

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Setlona 0,120 mg/0,015 mg na 24 ur vaginalni dostavni sistem

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Zdravilo Setlona vsebuje 11,0 mg etonogestrela in 3,474 mg etinilestradiola. Etonogestrel in etinilestradiol se 3 tedne sproščata iz obročka v povprečnih količinah 0,120 mg oz. 0,015 mg na 24 ur.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

vaginalni dostavni sistem

Zdravilo Setlona je prožen, prozoren in brezbarven ali skoraj brezbarven obroček z zunanjim premerom 54 mm in premerom na prerezu 4 mm.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

kontracepcija

Zdravilo Setlona je namenjeno ženskam v rodni dobi. Varnost in učinkovitost zdravila sta bili dokazani pri ženskah, starih od 18 do 40 let.

Pri odločitvi za predpisovanje zdravila Setlona je treba upoštevati obstoječe dejavnike tveganja za vsako posamezno žensko, predvsem za vensko tromboembolijo (VTE – venous thromboembolism), in kakšno je tveganje za VTE z zdravilom Setlona v primerjavi s tveganjem pri drugih kombiniranih hormonskih kontraceptivih (CHC - combined hormonal contraceptives) (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Da bi dosegli kontracepcijsko učinkovitost, je treba obroček Setlona uporabljati v skladu z navodili (glejte "Kako uporabljati zdravilo Setlona" in "Kako začeti z uporabo zdravila Setlona").

Pediatrična populacija

Varnosti in učinkovitosti zdravila Setlona pri mladostnicah, mlajših od 18 let, niso preučevali.

Način uporabe

KAKO UPORABLJATI ZDRAVILO SETLONA

Ženska si lahko zdravilo Setlona v nožnico vstavi sama, zdravnik pa ji mora svetovati, kako naj si ga

vstavi in kako odstrani. Za vstavljanje obročka v nožnico naj izbere položaj, ki je najbolj udoben zanjo, na primer stoje z dvignjeno eno nogo, čepe ali leže. Obroček naj stisne in si ga vstavi tako globoko v nožnico, da je ne bo motil.

Točen položaj obročka v nožnici ni bistvenega pomena za kontracepcijski učinek obročka (glejte slike 1 - 4).

Po vstavitvi zdravila Setlona (glejte poglavje "Kako začeti z uporabo zdravila Setlona") naj ga ženska pusti v nožnici neprekinjeno 3 tedne. Ženski je treba svetovati, naj redno preverja, ali je obroček Setlona še v nožnici (npr. pred in po spolnem odnosu). Če obroček Setlona slučajno izpade iz nožnice, naj upošteva navodila iz poglavja 4.2 "Kaj storiti, če je bil obroček začasno zunaj nožnice" (za dodatne informacije glejte tudi poglavje 4.4 "Izpad obročka"). Obroček Setlona naj vzame ven po 3 tednih uporabe, in sicer na isti dan v tednu, kot ga je vstavila. Po enotedenskem premoru brez uporabe obročka naj si vstavi nov obroček (npr. če je obroček Setlona vstavila v sredo ob približno 22.00 uri, naj ga tudi vzame ven v sredo čez 3 tedne ob približno 22.00 uri, naslednjo sredo pa naj si vstavi nov obroček). Obroček Setlona lahko ženska vzame ven s kazalcem, ki ga zatakne pod obroček, ali pa ga prime s kazalcem in sredincem in ga potegne ven (slika 5). Uporabljeni obroček naj spravi v vrečico (shranjujte nedosegljivo otrokom in hišnim ljubljencem) in ga zavrže, kot je opisano v poglavju 6.6. Odtegnitvena krvavitev običajno nastopi 2 do 3 dni po odstranitvi obročka Setlona in morda še ne bo popolnoma končana, ko bo že čas za vstavev naslednjega obročka.

Uporaba z drugimi vaginalnimi pregradnimi metodami za ženske

Obroček Setlona lahko vpliva na pravilno vstavev in položaj določenih pregradnih metod za ženske, kot so diafragma, maternični vložek ali kondom za ženske. Teh kontracepcijskih metod se ne sme uporabljati kot dodatne metode ob obročku Setlona.

Kako vstaviti obroček Setlona

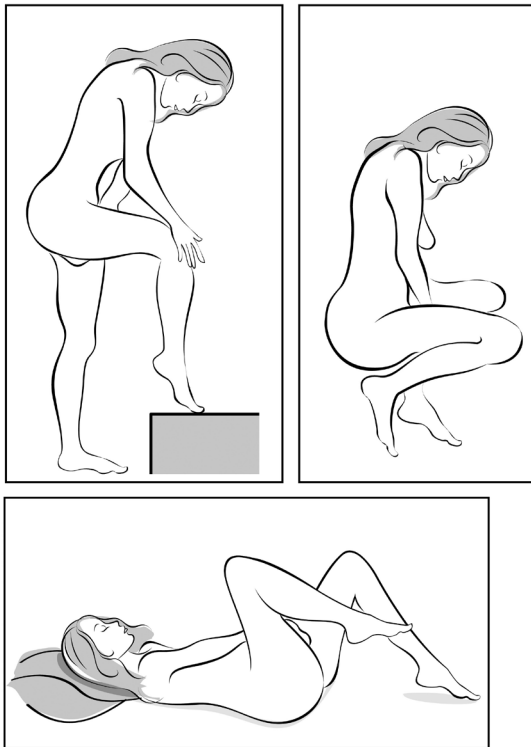


Slika 1

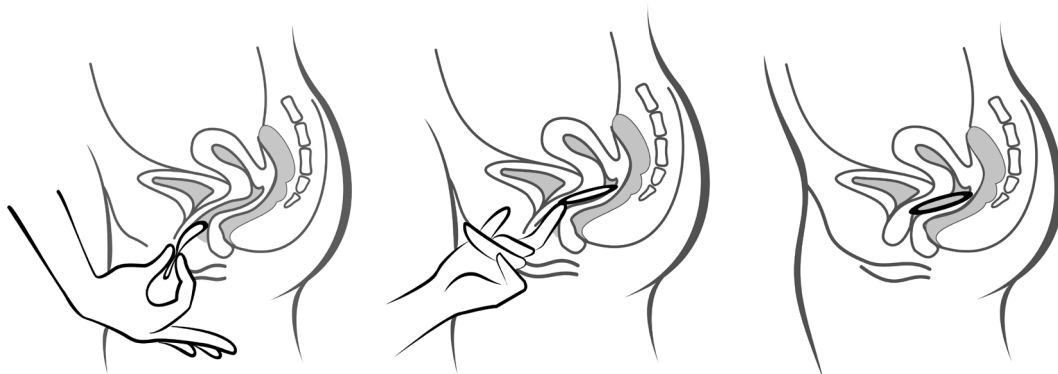
Vzemite obroček Setlona iz vrečice.



Slika 2
Obroček stisnite skupaj.



Slika 3
Izberite si udoben položaj za vstavljanje obročka.



slika 4A

slika 4B

slika 4C

Z eno roko vstavite obroček v nožnico (slika 4A). Če je potrebno, lahko z drugo razprete sramni ustnici. Potiskajte obroček v nožnico, dokler ne začutite, da vas več ne moti (slika 4B). Obroček pustite v nožnici 3 tedne (slika 4C).



Slika 5

Obroček lahko vzamete ven tako, da zataknete kazalec pod obroček, oziroma primite rob obročka s kazalcem in sredincem ter ga potegnite ven.

KAKO ZAČETI Z UPORABO ZDRAVILA SETLONA

Če ženska v preteklem ciklusu ni uporabljala hormonskega kontraceptiva

Zdravilo Setlona si mora vstaviti na prvi dan svojega naravnega menstrualnega ciklusa (tj. na prvi dan menstruacije). Obroček lahko začne uporabljati tudi od 2. do 5. dneva ciklusa, vendar se priporoča, da v prvem ciklusu prvih 7 dni uporabe zdravila Setlona uporablja še pregradno metodo.

Prehod s kombiniranega hormonskega kontraceptiva

Ženska naj si vstavi zdravilo Setlona najkasneje na dan, ki sledi običajnemu premoru brez jemanja tablet, uporabe obliža ali jemanja neaktivnih (placebo) tablet prejšnjega kombiniranega hormonskega kontraceptiva.

Če je ženska uporabljala prejšnjo kontracepcijsko metodo redno in pravilno ter obstaja razumna gotovost, da ni noseča, lahko opravi prehod z uporabe prejšnjega kombiniranega hormonskega kontraceptiva na zdravilo Setlona na kateri koli dan ciklusa.

Premora brez jemanja hormonov v okviru prejšnje kontracepcijske metode ne sme nikoli podaljšati preko priporočene dolžine.

Prehod z izključno progestogenske metode (mini tablete, implantata (vsadka) ali injekcij) ali intrauterinoga sistema (materničnega vložka; IUD – intrauterine device) s progestogenom

Ženska lahko preide z uporabe mini tabletk na zdravilo Setlona na kateri koli dan (pri implantatu ali pri intrauterinem sistemu naj to stori na dan njegove odstranitve, pri injekcijah pa takrat, ko bi morala prejeti naslednjo injekcijo), vendar mora v vseh teh primerih v času prvih 7 dni uporabe zdravila Setlona uporabljati tudi dodatno pregradno metodo.

Po splavu v prvem trimesečju nosečnosti

Z uporabo zdravila Setlona lahko ženska začne takoj. Pri tem ji ni treba uporabljati dodatnih kontracepcijskih ukrepov. Če takojšnja uporaba ni zaželeno, mora upoštevati nasvet pod naslovom "Če ženska v preteklem ciklusu ni uporabljala hormonskega kontraceptiva". Svetuje se ji, naj medtem uporablja drugo kontracepcijsko metodo.

Po porodu ali splavu v drugem trimesečju nosečnosti

Za doječe matere glejte poglavje 4.6.

Ženskam iz te skupine je treba svetovati, naj začnejo uporabljati zdravilo v četrtem tednu po porodu ali splavu v drugem trimesečju nosečnosti. Če ga bodo začele uporabljati kasneje, se jim svetuje, naj v prvih 7 dneh uporabe zdravila Setlona uporabljajo dodatno pregradno metodo. Če je ženska že imela spolni odnos, je treba izključiti nosečnost oziroma mora ženska počakati na prvo menstruacijo, preden bo lahko začela uporabljati zdravilo Setlona.

ODSTOPANJA OD PRIPOROČENEGA REŽIMA UPORABE

Če ženska odstopi od priporočenega režima uporabe, se lahko zmanjšata kontracepcijska učinkovitost zdravila in nadzor ciklusa. Da bi se izognili izgubi kontracepcijske učinkovitosti v primeru odstopanj, se lahko ženski svetuje naslednje:

- **Kaj storiti v primeru podaljšanega premora brez uporabe obročka**

Ženska naj si vstavi novi obroček, takoj ko se spomni. Poleg tega mora v naslednjih 7 dneh uporabljati pregradno metodo, na primer kondom za moške. Če je imela v času premora spolni odnos, je treba upoštevati možnost nosečnosti. Daljši ko je premor brez uporabe obročka, večje je tveganje za nosečnost.

- **Kaj storiti, če je bil obroček začasno zunaj nožnice**

Zdravilo Setlona naj si ženska pusti v nožnici neprekinjeno 3 tedne. Če ji obroček slučajno izpade iz nožnice, ga lahko spere s hladno do mlačno (ne vročo) vodo in si ga takoj ponovno vstavi. Če je bilo zdravilo Setlona zunaj nožnice **manj kot 3 ure**, njegova kontracepcijska učinkovitost ne bo zmanjšana. Ženska naj si ga čimprej ponovno vstavi, najkasneje pa v roku 3 ur. Če je bilo zdravilo Setlona zunaj nožnice oziroma ženska sumi, da je bilo zunaj nožnice **več kot 3 ure v 1. ali 2. tednu** uporabe, je lahko njegova kontracepcijska učinkovitost zmanjšana. Obroček naj si ponovno vstavi, takoj ko se spomni. Dokler ni obroček Setlona v nožnici neprekinjeno 7 dni, naj uporablja tudi pregradno metodo, na primer kondom za moške. Daljši ko je čas, ko je bilo zdravilo Setlona zunaj nožnice, in bližje ko je ta čas premoru brez uporabe obročka, večje je tveganje za nosečnost.

Če je bilo zdravilo Setlona zunaj nožnice oziroma ženska sumi, da je bilo zunaj nožnice **več kot 3 ure v 3. tednu** tritedenskega obdobja uporabe obročka, je lahko njegova kontracepcijska učinkovitost zmanjšana. Ženska naj tak obroček zavrže in upošteva eno od naslednjih dveh možnosti:

1. Nemudoma naj si vstavi nov obroček.
Opomba: Ko si bo vstavila nov obroček, se bo začelo naslednje tritedensko obdobje uporabe. V tem primeru morda ne bo imela odtegnitvene krvavitve iz prejšnjega ciklusa, lahko pa se pojavijo vmesna krvavitve ali krvavi madeži.
2. Ženska naj si po odtegnitveni krvavitvi vstavi nov obroček najkasneje 7 dni (7 x 24 ur) po izpadu ali po odstranitvi prejšnjega obročka.
Opomba: To možnost sme uporabiti le, če je bil obroček neprekinjeno v nožnici v prejšnjih 7 dneh.

Če je bilo zdravilo Setlona zunaj nožnice neznan čas, je treba upoštevati možnost nosečnosti. Pred vstavitvijo novega obročka je treba narediti test nosečnosti.

- **Kaj storiti v primeru podaljšane uporabe obročka**

Kljub temu, da to ni priporočljiv režim uporabe, je kontracepcijska učinkovitost zdravila Setlona še vedno zadostna, če je ženska uporabljala obroček **največ 4 tedne**. Lahko ima enotedenski premor brez uporabe obročka in si potem vstavi novega. Če je bilo zdravilo Setlona v nožnici **več kot 4 tedne**, je lahko njegova kontracepcijska učinkovitost zmanjšana in se mora pred uporabo novega obročka Setlona izključiti nosečnost.

Če ženska ni upoštevala priporočenega režima uporabe in ni imela odtegnitvene krvavitve v času naslednjega premora brez uporabe obročka, se mora pred uporabo novega obročka Setlona izključiti nosečnost.

KAKO SE PRESTAVI OZIROMA KAKO SE ZAKASNI MENSTRUACIJO

Če je v izjemnih primerih potrebno **zakasniti** menstruacijo, si lahko ženska vstavi nov obroček takoj, brez premora, in ga uporablja do 3 tedne. V tem času bo lahko imela vmesne krvavitve ali krvave madeže. Po običajnem enotedenskem premoru naj nato nadaljuje z redno uporabo zdravila Setlona.

Za **prestavitve** menstruacije na kateri drug dan v tednu, kot jo ima običajno po sedajni shemi uporabe, se lahko ženski svetuje, naj skrajša trajanje naslednjega premora za želeno število dni. Krajši ko je premor, večje je tveganje, da ne bo imela odtegnitvene krvavitve, ampak bo imela med uporabo naslednjega obročka vmesne krvavitve oziroma krvave madeže.

4.3 Kontraindikacije

Kombiniranih hormonskih kontraceptivov (CHC) se ne sme uporabljati pri naslednjih stanjih. Če se katera od teh bolezni ali motenj pojavi prvič prav med uporabo zdravila Setlona, ga mora ženska nemudoma odstraniti:

- Prisotnost ali tveganje za vensko tromboembolijo (VTE - venous thromboembolism)
 - venska tromboembolija – obstoječa VTE (zdravljenje z antikoagulanti) ali v anamnezi (npr. globoka venska tromboza [DVT - deep venous thrombosis] ali pljučna embolija [PE - pulmonary embolism]),
 - znana dedna ali pridobljena nagnjenost k venski tromboemboliji, kot so odpornost za aktivirani protein C (vključno s faktorjem V Leiden), pomanjkanje antitrombina III, pomanjkanje proteina C, pomanjkanje proteina S,
 - velik kirurški poseg s podaljšano imobilizacijo (glejte poglavje 4.4),
 - veliko tveganje za vensko tromboembolijo zaradi prisotnosti več dejavnikov tveganja (glejte poglavje 4.4).
- Prisotnost ali tveganje za arterijsko tromboembolijo (ATE – arterial thromboembolism)
 - arterijska tromboembolija – obstoječa arterijska tromboembolija, arterijska tromboembolija v anamnezi (npr. miokardni infarkt) ali prodrom (npr. angina pectoris),
 - cerebrovaskularna bolezen – obstoječa možganska kap, možganska kap v anamnezi ali prodrom (npr. tranzitorna ishemična ataka (TIA - transient ischaemic attack)),
 - znana dedna ali pridobljena nagnjenost k arterijski tromboemboliji, kot so hiperhomocisteinemija in antifosfolipidna protitelesa (antikardiolipinska protitelesa, lupusni antikoagulant),
 - napadi migrene z žariščnimi nevrološkimi simptomi v anamnezi,
 - veliko tveganje za arterijsko tromboembolijo zaradi več dejavnikov tveganja (glejte poglavje 4.4) ali prisotnost katerega od resnih dejavnikov tveganja, kot so:
 - sladkorna bolezen z zapleti na ožilju
 - huda hipertenzija
 - huda dislipoproteinemija

- pankreatitis ali pankreatitis v anamnezi, če je povezan z izrazito hipertrigliceridemijo,
- obstoječa huda jetrna bolezen ali huda jetrna bolezen v anamnezi, dokler se izvidi delovanja jeter ne povrnejo na normalne vrednosti,
- obstoječi jetrni tumorji ali jetrni tumorji v anamnezi (benigni ali maligni),
- znane maligne bolezni ali sum na maligno bolezen genitalnih organov ali dojk, če so pod vplivom steroidnih spolnih hormonov,
- nediagnosticirane vaginalne krvavitve,
- preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov v zdravilu Setlona, navedeno v poglavju 6.1.

Zdravilo Setlona je kontraindicirano za sočasno uporabo z zdravili, ki vsebujejo ombitasvir/paritaprevir/ritonavir in dasabuvir, z zdravili, ki vsebujejo glekaprevir/pibrentasvir ali sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir (glejte poglavje 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

OPOZORILA

Če je prisotno katero od spodaj navedenih stanj ali dejavnikov tveganja, se je treba z žensko pogovoriti o primernosti zdravila Setlona.

Ob poslabšanju ali prvem pojavu katerega od teh stanj ali dejavnikov tveganja je treba ženski svetovati, da se posvetuje z zdravnikom, ali je treba uporabo zdravila Setlona prekiniti.

1. Bolezni ožilja

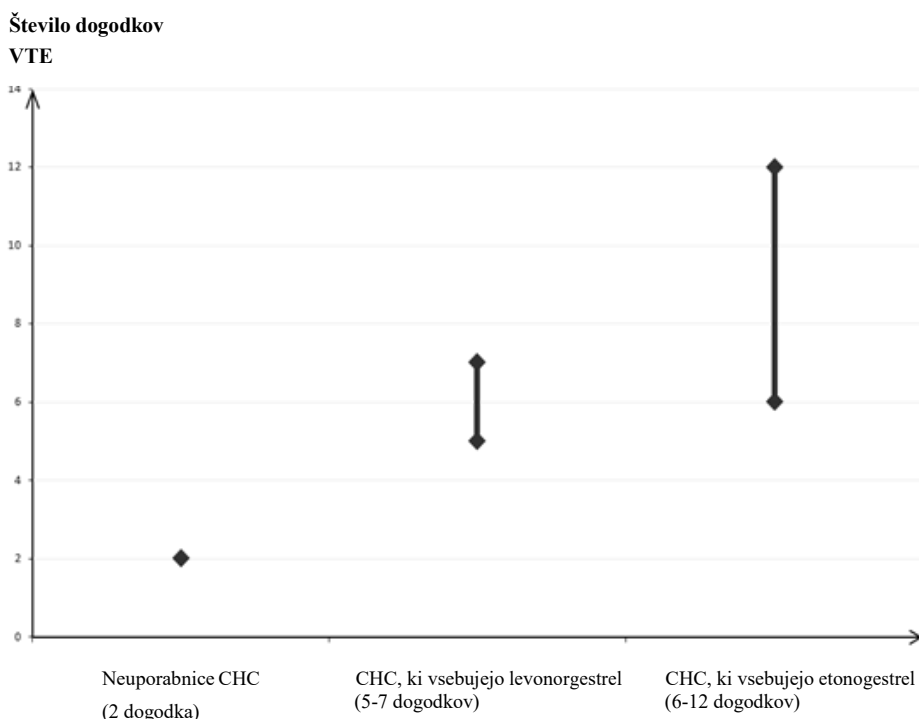
Tveganje za vensko tromboembolijo (VTE)

- Z uporabo katerega koli kombiniranega hormonskega kontraceptiva (CHC) je tveganje za vensko tromboembolijo (VTE) večje kot pri neuporabi. **Zdravila, ki vsebujejo levonorgestrel, norgestim ali noretisteron, so povezana z najmanjšim tveganjem za VTE. Pri drugih zdravilih, na primer zdravilu Setlona, je lahko tveganje do dvakrat večje. Odločitev za uporabo katerega koli zdravila, razen tistega z najmanjšim tveganjem za VTE, je treba sprejeti po pogovoru z žensko, ko le-ta zagotovo razume tveganje za VTE, povezano z zdravilom Setlona, kako na to tveganje vplivajo prisotni dejavniki tveganja in da je tveganje za VTE največje v prvem letu uporabe. Obstajajo nekateri dokazi, da se tveganje poveča, če se začne kombinirane hormonske kontraceptive ponovno uporabljati po 4 ali več tednih premora.**
- Pri približno 2 od 10.000 žensk, ki ne uporabljajo kombiniranih hormonskih kontraceptivov in niso noseče, se bo v enem letu pojavila VTE. Vendar pa je lahko pri vsaki posamezni ženski tveganje veliko večje, kar je odvisno od prisotnih dejavnikov tveganja (glejte spodaj).
- Ocenjuje se, da se bo v enem letu pojavila VTE pri približno 6¹ od 10.000 žensk, ki uporabljajo nizkoodmerne kombinirane hormonske kontraceptive, ki vsebujejo levonorgestrel. Ugotovili so neskladnost izsledkov o tveganjih za VTE z obročkom, ki vsebuje etonogestrel/etinilestradiol, v primerjavi s tveganjem pri kombiniranih hormonskih kontraceptivih, ki vsebujejo levonorgestrel (z ocenami relativnega tveganja v razponu od brez povečanja tveganja - RT = 0,96 - do skoraj 2-kratnega povečanja - RT = 1,90). To ustreza med 6 in 12 VTE na leto na 10.000 žensk, ki uporabljajo obroček, ki vsebuje etonogestrel/etinilestradiol.

¹Srednja vrednost območja od 5-7 na 10.000 žensk-let; temelji na relativnem tveganju za kombinirane hormonske kontraceptive, ki vsebujejo levonorgestrel v primerjavi z neuporabo, ki je približno 2,3 do 3,6.

- V obeh primerih je število VTE na leto manjše od pričakovanega števila VTE pri ženskah med nosečnostjo ali v obdobju po porodu.
- VTE se v 1-2 % primerov lahko konča smrtno.

Število dogodkov VTE na 10.000 žensk v enem letu



- Izredno redko so pri ženskah, ki so uporabljale kombinirane hormonske kontraceptive, poročali o trombozi v drugih žilah, npr. jetrnih, mezenteričnih, ledvičnih ali mrežničnih venah in arterijah.

Dejavniki tveganja za VTE

Tveganje za venske trombembolične zaplete pri uporabnicah kombiniranih hormonskih kontraceptivov se lahko bistveno poveča pri ženskah z dodatnimi dejavniki tveganja, predvsem če je dejavnikov tveganja več (glejte preglednico).

Uporaba zdravila Setlona je kontraindicirana pri ženskah z več dejavniki tveganja, ker pri njih obstaja veliko tveganje za vensko trombozo (glejte poglavje 4.3). Če ima ženska več kot en dejavnik tveganja, se lahko tveganje poveča za več kot je seštevek posameznih dejavnikov - v tem primeru je treba upoštevati skupno tveganje za VTE. Če se oceni, da je razmerje med koristmi in tveganji negativno, se kombiniranih hormonskih kontraceptivov ne sme predpisati (glejte poglavje 4.3).

Preglednica: Dejavniki tveganja za VTE

Dejavnik tveganja	Opomba
Debelost (indeks telesne mase več kot 30 kg/m ²)	Tveganje se z večanjem indeksa telesne mase bistveno poveča. Predvsem pomembno je, da se to tveganje upošteva ob prisotnosti drugih dejavnikov tveganja.
Dolgotrajna imobilizacija, veliki kirurški posegi, vsak kirurški poseg na nogah ali v medenici, nevrološka operacija ali velika poškodba Opozorilo: začasna imobilizacija, vključno z letalskim poletom, ki traja več kot 4 ure, je lahko dejavnik tveganja za VTE, zlasti pri ženskah z drugimi dejavniki tveganja.	V teh primerih se priporoča prekinitev uporabe obliža/tablete/obročka (vsaj štiri tedne pred načrtovanim kirurškim posegom) in ponovni začetek uporabe šele dva tedna po popolni remobilizaciji. Za preprečevanje neželene nosečnosti je treba uporabiti druge kontracepcijske metode. Če uporaba zdravila Setlona ni bila predhodno prekinjena, je treba razmisliti o antitrombotičnem zdravljenju.
Pozitivna družinska anamneza (venska tromboembolija kadar koli pri sorojencu ali staršu, predvsem v sorazmerno zgodnji starosti, npr. pred 50. letom starosti)	Če obstaja sum na dedno nagnjenost, je treba žensko pred odločitvijo za uporabo kombiniranih hormonskih kontraceptivov napotiti po nasvet k specialistu.
Druga klinična stanja, povezana z VTE	Rak, sistemski eritematozni lupus, hemolitično uremični sindrom, kronična vnetna črevesna bolezen (Crohnova bolezen ali ulcerozni kolitis) in srpastocelična bolezen.
Starost	Predvsem pri starejših od 35 let.

- O možni vlogi varikoznih ven in superficialnega tromboflebitisa pri nastanku ali napredovanju venske tromboze ni enotnega mnenja.
- Upoštevati je treba povečano tveganje za tromboembolije med nosečnostjo in predvsem v 6-tedenskem obdobju po porodu (za informacije glede nosečnosti in dojenja glejte poglavje 4.6).

Simptomi VTE (globoka venska tromboza in pljučna embolija)

Če se pojavijo simptomi, je treba ženski svetovati, da poišče nujno medicinsko pomoč in pove zdravstvenemu delavcu, da jemlje kombinirani hormonski kontraceptiv.

Simptomi globoke venske tromboze (DVT) lahko vključujejo:

- oteklost ene noge in/ali stopala ali vzdolž vene v nogi;
- bolečino ali občutljivost noge, ki se jo lahko občuti le med stanjem ali hojo;
- večji občutek toplote v prizadeti nogi; rdeča ali spremenjena barva kože noge.

Simptomi pljučne embolije (PE) lahko vključujejo:

- nenadni pojav nepojasnjene kratke sape ali hitrega dihanja;
- nenadno kašljanje, ki je lahko povezano s hemoptizo;
- ostro bolečino v prsnem košu;

- hudo vrtoglavico ali omotičnost;
- hiter ali nereden srčni utrip.

Nekateri od teh simptomov (npr. "kratka sapa", "kašljanje") niso specifični, zato jih je mogoče napačno razlagati kot bolj pogoste ali manj resne dogodke (npr. okužbe dihal).

Drugi znaki zapore žilja lahko vključujejo nenadno bolečino, oteklost in rahlo modrikaste okončine.

Če se pojavi zapora v očesu, lahko simptomi zajemajo zameglitev vida brez bolečine, ki lahko napreduje do izgube vida. Včasih se lahko izguba vida pojavi skoraj takoj.

Tveganje za arterijsko tromboembolijo (ATE)

V epidemioloških študijah so uporabo kombiniranih hormonskih kontraceptivov povezali z večjim tveganjem za arterijsko tromboembolijo (miokardni infarkt) ali cerebrovaskularni dogodek (npr. tranzitorna ishemična ataka, možganska kap). Arterijske tromboembolije so lahko smrtne.

Dejavniki tveganja za ATE

Tveganje za arterijske tromboembolične zaplete ali cerebrovaskularne dogodke pri uporabnicah kombiniranih hormonskih kontraceptivov se pri ženskah z dejavniki tveganja poveča (glejte preglednico).

Uporaba zdravila Setlona je kontraindicirana, če ima ženska en resen ali več dejavnikov tveganja za ATE, ker pri njej obstaja veliko tveganje za arterijsko trombozo (glejte poglavje 4.3). Če ima ženska več kot en dejavnik tveganja, se lahko tveganje poveča za več, kot je seštevek posameznih dejavnikov - v tem primeru je treba upoštevati skupno tveganje. Če se oceni, da je razmerje med koristmi in tveganji negativno, se kombiniranih hormonskih kontraceptivov ne sme predpisati (glejte poglavje 4.3).

Preglednica: Dejavniki tveganja za ATE

Dejavnik tveganja	Opomba
Starost	Predvsem pri starejših od 35 let.
Kajenje	Ženskam je treba odsvetovati kajenje, če želijo uporabljati kombinirane hormonske kontraceptive. Ženskam, starim več kot 35 let, ki še naprej kadijo, je treba svetovati, da uporabijo drugačno kontracepcijsko metodo.
Hipertenzija	
Debelost (indeks telesne mase več kot 30 kg/m ²)	Tveganje se z večanjem indeksa telesne mase bistveno poveča. To je pomembno predvsem pri ženskah, ki imajo še druge dejavnike tveganja.
Pozitivna družinska anamneza (arterijska tromboembolija kadar koli pri sorojencu ali staršu, predvsem v sorazmerno zgodnji starosti, npr. pred 50. letom starosti)	Če obstaja sum na dedno nagnjenost, je treba žensko pred odločitvijo za uporabo kombiniranih hormonskih kontraceptivov napotiti po nasvet k specialistu.

Migrena	Če se pri ženskah, ki uporabljajo kombinirane hormonske kontraceptive, pogosteje pojavijo migrene ali so te hujše (kar je lahko prodrom cerebrovaskularnega dogodka), je to lahko razlog za takojšnjo prekinitev uporabe.
Druga klinična stanja, povezana z neželenimi žilnimi dogodki	Sladkorna bolezen, hiperhomocisteinemija, bolezen srčnih zaklopk in atrijska fibrilacija, dislipoproteinemija in sistemski eritematozni lupus.

Simptomi ATE

Če se pojavijo simptomi, je treba ženski svetovati, da poišče nujno medicinsko pomoč in pove zdravstvenemu delavcu, da jemlje kombinirani hormonski kontraceptiv.

Simptomi cerebrovaskularnega dogodka lahko vključujejo:

- nenadno odrevenelost ali šibkost obraza, rok ali nog, predvsem na eni strani telesa;
- nenadne težave s hojo, omotičnost, izgubo ravnotežja ali koordinacije;
- nenadno zmedenost, nerazložno govorjenje ali težave z razumevanjem;
- nenadne težave z vidom na enem ali obeh očesih;
- nenaden, hud ali dolgotrajen glavobol brez znanega razloga;
- izgubo zavesti ali omedlevico z epileptičnim napadom ali brez njega.

Začasni simptomi kažejo na tranzitorno ishemično atako (TIA).

Simptomi miokardnega infarkta lahko vključujejo:

- bolečino, nelagodje, pritisk, občutek teže, občutek stiskanja ali polnosti v prsnem košu, rokah ali pod prsnico;
 - nelagodje, ki se širi v hrbet, čeljust, žrelo, roko, želodec;
 - občutek polnosti, prebavne motnje ali dušenje;
 - znojenje, navzeo, bruhanje ali omotico;
 - izjemno šibkost, tesnobo ali kratko sapo;
 - hiter ali nereden srčni utrip.
- V primeru suma na ali potrjene VTE ali ATE je treba prenehati z uporabo CHC. Zaradi teratogenosti antikoagulantne terapije (s kumarini) mora med zdravljenjem z njimi ženska vedno uporabljati primerno kontracepcijo.

2. Tumorji

- Epidemiološke študije kažejo, da je dolgotrajna uporaba peroralnih kontraceptivov dejavnik tveganja za nastanek raka materničnega vratu pri ženskah, okuženih s humanim papiloma virusom (HPV). Vendar strokovnjaki še vedno ne vedo zagotovo, koliko so na dobljene izsledke vplivali moteči dejavniki (npr. razlike v številu spolnih partnerjev ali v uporabi pregradnih kontraceptivov). Epidemiološki podatki o tveganju za nastanek raka materničnega vratu pri uporabnicah zdravila Setlona niso na voljo (glejte "Zdravniški pregled in posvet").
- Po metaanalizi 54 epidemioloških študij so poročali o rahlo povečanem relativnem tveganju (RT = 1,24), da bo pri ženskah, ki trenutno jemljejo kombinirane peroralne kontraceptive, postavljena diagnoza raka dojk. Dodatno tveganje postopoma izgine v času 10 let po prenehanju uporabe kombiniranega peroralnega kontraceptiva. Ker je pri ženskah, mlajših od 40 let, rak dojk redka bolezen, je dodatno število diagnoz raka dojk pri ženskah, ki trenutno uporabljajo kombinirane

peroralne kontraceptive oz. so jih uporabljale pred kratkim, majhno glede na skupno tveganje za raka dojk. Primeri raka dojk, diagnosticirani pri ženskah, ki so kadar koli uporabljale kombinirane peroralne kontraceptive, so običajno manj klinično napredovali kot pri tistih, ki jih nikoli niso uporabljale. Opaženo povečano tveganje bi lahko bilo tudi posledica zgodnejše diagnoze raka dojk pri uporabnicah kombiniranih peroralnih kontraceptivov, bioloških učinkov kombiniranih peroralnih kontraceptivov ali pa kombinacije obeh dejavnikov.

- V redkih primerih so pri uporabnicah kombiniranih peroralnih kontraceptivov poročali o nastanku benignih jetrnih tumorjev, še redkeje pa o malignih jetrnih tumorjih. V osamljenih primerih so ti tumorji vodili do pojava smrtno nevarnih intraabdominalnih krvavitev. Če se pri ženski, ki uporablja zdravilo Setlona, pojavijo hude bolečine v zgornjem delu trebuha, povečanje jeter ali znaki krvavitev v trebuhu, je treba v diferencialni diagnozi vedno upoštevati tudi morebitne jetrne tumorje.

3. Druge bolezni/motnje

- Ženske s hipertrigliceridemijo ali hipertrigliceridemijo v družinski anamnezi imajo lahko povečano tveganje za nastanek pankreatitisa med jemanjem hormonskih kontraceptivov.
- Čeprav so pri mnogih ženskah, ki jemljejo hormonske kontraceptive, poročali o majhnem zvišanju krvnega tlaka, pa klinično pomembno zvišanje opazijo le redko. Povezava med uporabo hormonskih kontraceptivov in klinično hipertenzijo še ni bila dokazana. Če pa se med uporabo zdravila Setlona pojavi trajna, klinično pomembna hipertenzija, potem je smiselno, da zdravnik ustavi uporabo obročka in začne zdraviti hipertenzijo. Ko se z antihipertenzivno terapijo doseže normotenzivne vrednosti, lahko ženska nadaljuje z uporabo zdravila Setlona, če zdravnik meni, da je to ustrezno.
- Poročali so, da se naslednje bolezni ali motnje pojavijo ali poslabšajo tako med nosečnostjo kot med uporabo hormonskih kontraceptivov, vendar dokazi o njihovi povezavi z uporabo tovrstnih zdravil niso dokončni: zlatenica in/ali pruritus, povezan s holestazo, nastanek žolčnih kamnov, porfirija, sistemski eritematozni lupus, hemolitično uremični sindrom, Sydenhamova horeja, herpes gestationis, izguba sluha zaradi otoskleroze, (hereditarni) angioedem.
- Eksogeni estrogeni lahko povzročijo ali poslabšajo simptome hereditarnega in pridobljenega angioedema.
- Pri akutnih ali kroničnih motnjah delovanja jeter je lahko potrebna ukinitve uporabe zdravila Setlona, dokler se kazalci delovanja jeter ne povrnejo na normalo. V primeru ponovitve holestatske zlatenice in/ali pruritusa, povezanega s holestazo, ki sta se prvič pojavila med nosečnostjo ali med predhodno uporabo steroidnih spolnih hormonov, mora ženska prenehati z uporabo obročka.
- Čeprav lahko estrogeni in progesterogeni vplivajo na odpornost perifernih tkiv na insulin in na glukozno toleranco, ni dokazov, da bi bilo treba pri bolnicah s sladkorno boleznijo, ki uporabljajo hormonsko kontracepcijo, spremeniti režim zdravljenja. Vsekakor pa je treba ženske s sladkorno boleznijo skrbno spremljati med uporabo zdravila Setlona, še posebej v prvih nekaj mesecih njegove uporabe.
- Pri uporabi hormonskih kontraceptivov so poročali o novem pojavu ali poslabšanju Crohnove bolezni in ulceroznega kolitisa, vendar dokazi o povezavi z uporabo niso zadostni.
- Občasno se lahko pojavi kloazma, še posebej pri ženskah s kloazmo gravidarum v anamnezi. Ženske, ki so nagnjene k pojavu kloazme, se morajo med uporabo zdravila Setlona izogibati izpostavljenosti soncu ali ultravijoličnemu sevanju.
- Če ima ženska katero od naslednjih bolezni ali motenj, si morda ne bo mogla pravilno vstaviti zdravila Setlona ali ga bo lahko celo izgubila: prolaps materničnega vratu, cistokela in/ali rektokela, močno ali kronično zaprtje. Zelo redko so poročali, da si je ženska nenamerno vstavila obroček Setlona v sečnico in da je po možnosti prišel v mehur. Zato je potrebno upoštevati

- možnost nepravilne vstavitve obročka v diferencialni diagnozi v primeru simptomov cistitisa.
- Med uporabo zdravila Setlona imajo lahko ženske občasno vaginitis. Ne kaže, da bi zdravljenje vaginitisa vplivalo na učinkovitost zdravila Setlona, ali da bi uporaba zdravila Setlona vplivala na zdravljenje vaginitisa (glejte poglavje 4.5).
- V zelo redkih primerih so poročali, da se je obroček sprijel s tkivom nožnice in ga je moral zato odstraniti zdravstveni delavec. V nekaj primerih, ko se je tkivo razraslo preko obročka, so obroček odstranili tako, da so ga izrezali, ne da bi pri tem zarezali v vaginalno tkivo nad njim.
- Depresivno razpoloženje in depresija sta dobro znana neželena učinka uporabe hormonskih kontraceptivov (glejte poglavje 4.8). Depresija je lahko resna in je dobro znan dejavnik tveganja za samomorilno vedenje in samomor. Ženskam je treba svetovati, naj pri spremembah razpoloženja in znakih depresije, vključno kmalu po začetku zdravljenja, stopijo v stik z zdravnikom.

ZDRAVNIŠKI PREGLED/POSVET

Preden ženska začne prvič ali ponovno uporabljati zdravilo Setlona, se mora zdravnik seznaniti z njeno anamnezo (tudi z družinsko) in izključiti nosečnost. Izmeriti je treba krvni tlak in opraviti klinični pregled, predvsem glede kontraindikacij (glejte poglavje 4.3) in posebnih opozoril (glejte poglavje 4.4). Pomembno je žensko opozoriti na informacije glede venske in arterijske tromboze, vključno s tveganjem zdravila Setlona v primerjavi z drugimi kombiniranimi hormonskimi kontraceptivi, simptomi VTE in ATE, znanimi dejavniki tveganja in kaj je treba storiti ob sumu na trombozo.

Ženski je treba svetovati, naj natančno prebere navodilo za uporabo in upošteva nasvete. Pogostnost in naravo pregledov je treba določiti glede na smernice in ju prilagoditi posamezni ženski.

Ženske je treba poučiti, da hormonski kontraceptivi ne varujejo pred okužbo z virusom HIV (AIDS-em) in drugimi spolno prenosljivimi boleznimi.

ZMANJŠANA UČINKOVITOST

Učinkovitost zdravila Setlona je lahko zmanjšana v primeru, da ženska ne upošteva navodil za uporabo (glejte poglavje 4.2) ali da sočasno jemlje zdravila, ki zmanjšujejo koncentracije etinilestradiola in/ali etonogestrela v plazmi (glejte poglavje 4.5).

SLABŠI NADZOR MENSTRUALNEGA CIKLUSA

Med uporabo zdravila Setlona lahko nastopijo neredne krvavitve (krvavi madeži ali vmesne krvavitve). Če se to zgodi po predhodno rednih ciklih med uporabo zdravila Setlona v skladu s priporočenim režimom uporabe, je potrebno razmisliti o morebitnih nehormonskih vzrokih. Indicirani pa so tudi ustrezni diagnostični ukrepi za izključitev maligne bolezni ali nosečnosti, ki lahko vključujejo kiretažo.

Pri nekaterih ženskah v času premora brez uporabe obročka ne nastopi odtegnitvena krvavitev. Če je ženska uporabljala zdravilo Setlona v skladu z navodili iz poglavja 4.2, je malo verjetno, da je noseča. Če pa pred prvo izostalo odtegnitveno krvavitvijo ni uporabljala zdravila Setlona v skladu s temi navodili ali če sta ji izostali dve odtegnitveni krvavitvi, je treba pred nadaljnjo uporabo zdravila Setlona izključiti nosečnost.

IZPOSTAVLJENOST MOŠKEGA PARTNERJA ETINILESTRADIOLU IN ETONOGESTRELU

Obsega in morebitnega farmakološkega vpliva izpostavljenosti moškega spolnega partnerja etinilestradiolu in etonogestrelu prek absorpcije skozi penis še niso proučevali.

PRETRGAN OBROČEK

V zelo redkih primerih so poročali, da se je obroček Setlona med uporabo pretrgal (glejte poglavje 4.5). Poročali so o vaginalni poškodbi v povezavi s pretrganjem obročka. V tem primeru ženski svetujte, naj vzame pretrgan obroček ven in si v nožnico čimprej vstavi novega ter naj v naslednjih 7 dneh uporablja dodatno pregradno kontracepcijsko metodo, na primer kondom za moške. Upošteva naj možnost, da je morda zanosila, in se o tem posvetuje s svojim zdravnikom.

IZPAD OBROČKA

Poročali so o izpadu obročka Setlona, na primer, če ni bil pravilno vstavljen, pri odstranjevanju tampona, med spolnim odnosom ali v primeru močnega ali kroničnega zaprtja. Če je bil obroček zunaj nožnice dlje časa, lahko to povzroči neučinkovitost kontracepcije in/ali vmesne krvavitve. Da bi zagotovili učinkovitost zdravila Setlona, morate ženskam naročiti, naj redno preverjajo, ali imajo obroček še v nožnici (na primer pred in po spolnem odnosu).

Če obroček Setlona slučajno izpade iz nožnice in ostane zunaj nje **manj kot 3 ure**, njegova kontracepcijska učinkovitost ne bo zmanjšana. Ženska naj obroček spere s hladno do mlačno (ne vročo) vodo in naj si ga čimprej ponovno vstavi, najkasneje v 3 urah.

Če je bil obroček Setlona zunaj nožnice ali ženska sumi, da je bil zunaj nožnice **več kot 3 ure**, je lahko njegova kontracepcijska učinkovitost zmanjšana. V tem primeru mora upoštevati ustrezne nasvete iz poglavja 4.2 "Kaj storiti, če je bil obroček začasno zunaj nožnice".

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

INTERAKCIJE Z DRUGIMI ZDRAVILI

Opomba: Za podatke o morebitnem medsebojnem delovanju z drugimi sočasno uporabljenimi zdravili je treba preveriti navodila za njihovo predpisovanje.

Vpliv drugih zdravil na zdravilo Setlona

Interakcije lahko nastopijo z zdravili ali pripravki rastlinskega izvora, ki inducirajo mikrosomske encime, kar lahko povzroči povečan očistek spolnih hormonov ter vodi do pojava vmesnih krvavitev in/ali do neučinkovitosti kontracepcije.

Zdravljenje

Indukcijo encimov je mogoče zaznati že po nekaj dneh zdravljenja. Največjo indukcijo encimov je običajno zaznati v nekaj tednih. Po prenehanju uporabe zdravila se indukcija encimov lahko ohrani do približno 4 tedne.

Kratkotrajno zdravljenje

Ženske, ki se zdravijo z zdravili ali pripravki rastlinskega izvora, ki inducirajo encime, morajo poleg zdravila Setlona začasno uporabljati še pregradno metodo ali drugo metodo kontracepcije. Opomba: Zdravila Setlona se ne sme uporabljati z diafragmo, materničnim vložkom ali kondomom za ženske. Pregradno metodo je treba uporabljati cel čas sočasnega zdravljenja in še 28 dni po prenehanju. Če sočasna uporaba zdravil traja dlje od 3 tedenske uporabe obročka, naj si ženska naslednji obroček vstavi takoj, brez običajnega premora.

Dolgotrajno zdravljenje

Pri ženskah na dolgotrajnem zdravljenju z zdravili, ki inducirajo jetrne encime, je priporočljiva dodatna zanesljiva ne-hormonska metoda kontracepcije.

V literaturi so poročali o naslednjih interakcijah.

Učinkovine, ki povečajo očistek kombiniranih hormonskih kontraceptivov

Interakcije lahko nastopijo z zdravili ali pripravki rastlinskega izvora, ki inducirajo mikrosomske encime, natančneje encime citokrom P450 (CYP), kar lahko povzroči povečan očistek in s tem znižanje plazemske koncentracije spolnih hormonov ter zmanjšanje učinkovitosti kombinirane hormonske kontracepcije, vključno zdravila Setlona. Sem spadajo zdravila, ki vsebujejo fenitoin, fenobarbital, primidon, bosentan, karbamazepin, rifampicin in morda tudi okskarbazepin, topirammat, felbamat, griseofulvin, nekateri zaviralci proteaz HIV (npr. ritonavir) in nenukleozidni zaviralci reverzne transkriptaze (npr. efavirenz) ter pripravki rastlinskega izvora, ki vsebujejo šentjanževko.

Učinkovine s spremenljivim učinkom na očistek kombiniranih hormonskih kontraceptivov

Pri sočasni uporabi s hormonskimi kontraceptivi lahko številne kombinacije zaviralcev proteaz HIV (npr. nelfinavir) in nenukleozidnih zaviralcev reverzne transkriptaze (npr. nevirapin) in/ali kombinacije z zdravili za zdravljenje okužbe z virusom hepatitisa C (HCV) (npr. boceprevir, telaprevir) zvišajo ali znižajo plazemsko koncentracijo progesteronov, vključno z etonogestrelom, ali estrogena. Skupni učinek teh sprememb je v nekaterih primerih lahko klinično pomemben.

Učinkovine, ki zmanjšajo očistek kombiniranih hormonskih kontraceptivov

Klinični pomen možnih interakcij z zaviralci encimov ostaja neznan. Sočasna uporaba močnih zaviralcev CYP3A4 (npr. ketokonazola, itrakonazola, klaritromicina) ali zmernih zaviralcev CYP3A4 (npr. flukonazola, diltiazema, eritromicina) lahko zviša serumsko koncentracijo estrogenov ali progesteronov, vključno z etonogestrelom.

Pri sočasni uporabi intravaginalnih zdravil in pripravkov, vključno z antimikotiki, antibiotiki in lubrikanti, so poročali o pretrganju obročka (glejte poglavje 4.4, "Pretrgan obroček"). Glede na farmakokinetične podatke je majhna verjetnost, da bodo vaginalno uporabljeni antimikotiki ali spermicidi vplivali na kontracepcijsko učinkovitost in varnost zdravila Setlona.

Hormonski kontraceptivi lahko motijo presnovo drugih zdravil, zato se njihove plazemske in tkivne koncentracije bodisi povečajo (npr. pri ciklosporinu) ali pa zmanjšajo (npr. pri lamotriginu).

Farmakodinamične interakcije

Med kliničnimi preskušnji z bolniki, ki so se zdravili zaradi okužb z virusom hepatitisa C (HCV) z zdravili, ki so vsebovala ombitasvir/paritaprevir/ritonavir in dasabuvir z ali brez ribavirina, se je porast transaminaz (ALT) na več kot 5-kratne vrednosti zgornje meje normalnih vrednosti (ULN – upper limit of normal) pojavil pomembno pogosteje pri ženskah, ki so uporabljale zdravila z etinilestradiolom, kot so kombinirani hormonski kontraceptivi (CHCs – combined hormonal contraceptives). Poleg tega je bil tudi pri bolnikih, ki so se zdravili z glecaprevirjem/pibrentasvirjem ali sofosbuvirjem/velpatasvirjem/voksilaprevirjem porast ALT opažen pri ženskah, ki so uporabljale zdravila z etinilestradiolom, kot so kombinirani hormonski kontraceptivi (glejte poglavje 4.3).

Zato morajo uporabnice zdravila Setlona pred začetkom režima zdravljenja s takšnimi kombinacijami zdravil preiti na alternativno kontracepcijsko metodo (npr. kontracepcija samo s progesteronom ali nehormonske metode).

Zdravilo Setlona se lahko začne ponovno uporabljati 2 tedna po zaključenem režimu zdravljenja s takšnimi kombinacijami zdravil.

LABORATORIJSKE PREISKAVE

Uporaba kontracepcijskih steroidov lahko vpliva na izvide določenih laboratorijskih preiskav, vključno z biokemičnimi parametri delovanja jeter, ščitnice, nadledvične žleze in ledvic ter plazemskimi koncentracijami prenašalnih beljakovin (npr. vezavnega globulina za kortikosteroide in vezavnega globulina za spolne hormone), lipidno oz. lipoproteinsko frakcijo, parametri presnove ogljikovih hidratov in parametri koagulacije in fibrinolize. Te spremembe običajno ostanejo v okviru razpona normalnih laboratorijskih vrednosti.

VPLIV UPORABE TAMPONOV

Farmakokinetični podatki kažejo, da uporaba tamponov ne vpliva na sistemsko absorpcijo hormonov, ki se sproščajo iz zdravila Setlona. V redkih primerih lahko pri jemanju tampona iz nožnice izpade tudi obroček Setlona (glejte nasvete iz poglavja "Kaj storiti, če je bil obroček začasno zunaj nožnice").

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Zdravilo Setlona ni indicirano za uporabo med nosečnostjo. Če ženska zanosi v času, ko ima obroček Setlona v nožnici, ga mora vzeti ven. Obsežne epidemiološke študije niso pokazale niti povečanega tveganja za prirojene napake pri otrocih žensk, ki so uporabljale kombinirane peroralne kontraceptive pred nosečnostjo, niti teratogenih učinkov pri tistih ženskah, ki so nevede uporabljale kombinirane peroralne kontraceptive na začetku nosečnosti.

Klinična študija, opravljena na majhnem številu žensk, je pokazala, da so kljub intravaginalni uporabi obročka, ki vsebuje etonogestrel/etinilestradiol, intrauterine koncentracije kontracepcijskih steroidov podobne tistim, ki so jih opazili pri ženskah, ki jemljejo kombinirane peroralne kontraceptive (glejte poglavje 5.2). Ni še poročil o kliničnih izkušnjah v zvezi z izidom nosečnosti za primere, ko je mati v času nosečnosti uporabljala obroček, ki vsebuje etonogestrel/etinilestradiol.

Pri ponovni uvedbi zdravila Setlona je treba upoštevati, da je tveganje za VTE v poporodnem obdobju povečano (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Dojenje

Estrogeni bi lahko vplivali na laktacijo, saj lahko zmanjšajo količino materinega mleka in spremenijo njegovo sestavo. Zato se uporabe zdravila Setlona običajno ne priporoča, dokler doječa mati popolnoma ne preneha dojiti. V mleko se lahko izločajo majhne količine kontracepcijskih steroidov in/ali njihovih presnovkov, vendar ni dokazov, da bi to negativno vplivalo na zdravje dojenčka.

Plodnost

Zdravilo Setlona je indicirano za preprečevanje nosečnosti. Če ženska želi prenehati z uporabo zdravila Setlona, ker želi zanosit, naj počaka do prve naravne menstruacije, preden poskusi zanosit. To bo pomagalo izračunati rok poroda.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Na podlagi farmakodinamičnega profila zdravila Setlona nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Najpogosteje poročani neželeni učinki v kliničnih preskušanjih z etonogestrelom/etinilestradiolom so bili glavobol in okužbe nožnice ter izcedek iz nožnice. O vsakem je poročalo 5-6 % žensk.

Opis izbranih neželenih učinkov

Pri ženskah, ki uporabljajo kombinirane hormonske kontraceptive, so opazili povečano tveganje za arterijske in venske trombotične in trombembolične dogodke, tudi miokardni infarkt, možgansko kap, tranzitorno ishemično atako, vensko trombozo in pljučno embolijo, ki so bolj podrobno opisani v poglavju 4.4.

Pri ženskah, ki uporabljajo kombinirane hormonske kontraceptive, so poročali o več neželenih učinkih, ki so podrobneje obravnavani v poglavju 4.4.

Neželeni učinki zdravil, o katerih so poročali v kliničnih preskušanjih, v opazovalnih študijah ali v obdobju trženja obročka, ki vsebuje etonogestrel/etinilestradiol, so navedeni v spodnji preglednici. Za opis določenega neželenega učinka je uporabljen najprimernejši termin v skladu s klasifikacijo MedDRA.

Vsi neželeni učinki so navedeni po organskih sistemih in pogostnosti; pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$) in neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Organski sistem	Pogosti	Občasni	Redki	Neznana pogostnost ¹
Infekcijske in parazitske bolezni	okužba nožnice	cervicitis, cistitis, okužbe sečil		
Bolezni imunskega sistema				preobčutljivostne reakcije, vključno z angioedemom in anafilaksijo, poslabšanje simptomov hereditarnega in pridobljenega angioedema
Presnovne in prehranske motnje		povečan apetit		
Psihiatrične motnje	depresija, zmanjšan libido	labilnost, spremembe razpoloženja, nihanje razpoloženja		
Bolezni živčevja	glavobol, migrena	omotica, hipestezija		
Očesne bolezni		motnje vida		
Žilne bolezni		navali vročine	venska trombembolija arterijska trombembolija	
Bolezni prebavil	trebušne bolečine, navzea	napihnjenost trebuha, diareja, bruhanje, zaprtje		

Bolezni kože in podkožja	akne	alopecija, ekcem, pruritus, izpuščaj, urtikarija		kloazma
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		bolečine v hrbtu, mišični krči, bolečine v udih		
Bolezni sečil		disurija, nujna potreba po uriniranju, polakisurija		
Motnje reprodukcije in dojk	občutljivost dojk, genitalni pruritus pri ženski, dismenoreja, bolečine v medenici, izcedek iz nožnice	amenoreja, nelagodje v dojkah, povečanje dojk, tvorba v dojkah, cervikalni polip, krvavitev med spolnim odnosom, dispareunija, ektopija materničnega vratu, fibrocistična bolezen dojk, menoragija, metroragija, nelagodje v medenici, predmenstrualni sindrom, maternični krči, pekoč občutek v nožnici, vonj iz nožnice, nožnične bolečine, neprijeten občutek v vulvi in nožnici, suhost nožnice in vulve	galaktoreja	bolezni penisa
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		utrujenost, razdražljivost, splošno slabo počutje, edem, občutek tujka v nožnici		preraščanje vaginalnega tkiva preko obročka
Preiskave	povečana telesna masa	zvišan krvni tlak		
Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih	neprijeten občutek zaradi obročka, izpad obročka iz nožnice	zapleti v zvezi z obročkom		vaginalna poškodba v povezavi s pretrganjem obročka

¹⁾ Seznam neželenih učinkov je izdelan na podlagi spontanega poročanja.

V povezavi z uporabo kombiniranih hormonskih kontraceptivov so poročali o hormonsko odvisnih tumorjih (npr. jetrni tumorji, rak dojke). Za dodatne informacije glejte poglavje 4.4.

V zelo redkih primerih so pri etonogestrelu/etinilestradiolu poročali o pretrganju obročka med uporabo (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Interakcije

Vmesne krvavitve in/ali neučinkovitost kontracepcije so lahko posledica medsebojnega delovanja drugih zdravil (induktorjev encimov) s hormonskimi kontraceptivi (glejte poglavje 4.5).

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Ni poročil o resnih škodljivih učinkih prevelikega odmerjanja hormonskih kontraceptivov. Simptomi, ki se lahko pojavijo v tem primeru, so navzea, bruhanje in pri mlajših deklicah tudi rahle krvavitve iz nožnice. Antidotov ni in nadaljnje zdravljenje mora biti simptomatsko.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Druga ginekološka zdravila, intravaginalni kontraceptivi, vaginalni obroček s progesteronom in estrogenom, oznaka ATC: G02BB01.

Mehanizem delovanja

Zdravilo Setlona vsebuje etonogestrel in etinilestradiol. Etonogestrel je progesteron, ki nastane iz 19-nortestosterona in se z veliko afiniteto veže na progesteronske receptorje v tarčnih organih. Etinilestradiol je estrogen, ki je velikokrat uporabljen v kontracepcijskih zdravilih. Kontracepcijski učinek obročka, ki vsebuje etonogestrel/etinilestradiol, temelji na različnih mehanizmih, od katerih je najpomembnejši zavora ovulacije.

Klinična učinkovitost in varnost

V svetu (v ZDA, EU in Braziliji) so bile opravljene klinične študije pri ženskah v starosti od 18 do 40 let. Izgleda, da je učinkovitost vsaj primerljiva s tisto, znano za kombinirane peroralne kontraceptive. Preglednica v nadaljevanju kaže Pearlov indeks (število nosečnosti na 100 žensk-let), ki je bil ugotovljen v kliničnih študijah z obročkom, ki vsebuje etonogestrel/etinilestradiol.

Analizna metoda	Pearlov indeks	95 % IZ	Število ciklusov
ITT (napake uporabnic in neuspeh metode)	0,96	0,64 – 1,39	37.977

PP (neuspeh metode)	0,64	0,35 – 1,07	28.723
---------------------	------	-------------	--------

Pri uporabi kombiniranih peroralnih kontraceptivov z večjimi odmerki hormonov (0,05 mg etinilestradiola) je tveganje za raka endometrija in raka jajčnikov zmanjšano. Ni še ugotovljeno ali to velja tudi za kontraceptive z manjšimi odmerki hormonov, kot je obroček, ki vsebuje etonogestrel/etinilestradiol.

VZOREC KRVAVITEV

Velika primerjalna študija s peroralnim kontraceptivom, ki je vseboval levonorgestrel/etinilestradiol v odmerku 150 µg/30 µg (n = 512 v primerjavi z n = 518), za oceno značilnosti krvavitev iz nožnice v času 13 ciklov je pokazala majhno pogostnost vmesnih krvavitev in krvavih madežev pri obročku, ki vsebuje etonogestrel/etinilestradiol (2,0 % - 6,4 %). Poleg tega so bile pri večini preiskovank krvavitve iz nožnice omejene izključno na čas premora brez uporabe obročka (58,8 - 72,8 %).

VPLIV NA MINERALNO KOSTNO GOSTOTO

Pri ženskah so v času dveh let preučevali vpliv uporabe obročka, ki vsebuje etonogestrel/etinilestradiol, (n = 76) na mineralno kostno gostoto v primerjavi z uporabo nehormonskega materničnega vložka (IUD) (n = 31). Opazili niso nikakršnih neželenih učinkov na kostno maso.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost obročka, ki vsebuje etonogestrel/etinilestradiol, pri mladostnicah, mlajših od 18 let, nista bili preučevani.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Etonogestrel

Absorpcija

Etonogestrel, ki se sprošča iz obročka, ki vsebuje etonogestrel/etinilestradiol, se hitro absorbira skozi nožnično sluznico. Največja serumska koncentracija etonogestrela, približno 1.700 pg/ml, je dosežena približno 1 teden po vstavitvi obročka. Serumska koncentracija etonogestrela rahlo niha in počasi upada ter znaša po 1 tednu 1.600 pg/ml, po 2 tednih 1.500 pg/ml ter po 3 tednih uporabe približno 1.400 pg/ml. Absolutna biološka uporabnost je približno 100 %, kar je več kot po njegovi peroralni uporabi. Pri majhnem številu žensk, ki so uporabljale obroček, ki vsebuje etonogestrel/etinilestradiol, ali jemale peroralni kontraceptiv z 0,15 mg dezogestrela in 0,02 mg etinilestradiola, so merili koncentracije etonogestrela v materničnem vratu in v maternici. Dobljene vrednosti so bile primerljive.

Porazdelitev

Etonogestrel se veže na serumski albumin in na vezavni globulin za spolne hormone (SHBG). Navidezni porazdelitveni volumen etonogestrela je 2,3 l/kg.

Biotransformacija

Etonogestrel se presnavlja po znanih poteh za presnovo steroidov. Njegov navidezni očistek iz seruma znaša približno 3,5 l/h. Ugotovili niso nikakršnega neposrednega medsebojnega delovanja s sočasno danim etinilestradiolom.

Izločanje

Serumske koncentracije etonogestrela upadajo v dveh fazah. Za njegovo končno fazo izločanja je značilna razpolovna doba približno 29 ur. Razmerje etonogestrela in njegovih presnovkov v urinu napram žolču je približno 1,7:1. Razpolovna doba izločanja presnovkov je približno 6 dni.

Etinilestradiol

Absorpcija

Etinilestradiol, ki se sprošča iz obročka, ki vsebuje etonogestrel/etinilestradiol, se hitro absorbira skozi nožnično sluznico. Največjo serumsko koncentracijo približno 35 pg/ml doseže 3 dni po vstavitvi obročka, po 1 tednu koncentracija upade na 19 pg/ml, po 2 tednih na 18 pg/ml ter po 3 tednih na 18 pg/ml. Mesečna sistemska izpostavljenost etinilestradiolu ($AUC_{0-\infty}$) pri uporabi obročka, ki vsebuje etonogestrel/etinilestradiol, je 10,9 ng.h/ml.

Absolutna biološka uporabnost znaša približno 56 %, kar je podobno kot pri peroralni uporabi etinilestradiola. Pri manjšem številu žensk, ki so uporabljale obroček z etonogestrelom/etinilestradiolom ali jemale peroralni kontraceptiv z 0,15 mg dezogestrela in 0,02 mg etinilestradiola, so izmerili koncentracije etinilestradiola v materničnem vratu in v maternici. Dobljene vrednosti so bile primerljive.

Porazdelitev

Etinilestradiol se veže na serumski albumin v veliki meri, vendar nespecifično. Določili so tudi njegov navidezni porazdelitveni volumen, ki je približno 15 l/kg.

Biotransformacija

Etinilestradiol se presnavlja predvsem z aromatsko hidroksilacijo, pri čemer nastanejo številni različni hidroksilirani in metilirani presnovki. Ti so navzoči v obliki prostih presnovkov in v obliki sulfatnih in glukuronidnih konjugatov. Navidezni očistek etinilestradiola znaša približno 35 l/h.

Izločanje

Serumska koncentracija etinilestradiola upada v dveh fazah. Za končno fazo izločanja je značilna velika variabilnost razpolovne dobe med posamezniki, zaradi katere je mediana vrednost razpolovne dobe približno 34 ur. Etinilestradiol se ne izloča v nespremenjeni obliki, ampak v obliki presnovkov. Razmerje njihovih koncentracij v urinu in žolču je 1,3:1, razpolovna doba izločanja presnovkov pa znaša približno 1,5 dni.

Posebne skupine bolnikov

Pediatrična populacija

Farmakokinetike obročka, ki vsebuje etonogestrel/etinilestradiol, pri zdravih mladostnicah po menarhi, mlajših od 18 let, niso preučevali.

Okvara ledvic

Študije za oceno vpliva bolezni ledvic na farmakokinetiko obročka, ki vsebuje etonogestrel/etinilestradiol, niso bile izvedene.

Okvara jeter

Študije za oceno vpliva bolezni jeter na farmakokinetiko obročka, ki vsebuje etonogestrel/etinilestradiol, niso bile izvedene, vendar pa se steroidni hormoni lahko pri ženskah z okvarjenim delovanjem jeter presnavljajo slabše.

Etnične skupine

Formalne študije za oceno farmakokinetike pri etničnih skupinah niso bile izvedene.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki o uporabi etinilestradiola in etonogestrela na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala in vpliva na sposobnost razmnoževanja ne kažejo posebnega tveganja za človeka, razen tveganj, ki so že znana pri človeku.

Ocena tveganja za okolje

Študije ocene tveganja za okolje so pokazale, da lahko 17 α -etinilestradiol in etonogestrel predstavljata tveganje za organizme površinskih voda (glejte poglavje 6.6).

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

etilenvinilacetatni kopolimer, 28 % vinilacetata
poliuretan

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebni posebni temperaturni pogoji.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6.5 Vrsta obojnine in vsebina

Ena vrečica vsebuje en obroček Setlona. Vrečice so izdelane iz PET/aluminij/LDPE folije. Te vrečice ščitijo pred svetlobo in vlago. Pakirane so v potiskane kartonske škatle, skupaj z navodilom za uporabo in nalepkami za ženski koledar, da se ženska lažje spomni, kdaj vstaviti in kdaj odstraniti obroček. Ena škatla vsebuje 1, 3 ali 6 obročkov.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Glejte poglavje 4.2.

Zdravilo Setlona je treba uporabiti najmanj en mesec pred iztekom roka uporabnosti, ki je naveden na škatli poleg oznake 'EXP:'. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan tega meseca.

To zdravilo lahko predstavlja tveganje za okolje. Po odstranitvi je treba obroček Setlona shraniti v vrečico in jo dobro zapreti. Zaprto vrečico se lahko odloži med navadne gospodinjske odpadke ali pa se jih vrne v lekarno za ustrezno uničenje v skladu z lokalnimi predpisi.

Neuporabljeno zdravilo Setlona (ali s pretečenim rokom uporabnosti) je treba uničiti v skladu z lokalnimi zahtevami. Zdravila Setlona se ne sme odvreči v stranišče ali v sistem za zbiranje tekočih odpadkov.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Viartis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
Irska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/17/02390/001-003

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 20.9.2017
Datum zadnjega podaljšanja: 10.8.2022

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

4.1.2023