner innebär att man måste avbryta behandlingen med Vagiprev.
- Även om östrogener och gestagener har en effekt på den perifera insulinresistensen och glukostoleransen, finns inga bevis för att man ska ändra den terapeutiska regimen hos diabetiker som använder hormonell antikonception. Kvinnor med diabetes ska emellertid noggrant observeras när de använder Vagiprev, speciellt de första månaderna.
- Återfall eller försämring av Crohns sjukdom samt ulcerös kolit har rapporterats inträffa vid användning av hormonella preventivmedel, bevisen för ett samband är dock ofullständiga.
- Kloasma kan ibland uppträda, framför allt hos kvinnor som har haft kloasma under tidigare graviditet. Kvinnor med en tendens till kloasma ska undvika solbestrålning och ultraviolet strålning när de använder Vagiprev.
- Om en kvinna har något av följande tillstånd kan det hända att hon inte kan sätta in Vagiprev korrekt eller tappar den: cervixprolaps, cystocele och/eller rectocele, allvarlig eller kronisk obstipation.
- I mycket sällsynta fall har det rapporterats att Vagiprev av misstag satts in i urinröret och möjligtvis till slut hamnar i blåsan. Felaktig placering bör därför övervägas som en differentialdiagnos vid symtom på cystit.
- Kvinnan kan tillfälligtvis få vaginit vid användning av Vagiprev. Det finns inget som talar för att effekten av Vagiprev påverkas av behandling mot vaginit eller att användning av Vagiprev påverkar effekten av behandlingen mot vaginit (se avsnitt 4.5).
- I mycket sällsynta fall har det rapporterats att Vagiprev har fäst vid vaginalvävnaden så att den behövs tas ut av sjukvårdspersonal. I vissa fall när vävnaden hade växt över ringen, avlägsnades ringen genom att skära i den utan att skära in i den överliggande vaginalvävnaden.
- Nedstämdhet och depression är välkända biverkningar vid användning av hormonella preventivmedel (se avsnitt 4.8). Depressioner kan vara allvarliga och är en välkänd riskfaktor för självmordsbeteende och självmord. Kvinnor ska rådas att kontakta läkare vid humörförändringar och depressiva symtom, också direkt efter inledd behandling.

## LÄKARUNDERSÖKNING/KONSULTATION

Innan användning av Vagiprev påbörjas eller sätts in på nytt ska en fullständig anamnes (inklusive hereditet) tas och graviditet uteslutas. Blodtrycket ska tas och en medicinsk undersökning ska utföras baserad på kontraindikationer (se avsnitt 4.3) och varningar (se avsnitt 4.4). Det är viktigt att informera kvinnan om venös och arteriell trombos, inklusive risken med Vagiprev jämfört med andra kombinerade hormonella preventivmedel, symtomen på VTE och ATE, de kända riskfaktorerna och vad hon ska göra i händelse av en misstänkt trombos.

Kvinnan ska också informeras om att noggrant läsa igenom bipacksedeln och följa de råd som ges där. Frekvensen och typen av undersökningar ska baseras på fastställda riktlinjer och anpassas individuellt till varje kvinna.

Kvinnor ska upplysas om att hormonella preventivmedel inte skyddar mot HIV-infektion (AIDS) eller andra sexuellt överförda sjukdomar.

## MINSKAD EFFEKT

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

## FÖRSÄMRAD CYKELKONTROLL

Med Vagiprev kan oregelbundna blödningar (spotting eller genombrottsblödning) uppträda. Om blödningar uppträder oregelbundet, efter tidigare regelbundna cykler medan Vagiprev har använts enligt rekommendationerna, ska icke-hormonella orsaker övervägas. Adekvata diagnostiska åtgärder behövs för att utesluta malignitet eller graviditet, vilket kan inkludera abrasio.

Hos en del kvinnor kan bortfallsblödningen utebli under den ringfria perioden. Om Vagiprev använts enligt instruktionerna i avsnitt 4.2, är det inte troligt att kvinnan är gravid. Om Vagiprev emellertid inte använts enligt instruktionerna innan den första uteblivna blödningen eller om två genombrottsblödningar uteblir efter varandra, måste graviditet uteslutas innan behandling med Vagiprev fortsätter.

## MANLIG EXPONERING AV ETINYLESTRADIOL OCH ETONOGESTREL

I vilken utsträckning samt vilken möjlig farmakologisk roll exponering av etinylestradiol och etonogestrel har för manliga sexualpartners, genom absorption via penis, har inte studerats.

## BRUSTNA RINGAR

Det har rapporterats om ringar som gått sönder under användning (se avsnitt 4.5). Vaginala skador i samband med brustna ringar har rapporterats. Om så sker bör kvinnan så fort som möjligt ta ut den brustna ringen och därefter sätta in en ny ring. Under de följande sju dagarna bör dessutom en barriärmetod, såsom manlig kondom, användas. Risken för graviditet ska övervägas och kvinnan ska dessutom kontakta sin barnmorska/läkare.

## UTSTÖTNING

Det har rapporterats om utstötning av Vagiprev t.ex. när ringen inte har satts in korrekt, i samband med tampongbyte, under samlag eller vid svår eller kronisk förstoppning. Förlängt uttag kan leda till att den preventiva effekten försvinner och/eller att genombrottsblödning uppstår. För att säkerställa effekt, bör kvinnan rådask att regelbundet kontrollera att Vagiprev är på plats (t.ex. före och efter samlag).

Om Vagiprev av misstag stöts ut och är uttagen från slidan **mindre än 3 timmar**, påverkas inte den preventiva effekten. Kvinnan ska skölja ren ringen med kallt eller ljummet vatten (inte varmt) och så snart som möjligt sätta in ringen igen, dock senast inom 3 timmar.

Om Vagiprev varit eller misstänks ha varit uttagen från slidan **mer än 3 timmar** kan den preventiva effekten ha minskat. Om så är fallet ska de tillämpliga råden som ges i avsnitt 4.2 "Tillfällig uttagning" följas.

## 4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

### INTERAKTIONER MED ANDRA LÄKEMEDEL

Observera: Man ska kontrollera produktresuméerna för övriga läkemedel som används för att identifiera potentiella interaktioner.

Effekter av andra läkemedel på Vagiprev

Interaktioner kan inträffa med läkemedel och (traditionella) växtbaserade läkemedel som inducerar mikrosomala enzymer, vilket kan resultera i ökad clearance av könshormoner, som kan leda till genombrottsblödningar och/eller utebliven antikonception.

#### Handhavande

Enzyminduktion kan observeras redan efter några dagars behandling. Maximal enzyminduktion ses generellt inom några veckor. Efter avslutad behandling kan enzyminduktion kvarstå under ca 4 veckor.

#### Korttidsbehandling

Kvinnor som behandlas med enzyminducerande läkemedel eller (traditionella) växtbaserade läkemedel ska temporärt använda sig av en barriärmetod eller en annan form av preventivmedel som komplement till Vagiprev. Observera: Vagiprev ska inte användas med vaginalpessar, cervixpessar eller kvinnlig kondom. Barriärmetod måste användas under hela den tid då läkemedlet intas samt under 28 dagar efter avslutad behandling. Om läkemedlet används under längre tid än de tre veckor då ringen används, ska nästa ring sättas in direkt, utan den vanliga ringfria perioden.

#### Långtidsbehandling

Hos kvinnor på långtidsbehandling med leverenzyminducerande aktiva substanser, rekommenderas en annan pålitlig icke-hormonell preventivmetod.

Följande interaktioner har rapporterats i litteraturen.

#### *Substanser som ökar clearance av kombinerade hormonella preventivmedel*

Interaktioner kan inträffa med läkemedel eller (traditionella) växtbaserade läkemedel som inducerar mikrosomala enzymer, speciellt cytokrom P450 (CYP), vilket kan resultera i ökad clearance som reducerar plasmakoncentrationen av könshormoner och kan minska effekten av kombinerade hormonella preventivmedel, inklusive Vagiprev. Dessa produkter inkluderar fenytoin, fenobarbital, primidon, bosentan, karbamazepin, rifampicin och möjligen också oxkarbazepin, topiramat, felbamat, griseofulvin, vissa HIV-proteashämmare (t.ex. ritonavir) och icke-nukleosida omvänt transkriptashämmare (t.ex. efavirenz) samt preparat innehållande det (traditionella) växtbaserade läkemedlet johannesört.

#### *Substanser med varierande effekter på clearance av kombinerade hormonella preventivmedel*

Vid samtidig administrering med hormonella preventivmedel, kan många kombinationer av HIV-proteashämmare (t.ex. nelfinavir) och icke-nukleosida omvänt transkriptashämmare (t.ex. nevirapin), och/eller kombinationer med HCV-läkemedel (t.ex. boceprevir, telaprevir) öka eller minska plasmakoncentrationerna av gestagener, inklusive etonogestrel eller östrogen. Nettoeffekten av dessa förändringar kan vara kliniskt relevanta i vissa fall.

#### *Substanser som minskar clearance av kombinerade hormonella preventivmedel*

Den kliniska relevansen av potentiella interaktioner med enzymhämmare är fortfarande okänd. Samtidig administrering av starka (t.ex. ketokonazol, itraconazol, klaritromycin) eller måttliga (t.ex. flukonazol, diltiazem, erytromycin) CYP3A4-hämmare kan öka serumkoncentrationer av östrogen eller gestagener, inklusive etonogestrel.

Det har rapporterats om brustna ringar vid samtidig användning av intravaginala preparat, inkluderande antimykotika, antibiotika och glidmedel (se avsnitt 4.4 "Brustna ringar"). Baserat på farmakokinetiska data är det inte troligt att vaginalt administrerade antimykotika eller spermiedödande medel påverkar effekten och säkerheten av Vagiprev.

Hormonella preventivmedel kan påverka metabolismen av andra läkemedel. Således kan plasma- och vävnadskoncentrationerna antingen öka (t.ex. ciklosporin) eller minska (t.ex. lamotrigin).

#### *Farmakodynamiska interaktioner*

Samtidig användning med läkemedel som innehåller ombitasvir/paritaprevir/ritonavir och dasabuvir, med eller utan ribavirin, kan öka risken för förhöjd ALAT. (se avsnitt 4.3 och 4.4).  
Därför måste personer som använder Vagiprev byta till en alternativ preventivmetod (t.ex. gestagenmetod eller icke-hormonell metod) innan behandling med denna läkemedelskombination påbörjas. Behandling med Vagiprev kan återupptas två veckor efter att behandlingen med denna läkemedelskombination har avslutats.

## LABORATORIETESTER

Användning av steroider som ingår i preventivmedel kan påverka vissa laboratorieparametrar, inklusive biokemiska parametrar för lever-, tyreoida-, binjure- och njurfunktion, plasmanivåer av bärarproteiner, (t.ex. kortikosteroidbindande globulin och sexualhormonbindande globulin) lipid/lipoproteinfraktioner, parametrar för kolhydratmetabolismen och parametrar för koagulation och fibrinolys. Dessa förändringar ligger vanligtvis inom normalområdet.

## INTERAKTION MED TAMPONGER

Farmakokinetiska data visar att tamponganvändning inte har någon effekt på den systemiska absorptionen av hormonerna som frisätts från Vagiprev. Vid sällsynta tillfällen kan Vagiprev stötas ut när tampongen tas ut (se avsnittet "Tillfällig uttagning").

### 4.6 Fertilitet, graviditet och amning

#### Graviditet

Vagiprev ska inte användas under graviditet. Om graviditet uppstår under användning av Vagiprev ska ringen tas ut. Omfattande epidemiologiska studier har varken visat på någon ökad risk för missbildningar hos barn till kvinnor som använt kombinerade p-piller innan graviditeten, eller några teratogena effekter när kombinerade p-piller av misstag tagits under tidig graviditet.

En klinisk studie med ett mindre antal kvinnor, visade att trots vaginal administrering, så är den intrauterina koncentrationen av hormoner med ring innehållandes etonogestrel/etinylestradiol densamma som hos användare av kombinerade p-piller (se avsnitt 5.2). Klinisk erfarenhet av utfallet av graviditeter med exponering för ring innehållandes etonogestrel/etinylestradiol saknas.

Den ökade risken för VTE under postpartumperioden ska beaktas vid återinsättning av Vagiprev (se avsnitt 4.2 och 4.4).

#### Amning

Amningen kan påverkas av östrogener, eftersom de kan reducera mängden bröstmjolk och även påverka dess sammansättning. Därför ska Vagiprev i allmänhet inte användas förrän den ammande kvinnan helt har avvant barnet. Små mängder av steroider och/eller metaboliter kan utsöndras i bröstmjölken men det finns inga bevis för att det påverkar barnets hälsa.

#### Fertilitet

Vagiprev är indicerat för förhindrande av graviditet. Om kvinnan vill sluta använda Vagiprev därför att hon vill bli gravid, rekommenderas hon att vänta tills hon har en naturlig menstruation innan hon försöker bli gravid, då detta hjälper henne att räkna ut beräknad förlossning.

### 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

### 4.8 Biverkningar

De vanligast rapporterade biverkningarna vid kliniska studier med Vagiprev var huvudvärk, vaginal infektion och vaginal sekretion, var och en rapporterad hos 5–6 % av kvinnorna.

#### Beskrivning av utvalda biverkningar

En ökad risk för arteriella och venösa trombotiska och tromboemboliska händelser, t ex hjärtinfarkt, stroke, transitorisk ischemisk attack, venös trombos och lungemboli har observerats hos kvinnor som använder kombinerade hormonella preventivmedel, vilket beskrivs mer ingående i avsnitt 4.4.

Andra biverkningar som också har observerats hos kvinnor som använder kombinerade hormonella preventivmedel beskrivs mer ingående i avsnitt 4.4.

Biverkningar som rapporterats i kliniska studier, observationsstudier eller efter marknadsintroduktionen för ring innehållandes etonogestrel/etinylestradiol återfinns i tabellen nedan. Den mest lämpliga MedDRA termen för att beskriva en speciell biverkning listas nedan.

Alla biverkningar är listade enligt organklass och frekvens; vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Klassificering av organsystem	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens <sup>1</sup>
Infektioner och infestationer	vaginal infektion	cervicit, cystit, urinvägsinfektion		
Immunsystemet				överkänslighetsreaktioner, inklusive angioödem och anafylaxi
Metabolism och Nutrition		ökad aptit		
Psykiska störningar	depression, minskad libido	känslomässig instabilitet, humörpåverkan, humörsvängningar		
Centrala och perifera nervsystemet	huvudvärk, migrän	yrsel, hypestesi		
Ögon		synrubbing		
Blodkärl		blodvallning	venös tromboembolism  arteriell tromboembolism	
Magtarmkanalen	buksmärta, illamående	svullen buk, diarré, kräkningar, förstoppning		
Hud och subkutan vävnad	akne	alopeci, eksem, klåda, hudutslag		kloasma, urtikaria
Muskuloskeletala systemet och bindväv		ryggsmärta, muskelkramp, smärta i extremiteterna		
Njurar och urinvägar		dysuri,		

Klassificering av organsystem	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens <sup>1</sup>
		täta trängningar, pollakisuri		
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	bröstspänningar, kvinnlig genital klåda, dysmenorré, bäckensmärta, vaginal sekretion,	amenorré, bröstobehag, bröstförstoring, förtätning av bröstvävnaden, cervixpolyp, blödning vid samlag, dyspareuni, cervixektopi, fibrocystisk bröstsjukdom, menorrhagi, metrorragi, bäckenobehag, premenstruellt spänningssyndrom (PMS), uteruskramp, vaginal brännande känsla, illaluktande flytning, vaginal smärta, vulvovaginalt obehag, vulvovaginal torrhet	galaktorré	penisobehag
Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället		trötthet, irritabilitet, olustkänsla, ödem, främmande kroppskänsla		överväxt av vävnad vid vaginalringsområdet
Undersökningar	viktökning	blodtrycksökning		
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer	vaginalringrelaterat obehag, utstötning av vaginalring	komplikationer med vaginalringen		vaginala skador i samband med brusten ring

<sup>1</sup>Lista baserat på spontant rapporterade biverkningar.

Hormonberoende tumörer (t ex levertumörer, bröstcancer) har rapporterats i samband med användning av kombinerade hormonella preventivmedel. För ytterligare information, se avsnitt 4.4.

Det har rapporterats att Vagiprev brister vid användning (se avsnitt 4.4 och 4.5).

#### *Interaktioner*

Genombrottsblödning och/eller utebliven antikonception kan vara ett resultat av interaktioner mellan andra läkemedel (enzyminducerare) och hormonella preventivmedel (se avsnitt 4.5).

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan).

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)  
Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea  
Biverkningsregistret  
PB 55  
00034 FIMEA

## 4.9 Överdoser

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

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga medel för gynekologiskt bruk, intravaginala preventivmedel, vaginalring med progestogen och östrogen, ATC-kod: G02BB01.

Verkningsmekanism

Vagiprev innehåller etonogestrel och etinylestradiol. Etonogestrel är ett 19-nortestosteron-derivat som binder med hög affinitet till progesteronreceptorer i målorganen. Etinylestradiol är ett östrogen som används i hög utsträckning i preventivmedel. Den preventiva effekten av ring innehållandes etonogestrel/etinylestradiol baseras på olika mekanismer, varav den viktigaste är ovulationshämning.

Klinisk effekt och säkerhet

Kliniska studier har genomförts över hela världen (USA, EU och Brasilien) på kvinnor mellan 18 och 40 år. Den preventiva säkerheten har visat sig vara åtminstone jämförbar med den som är känd för kombinerade preventivmedel. Följande tabell visar Pearl Index (antalet graviditeter hos 100 kvinnor som behandlats under ett år) från kliniska studier med ring innehållandes etonogestrel/etinylestradiol.

Analysmetod	Pearl Index	95 % KI	Antal cykler
ITT (användar + metodfel)	0,96	0,64–1,39	37 977
PP (metodfel)	0,64	0,35–1,07	28 723

Vid användning av högdoserade kombinerade p-piller (0,05 mg etinylestradiol) minskar risken för endometrie- och ovariecancer. Om detta också gäller vid lägre doserade hormonella preventivmedel som ring innehållandes etonogestrel/etinylestradiol återstår att undersöka.

### BLÖDNINGSMÖNSTER

I en stor jämförande studie mellan ring innehållandes etonogestrel/etinylestradiol och ett kombinerat p-piller innehållande 150/30 levonorgestrel/etinylestradiol (n = 512, n = 518) utvärderades blödningsmönstret under 13 cykler. Incidensen av genombrottsspotting och blödningar var låg bland ring-användare (2,0–6,4 %). Vidare inföll blödningarna för de flesta kvinnorna endast under den ringfria perioden (58,8–72,8 %).

### EFFEKTER PÅ BENTÄTHETEN



I en två-årsstudie jämfördes bentätheten hos användare av ring innehållandes etonogestrel/etinylestradiol (n = 76) och användare av icke hormonell spiral (n = 31). Inga negativa effekter på benmassan observerades.

Pediatrik population

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

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

### Etonogestrel

#### Absorption

Etonogestrel frisätts från ring innehållandes etonogestrel/etinylestradiol och absorberas snabbt via vaginalslemhinnan. Maximal serumkoncentration av etonogestrel på cirka 1700 pg/ml uppnås cirka 1 vecka efter insättningen. Serumkoncentrationerna visar små fluktuationer och minskar långsamt till cirka 1600 pg/ml efter 1 vecka, 1 500 pg/ml efter 2 veckor och 1 400 pg/ml efter 3 veckors användning. Den absoluta biotillgängligheten är cirka 100 %, vilket är högre än vid oral administrering. Cervikala och intrauterina nivåer av etonogestrel mättes hos ett mindre antal kvinnor som använde ring innehållandes etonogestrel/etinylestradiol eller ett oralt preventivmedel innehållande 0,150 mg desogestrel och 0,020 mg etinylestradiol. De observerade nivåerna var jämförbara.

#### Distribution

Etonogestrel binds till serumalbumin och sexualhormonbindande globulin (SHBG). Distributionsvolymen för etonogestrel är 2,3 l/kg.

#### Metabolism

Etonogestrel metaboliseras via de vanliga vägarna för steroidmetabolism. Clearance från serum är cirka 3,5 l/timme. Ingen direkt interaktion upptäcktes med samtidigt givet etinylestradiol.

#### Eliminering

Serumnivåerna av etonogestrel sjunker i två faser. Den slutliga eliminationsfasen karakteriseras av en halveringstid på cirka 29 timmar. Etonogestrel och dess metaboliter utsöndras via urin och galla med en kvot på cirka 1,7:1. Halveringstiden för utsöndringen av metaboliterna är cirka 6 dagar.

### Etinylestradiol

#### Absorption

Etinylestradiol frisätts från ring innehållandes etonogestrel/etinylestradiol och absorberas snabbt via vaginalslemhinnan. Maximal serumkoncentration av etinylestradiol på cirka 35 pg/ml uppnås 3 dagar efter insättningen, och minskar till 19 pg/ml efter 1 vecka, 18 pg/ml efter 2 veckor och 18 pg/ml efter 3 veckors användning. Den månatliga systemiska exponeringen av etinylestradiol ( $AUC_{0-\infty}$ ) med ring innehållandes etonogestrel/etinylestradiol är 10,9 ng tim/ml. Den absoluta tillgängligheten är cirka 56 %, vilket är jämförbart med oral administrering av etinylestradiol. Cervikala och intrauterina nivåer av etinylestradiol mättes hos ett mindre antal kvinnor som använde ring innehållandes etonogestrel/etinylestradiol eller ett oralt preventivmedel innehållande 0,15 mg desogestrel och 0,02 mg etinylestradiol. De observerade nivåerna var jämförbara.

#### Distribution

Etinylestradiol är i hög grad men icke-specifikt bundet till serumalbumin. Distributionsvolymen har fastställts till cirka 15 l/kg.

#### Metabolism

Etinylestradiol metaboliseras primärt genom aromatisk hydroxylering men ett stort antal olika hydroxylerade och metylerade metaboliter bildas. Dessa finns som fria metaboliter och som sulfat- och glukuronidkonjugat. Clearance är cirka 35 l/timme.

### Eliminering

Serumnivåerna av etinylestradiol minskar i två faser. Den slutliga eliminationsfasen karaktäriseras av en stor individuell variation i halveringstid, med ett medianvärde på cirka 34 timmar. Inget oförändrat etinylestradiol utsöndras. Metaboliterna av etinylestradiol utsöndras via urin och galla med en kvot på cirka 1,3:1. Halveringstiden för utsöndringen av metaboliterna är cirka 1,5 dagar

Särskilda populationer

#### *Pediatrisk population*

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

#### *Effekt av nedsatt njurfunktion*

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

#### *Effekten av nedsatt leverfunktion*

Inga studier har utförts för att utvärdera effekten av leversjukdom på farmakokinetiken för ring innehållandes etonogestrel/etinylestradiol. Emellertid kan steroidhormoner metaboliseras sämre hos kvinnor med nedsatt leverfunktion.

#### *Etniska grupper*

Inga formella studier har utförts för att utvärdera farmakokinetik hos olika etniska grupper.

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Prekliniska studier med etinylestradiol och etonogestrel har inte visat några andra risker för människa än de som kan förklaras av de farmakologiska egenskaperna hos etonogestrel och etinylestradiol.

### Miljöriskbedömning

Miljöriskbedömningsstudier har visat att 17 $\alpha$ -etinylestradiol och etonogestrel kan innebära en risk för ytvattenorganismer (se avsnitt 6.6).

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Etylenvinylacetat sampolymer, 28 % vinylacetat  
Polyuretan

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

2 år.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda temperaturanvisningar. Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Dospåse innehållandes en Vagiprev. Dospåsen är tillverkad av PET/aluminium/LDPE. Denna dospåse skyddar mot ljus och fukt. Dospåsen är förpackad i en kartong tillsammans med en bipacksedel och klistermärken som kvinnan kan sätta i sin kalender för att hjälpa henne att komma ihåg att sätta i och ta ut ringen.

Varje kartong innehåller 1,3 eller 6 ringar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Se avsnitt 4.2.

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

Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Detta läkemedel kan innebära en risk för miljön (se avsnitt 5.3). Efter uttagning ska Vagiprev-ringen läggas tillbaka i dospåsen som stängs ordentligt. Den stängda dospåsen med ringen kan sedan slängas med vanligt hushållsavfall eller lämnas in på apoteket för att kasseras enligt gällande anvisningar.

Oanvända ringar ska kasseras enligt gällande anvisningar. Vagiprev får inte spolans ned i toaletten eller slängs genom avloppssystem.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Orion Corporation  
Orionvägen 1  
FI-02200 Esbo  
Finland

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

34069

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 4. December 2017

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉ**

7.4.2021