

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Etonogestrel/etinilestradiol Mithra Pharmaceuticals 0,120 mg/0,015 mg na 24 ur vaginalni dostavni sistem

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Zdravilo Etonogestrel/etinilestradiol Mithra Pharmaceuticals vsebuje 11,7 mg etonogestrela in 2,7 mg etinilestradiola. Etonogestrel in etinilestradiol se 3 tedne sproščata iz obročka v povprečnih količinah 0,120 mg in 0,015 mg na 24 ur.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

vaginalni dostavni sistem

Zdravilo Etonogestrel/etinilestradiol Mithra Pharmaceuticals je prožen, prozoren in brezbarven do skoraj brezbarven obroček z zunanjim premerom 54 mm in premerom prečnega prereza 4 mm.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Kontracepcija.

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

Pri odločanju za predpisovanje zdravila Etonogestrel/etinilestradiol Mithra Pharmaceuticals je treba upoštevati trenutne dejavnike tveganja vsake posamezne ženske, predvsem dejavnike tveganja za vensko tromboembolijo (VTE – venous thromboembolism), in kakšno je tveganje za VTE pri uporabi zdravila Etonogestrel/etinilestradiol Mithra Pharmaceuticals v primerjavi s tveganjem pri uporabi drugih kombiniranih hormonskih kontraceptivov (CHCs – combined hormonal contraceptives) (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Da bi dosegli kontracepcijsko učinkovitost, je treba zdravilo Etonogestrel/etinilestradiol Mithra Pharmaceuticals uporabljati v skladu z navodili (glejte "*Kako uporabljati zdravilo Etonogestrel/etinilestradiol Mithra Pharmaceuticals*" in "*Kako začeti z uporabo zdravila Etonogestrel/etinilestradiol Mithra Pharmaceuticals*").

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Etonogestrel/etinilestradiol Mithra Pharmaceuticals pri mladostnicah, mlajših od 18 let, nista bili dokazani.

Način uporabe

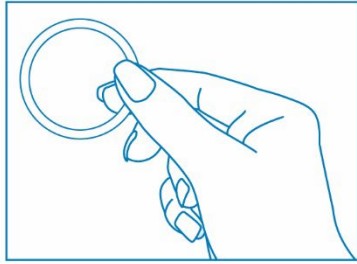
KAKO UPORABLJATI ZDRAVILO ETONOGESTREL/ETINILESTRADIOL MITHRA PHARMACEUTICALS

Ženska si lahko sama vstavi zdravilo Etonogestrel/etinilestradiol Mithra Pharmaceuticals v nožnico, zdravnik pa ji mora svetovati, kako ga vstaviti in kako ga odstraniti. Za vstavljanje zdravila v nožnico si ženska izbere položaj, ki je najbolj udoben zanjo, na primer stoje z dvignjeno eno nogo, čepe ali leže. Zdravilo Etonogestrel/etinilestradiol Mithra Pharmaceuticals mora stisniti in vstaviti v nožnico, tako da ji je udobno. Točen položaj zdravila Etonogestrel/etinilestradiol Mithra Pharmaceuticals v nožnici ni bistven za kontracepcijski učinek obročka (glejte Slike 1-4).

Po vstavitvi zdravila Etonogestrel/etinilestradiol Mithra Pharmaceuticals (glejte poglavje "*Kako začeti z uporabo zdravila Etonogestrel/etinilestradiol Mithra Pharmaceuticals*") le-to ostane v nožnici neprekinjeno 3 tedne. Ženski svetujte, naj redno preverja, ali je zdravilo Etonogestrel/etinilestradiol Mithra Pharmaceuticals še v nožnici (na primer pred in po spolnem odnosu). Če zdravilo Etonogestrel/etinilestradiol Mithra Pharmaceuticals slučajno izpade iz nožnice, naj ženska upošteva navodila v poglavju 4.2 "*Kaj storiti, če je bil obroček začasno zunaj nožnice*" (za dodatne informacije glejte tudi poglavje 4.4 "*Izpad obročka*"). Zdravilo Etonogestrel/etinilestradiol Mithra Pharmaceuticals mora odstraniti po 3 tednih uporabe, in sicer na isti dan v tednu, kot ga je vstavila. Po enotedenskem premoru brez uporabe obročka se vstavi nov obroček (npr. če je zdravilo Etonogestrel/etinilestradiol Mithra Pharmaceuticals vstavila v sredo ob približno 22. uri, naj ga tudi odstrani v sredo čez 3 tedne ob približno 22. uri. Naslednjo sredo pa naj vstavi nov obroček.). Zdravilo Etonogestrel/etinilestradiol Mithra Pharmaceuticals se lahko odstrani s kazalcem, ki se ga zatakne pod obroček, ali pa se ga prime s kazalcem in sredincem in potegne ven (Slika 5). Uporabljeni obroček je potrebno spraviti v vrečko (spravljeno nedosegljivo otrokom in hišnim ljubljencem) in odstraniti, kot je opisano v poglavju 6.6. Odtegnitvena krvavitev običajno nastopi 2-3 dni po odstranitvi zdravila Etonogestrel/etinilestradiol Mithra Pharmaceuticals in morda še ne bo popolnoma končana, ko bo že čas za vstavitve naslednjega obročka.

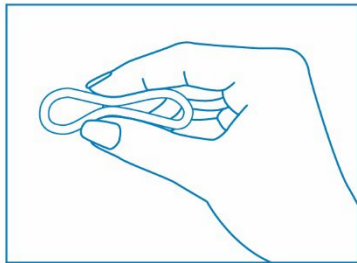
Uporaba z drugimi vaginalnimi pregradnimi metodami za ženske

Zdravilo Etonogestrel/etinilestradiol Mithra Pharmaceuticals lahko ovira pravilno namestitev in položaj nekaterih pregradnih metod za ženske, kot so diafragma, maternični vložek ali kondom za ženske. Teh metod kontracepcije se ne sme uporabljati kot dodatnih metod kontracepcije skupaj z zdravilom Etonogestrel/etinilestradiol Mithra Pharmaceuticals.



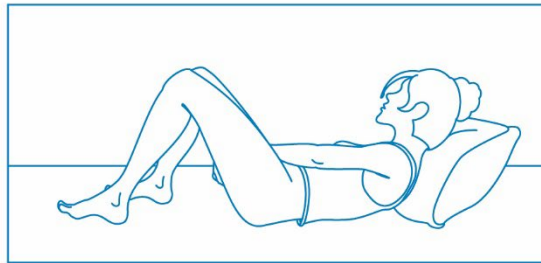
Slika 1

Vzamite zdravilo Etonogestrel/
etinilestradiol Mithra
Pharmaceuticals iz vrečice



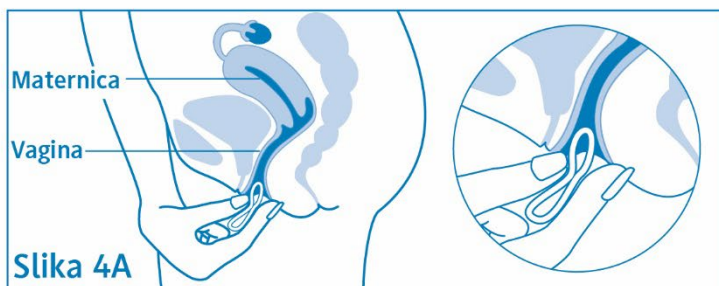
Slika 2

Stisnite obroček

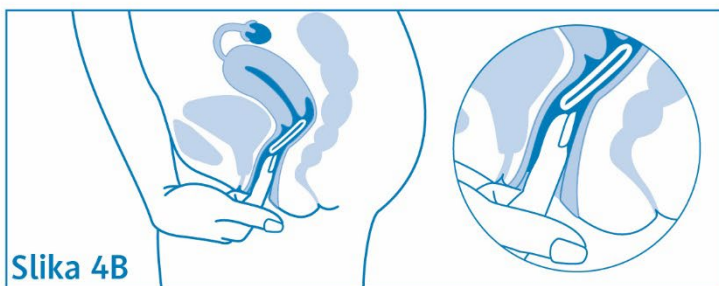


Slika 3

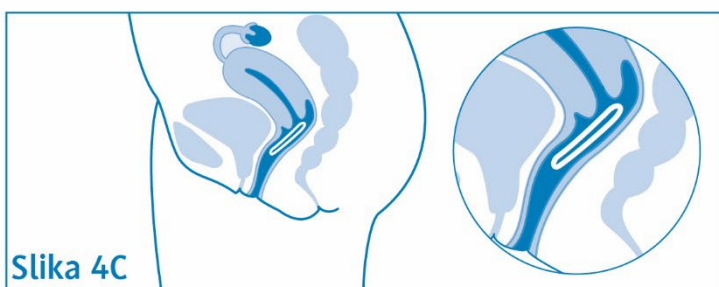
Namestite se v udoben položaj za vstavljanje
obročka



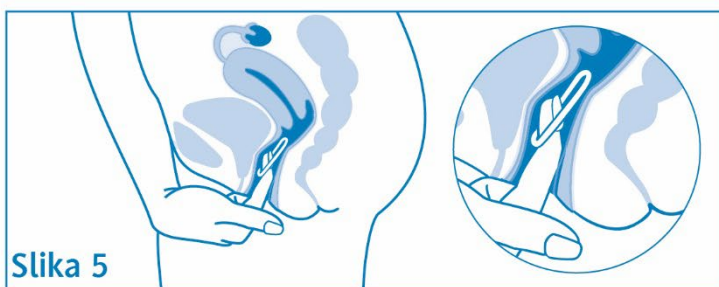
Z eno roko vstavite obroček v nožnico (**Slika 4A**). Če je potrebno, z drugo roko razprite sramni ustnici.



Potisnite obroček tako globoko v nožnico, da vam je prijetno (**Slika 4B**).



Pustite obroček v nožnici neprekinjeno 3 tedne (**Slika 4C**).



Slika 5
Zdravilo Etonogestrel/etinilestradiol Mithra Pharmaceuticals lahko odstranite s kazalcem, ki ga zataknete pod obroček, ali pa ga primete s kazalcem in sredincem, in potegnite ven.

KAKO ZAČETI Z UPORABO ZDRAVILA ETONOGESTREL/ETINILESTRADIOL MITHRA PHARMACEUTICALS

Če ženska v preteklem ciklusu ni uporabljala hormonskega kontraceptiva

Zdravilo Etonogestrel/etinilestradiol Mithra Pharmaceuticals se mora vstaviti na prvi dan naravnega menstrualnega ciklusa ženske (tj. na prvi dan menstruacije). Zdravilo se lahko začne uporabljati tudi od 2. do 5. dneva ciklusa, vendar je v prvem ciklusu uporabe zdravila Etonogestrel/etinilestradiol Mithra Pharmaceuticals prvih 7 dni priporočljiva še dodatna pregradna metoda.

Prehod s kombiniranega hormonskega kontraceptiva

Ženska naj si vstavi zdravilo Etonogestrel/etinilestradiol Mithra Pharmaceuticals najkasneje na dan po običajnem premoru brez jemanja tablet, brez uporabe obliža ali po jemanju neaktivnih (placebo) tablet prejšnjega kombiniranega hormonskega kontraceptiva.

Če je ženska uporabljala prejšnjo kontracepcijsko metodo dosledno in pravilno in če obstaja razumna gotovost, da ni noseča, lahko preide z uporabe prejšnjega kombiniranega hormonskega kontraceptiva tudi na kateri koli dan ciklusa.

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

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

Ženska lahko preide z uporabe mini tabletko 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 Etonogestrel/etinilestradiol Mithra Pharmaceuticals uporabljati tudi dodatno pregradno metodo.

Po splavu v prvem trimesečju nosečnosti

Z uporabo zdravila Etonogestrel/etinilestradiol Mithra Pharmaceuticals lahko ženska začne takoj. Pri tem ji ni treba uporabljati dodatnih kontracepcijskih metod. Če takojšnja uporaba ni zaželeno, mora upoštevati nasvet za primer "*Če ženska v preteklem ciklusu ni uporabljala hormonskega kontraceptiva*". Svetujte ji, naj medtem uporablja alternativno kontracepcijsko metodo.

Po porodu ali splavu v drugem trimesečju nosečnosti

Za doječe matere glejte poglavje 4.6.

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

ODSTOPANJA OD PRIPOROČENEGA REŽIMA UPORABE

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

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

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

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

Zdravilo Etonogestrel/etinilestradiol Mithra Pharmaceuticals mora biti v nožnici neprekinjeno 3 tedne. Če obroček slučajno izpade iz nožnice, se lahko spere s hladno do mlačno (ne vročo) vodo in takoj ponovno vstavi.

Če je bilo zdravilo Etonogestrel/etinilestradiol Mithra Pharmaceuticals zunaj nožnice **manj kot 3 ure**, kontracepcijska učinkovitost ne bo zmanjšana. Ženska naj si obroček čim prej ponovno vstavi, najkasneje pa v roku 3 ur.

Če je bilo zdravilo Etonogestrel/etinilestradiol Mithra Pharmaceuticals zunaj nožnice oziroma ženska sumi, da je bilo zunaj nožnice **več kot 3 ure v 1. ali 2. tednu** uporabe, je lahko kontracepcijska učinkovitost zmanjšana. Obroček naj si ponovno vstavi, takoj ko se spomni. Dokler ni zdravilo Etonogestrel/etinilestradiol Mithra Pharmaceuticals v nožnici neprekinjeno 7

dni, je treba uporabljati tudi pregradno metodo, na primer kondom za moške. Daljši, kot je čas, ko je bilo zdravilo Etonogestrel/etinilestradiol Mithra Pharmaceuticals zunaj nožnice, in bližje, kot je ta čas premoru brez uporabe obročka, večje je tveganje za nosečnost.

Če je bilo zdravilo Etonogestrel/etinilestradiol Mithra Pharmaceuticals zunaj nožnice oziroma ženska sumi, da je bilo zunaj nožnice **več kot 3 ure v 3. tednu** tritedenskega obdobja uporabe, je lahko kontracepcijska učinkovitost zmanjšana. Ženska naj ta obroček zavrže in izbere eno od naslednjih dveh možnosti:

1. Nemudoma naj si vstavi nov obroček.
Opomba: Z vstavitvijo novega obročka 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 počaka na odtegnitveno krvavitve in vstavi nov obroček najkasneje 7 dni (7x24 ur) po izpadu ali po odstranitvi prejšnjega obročka.
Opomba: To možnost sme uporabiti le, če je bil obroček neprekinjeno v nožnici prejšnjih 7 dni.

Če ni znano, koliko časa je bilo zdravilo Etonogestrel/etinilestradiol Mithra Pharmaceuticals zunaj nožnice, je treba upoštevati možnost nosečnosti. Pred vstavitvijo novega obročka, je potrebno narediti test nosečnosti.

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

Čeprav to ni priporočljiv režim uporabe, je kontracepcijska učinkovitost zdravila Etonogestrel/etinilestradiol Mithra Pharmaceuticals še vedno zadostna, v kolikor je ženska uporabljala obroček **največ 4 tedne**. Ženska lahko ohrani enotedenski premor brez uporabe obročka in si potem vstavi novega. Če je bilo zdravilo Etonogestrel/etinilestradiol Mithra Pharmaceuticals v nožnici **več kot 4 tedne**, je lahko kontracepcijska učinkovitost zmanjšana in je treba pred uporabo novega obročka izključiti nosečnost.

Če ženska ni upoštevala priporočenega režima uporabe in ni imela odtegnitvene krvavitve v času premora brez uporabe obročka, je treba pred uporabo novega obročka izključiti nosečnost.

KAKO PRESTAVIMO OZIROMA KAKO ZAKASNIMO MENSTRUACIJO

Če je v izjemnih primerih potrebno **zakasnit** menstruacijo, si lahko ženska vstavi nov obroček takoj, brez premora. Nov obroček lahko ponovno uporablja do 3 tedne. V tem času bo lahko imela vmesne krvavitve ali krvave madeže. Po običajnem enotedenskem premoru brez uporabe obročka naj nato nadaljuje z normalno uporabo zdravila Etonogestrel/etinilestradiol Mithra Pharmaceuticals.

Za **prestavitve** menstruacije na kateri drugi dan v tednu, kot jo ima običajno po sedanji shemi uporabe, lahko ženski svetujete, naj skrajša trajanje naslednjega premora brez uporabe obročka za zeleno število dni. Krajši, kot je premor, večje je tveganje, da ne bo imela odtegnitvene krvavitve ter da bo med uporabo naslednjega obročka imela vmesne krvavitve in krvave madeže.

4.3 Kontraindikacije

Kombiniranih hormonskih kontraceptivov (CHC) se ne sme uporabljati pri naslednjih stanjih. Če se katero od teh stanj pojavi prvič med uporabo zdravila Etonogestrel/etinilestradiol Mithra Pharmaceuticals, ga mora ženska nemudoma odstraniti.

- Prisotnost ali tveganje za vensko tromboembolijo (VTE - venous thromboembolism)

- venska trombembolija – obstoječa VTE (zdravljenje z antikoagulanti) ali VTE v anamnezi (npr. globoka venska tromboza [DVT - deep venous thrombosis] ali pljučna embolija [PE - pulmonary embolism]),
- znana dedna ali pridobljena nagnjenost k venski trombemboliji, 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 trombembolijo zaradi prisotnosti več dejavnikov tveganja (glejte poglavje 4.4).
- Prisotnost ali tveganje za arterijsko trombembolijo (ATE – arterial thromboembolism)
 - arterijska trombembolija – obstoječa arterijska trombembolija, arterijska trombembolija v anamnezi (npr. miokardni infarkt) ali prodromalno stanje (npr. angina pectoris),
 - cerebrovaskularna bolezen – obstoječa možganska kap, možganska kap v anamnezi ali prodromalno stanje (npr. tranzitorna ishemična ataka (TIA - transient ischaemic attack)),
 - znana dedna ali pridobljena nagnjenost k arterijski trombemboliji, kot sta hiperhomocisteinemija in antifosfolipidna protitelesa (antikardiolipinska protitelesa, lupusni antikoagulant),
 - anamneza migrene z žariščnimi nevrološkimi simptomi,
 - veliko tveganje za arterijsko trombembolijo zaradi več dejavnikov tveganja (glejte poglavje 4.4) ali zaradi prisotnosti enega 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 vrednosti delovanja jeter ne povrnejo na normalno raven,
- obstoječi jetrni tumorji ali jetrni tumorji v anamnezi (benigni ali maligni),
- znane maligne bolezni ali sum na maligne bolezni spolnih organov ali dojk, če so odvisne od steroidnih spolnih hormonov,
- nediagnosticsirane vaginalne krvavitve,
- preobčutljivost na učinkovini ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

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

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

OPOZORILA

Če so prisotna katera od spodaj navedenih stanj ali kateri od dejavnikov tveganja, se je treba o primernosti zdravila Etonogestrel/etinilestradiol Mithra Pharmaceuticals pogovoriti z žensko.

Ob poslabšanju ali prvem pojavu katerega od teh stanj ali dejavnikov tveganja je treba ženski svetovati, da se posvetuje z zdravnikom glede odločitve o prenehanju uporabe zdravila Etonogestrel/etinilestradiol Mithra Pharmaceuticals.

1. Bolezni ožilja

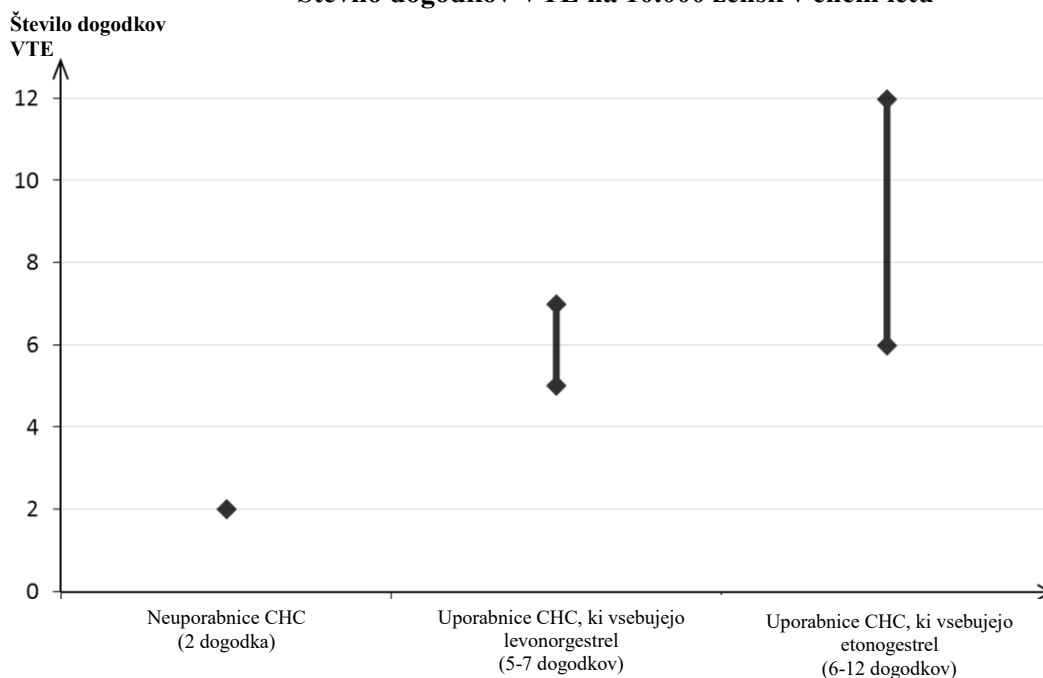
Tveganje za vensko trombembolijo (VTE)

- Uporaba katerega koli kombiniranega hormonskega kontraceptiva (CHC) poveča tveganje za vensko trombembolijo (VTE) v primerjavi z neuporabo. **Zdravila, ki vsebujejo levonorgestrel, norgestim ali noretisteron, so povezana z najmanjšim tveganjem za VTE. Pri drugih zdravilih, na primer zdravilu Etonogestrel/etinilestradiol Mithra Pharmaceuticals, 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 Etonogestrel/etinilestradiol Mithra Pharmaceuticals, kako na to tveganje vplivajo prisotni dejavniki tveganja in da je tveganje za VTE največje v prvem letu uporabe. Obstajajo tudi nekateri dokazi o povečanem tveganju, ko se začne CHC ponovno uporabljati po 4 ali več tednih premora.

- Pri ženskah, ki ne uporabljajo CHC in niso noseče, se bo v obdobju enega leta pri približno 2 od 10.000 žensk pojavila VTE. Vendar je lahko pri vsaki posamezni ženski tveganje veliko večje, odvisno od prisotnih dejavnikov tveganja (glejte spodaj).
- Ocenjuje se, da se bo v obdobju enega leta VTE pojavila pri približno 6¹ od 10.000 žensk, ki uporabljajo nizke odmerke CHC, ki vsebujejo levonorgestrel. Primerjava tveganja za VTE ob uporabi zdravila Etonogestrel/etinilestradiol Mithra Pharmaceuticals ali uporabi CHC, ki vsebujejo levonorgestrel, je podala neskladne rezultate (ocenjeno je bilo relativno tveganje v razponu od nikakršnega povečanja [R=0,96] do skoraj dvakratnega povečanja [R=1,90] tveganja). To pomeni, da se bo v obdobju enega leta VTE pojavila pri približno med 6 in 12 ženskah od 10.000 uporabnic zdravila Etonogestrel/etinilestradiol Mithra Pharmaceuticals.
- 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 s smrtjo.

Število dogodkov VTE na 10.000 žensk v enem letu



- Izredno redko so pri uporabnicah CHC 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 CHC se lahko bistveno poveča pri ženskah z dodatnimi dejavniki tveganja, predvsem če je dejavnikov tveganja več (glejte preglednico).

Uporaba zdravila Etonogestrel/etinilestradiol Mithra Pharmaceuticals je kontraindicirana pri ženskah z več dejavniki tveganja, ki jo izpostavljajo visokemu tveganju 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

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

dejavnikov - v tem primeru je treba upoštevati skupno tveganje za VTE. Če se oceni, da je razmerje med koristmi in tveganji negativno, se CHC 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 povečuje. Predvsem pomembno upoštevati ob prisotnosti drugih dejavnikov tveganja.
Dolgotrajna imobilizacija, večji kirurški posegi, vsak kirurški poseg na nogah ali medenici, nevrološka operacija ali velika poškodba. Opozorilo: Začasna imobilizacija, vključno z letalskim poletom, ki traja več kot 4 ure, je lahko tudi 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 Etonogestrel/etinilestradiol Mithra Pharmaceuticals ni bila predhodno prekinjena, je treba razmisliti o antitrombotičnem zdravljenju.
pozitivna družinska anamneza (venska tromboembolija kadar koli pri sorojencu ali staršu, predvsem pri relativno zgodnji starosti, npr. pred 50. letom)	Če obstaja sum na dedno nagnjenost, je treba žensko pred odločitvijo za uporabo katerega koli CHC napotiti po nasvet k specialistu.
druga bolezenska stanja, povezana z VTE	Rak, sistemski eritematozni lupus, hemolitično uremični sindrom, kronična vnetna črevesna bolezen (Crohnova bolezen ali ulcerozni kolitis) in srpastocelična bolezen.
naraščajoča starost	Predvsem nad 35 let.

- O možni vlogi varikoznih ven in povrhnjega tromboflebitisa pri nastanku ali napredovanju venske tromboze ni enotnega mnenja.
- Upoštevati je treba povečano tveganje za tromboembolije v nosečnosti 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 CHC.

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 modrikasto obarvanje okončine.

Če se pojavi zapora žile v očesu, lahko simptomi variirajo od zamegljenega vida brez bolečine, ki lahko napreduje v izgubo vida. Včasih se lahko izguba vida pojavi skoraj takoj.

Tveganje za arterijsko tromboembolijo (ATE)

V epidemioloških študijah so uporabo CHC povezali s povečanim tveganjem za arterijsko tromboembolijo (miokardni infarkt) ali cerebrovaskularni dogodek (npr. tranzitorna ishemična ataka, možganska kap). Arterijski tromboembolični dogodki so lahko smrtni.

Dejavniki tveganja za ATE

Tveganje za arterijske tromboembolične zaplete ali za cerebrovaskularne dogodke pri uporabnicah CHC se poveča pri ženskah z dejavniki tveganja (glejte preglednico). Uporaba zdravila Etonogestrel/etinilestradiol Mithra Pharmaceuticals je kontraindicirana pri ženskah z enim resnim ali več dejavniki tveganja za ATE, ki jo izpostavljajo visokemu tveganju 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 CHC ne sme predpisati (glejte poglavje 4.3).

Preglednica: Dejavniki tveganja za ATE

Dejavnik tveganja	Opomba
naraščajoča starost	Predvsem nad 35 let.
kajenje	Ženskam je treba odsvetovati kajenje, če želijo uporabljati CHC. 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 povečuje. To je pomembno predvsem pri ženskah, ki imajo še druge dejavnike tveganja.
pozitivna družinska anamneza (arterijska tromboembolija kadar koli pri sorojencu ali staršu, predvsem pri relativno zgodnji starosti, npr. pred 50 letom)	Če obstaja sum na dedno nagnjenost, je treba žensko pred odločitvijo za uporabo katerega koli CHC napotiti po nasvet k specialistu.
migrena	Povečanje pogostnosti ali intenzivnosti migren med uporabo CHC (kar je lahko prodrom cerebrovaskularnega dogodka) je lahko razlog za takojšnje prenehanje uporabe.
druga bolezenska 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 CHC.

Simptomi cerebrovaskularnega dogodka lahko vključujejo:

- nenadno odrevenelost ali šibkost obraza, roke ali noge, predvsem na eni strani telesa;
- nenadne težave s hojo, omotica, izguba ravnotežja ali koordinacije;
- nenadno zmedenost, nerazločno govorjenje ali težave z razumevanjem;
- nenadne težave z vidom na enem ali obeh očesih;
- nenaden, hud ali dolgotrajen glavobol brez znanega vzroka;
- 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, roki ali pod prsnico;
 - nelagodje, ki se širi v hrbet, čeljust, žrelo, roko, želodec;
 - občutek polnosti, prebavnih motenj ali dušenja;
 - 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 z uporabo CHC prenehati. Zaradi teratogenosti antikoagulantne terapije (kumarini) je potrebno zagotoviti ustrezno 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). Kljub temu še vedno obstajajo nejasnosti, koliko so na dobljene izsledke vplivali moteči dejavniki (npr. razlike v številu spolnih partnerjev ali v uporabi pregradnih kontraceptivov). Epidemioloških podatkov o tveganju za nastanek raka materničnega vratu pri uporabnicah zdravila Etonogestrel/etinilestradiol Mithra Pharmaceuticals ni (glejte "ZDRAVNIŠKI PREGLED/POSVET").
- Metaanaliza 54 epidemioloških študij je pokazala rahlo povečano relativno tveganje (RR=1,24), za potrditev raka dojke pri ženskah, ki trenutno jemljejo kombinirane peroralne kontraceptive. Dodatno tveganje postopoma izgine v času 10 let po prenehanju uporabe kombiniranega peroralnega kontraceptiva. Ker je pri ženskah, mlajših od 40 let, rak dojke redek, je dodatno število diagnoz raka dojke pri trenutnih in nedavnih uporabnicah kombiniranih peroralnih kontraceptivov majhno glede na skupno tveganje za raka dojke. Primeri raka dojke, diagnosticirani pri ženskah, ki so kadar koli uporabljale kombinirane peroralne kontraceptive, so običajno v manj napredovalem kliničnem stadiju kot pri tistih, ki jih nikoli niso uporabljale. Opažen vzorec povečanega tveganja bi lahko bil posledica zgodnejše diagnoze raka dojke pri uporabnicah kombiniranih peroralnih kontraceptivov, bioloških učinkov kombiniranih peroralnih kontraceptivov ali pa kombinacije obojega.
- V redkih primerih so pri uporabnicah kombiniranih peroralnih kontraceptivov poročali o nastanku benignih jetrnih tumorjev, še redkeje pa o nastanku malignih jetrnih tumorjev. V osamljenih primerih so ti tumorji privedli do pojave smrtno nevarnih intraabdominalnih krvavitev. Zaradi navedenega je potrebno v diferencialni diagnozi upoštevati morebitni jetrni tumor, če se pri ženski, ki uporablja zdravilo Etonogestrel/etinilestradiol Mithra Pharmaceuticals, pojavijo hude bolečine v zgornjem delu trebuha, povečanje jeter ali znaki intraabdominalnih krvavitev.

3. *Druga stanja*

- Ženske s hipertrigliceridemijo ali hipertrigliceridemijo v družinski anamnezi so lahko izpostavljene povečanemu tveganju za nastanek pankreatitisa pri uporabi hormonskih kontraceptivov.

- Čeprav so pri mnogih ženskah, ki uporabljajo hormonske kontraceptive, poročali o majhnih zvišanjih krvnega tlaka, pa so klinično pomembna zvišanja le redka. Definitivna povezava med uporabo hormonskih kontraceptivov in klinično hipertenzijo ni bila dokazana. Vendar, če se med uporabo zdravila Etonogestrel/etinilestradiol Mithra Pharmaceuticals razvije trajna, klinično pomembna hipertenzija, je preudarno, da zdravnik ustavi uporabo obročka in začne zdraviti hipertenzijo. Kjer je to primerno, lahko ženska nadaljuje z uporabo zdravila Etonogestrel/etinilestradiol Mithra Pharmaceuticals, če se z antihipertenzivno terapijo dosežejo normotenzivne vrednosti.
- Poročali so o pojavu ali poslabšanju naslednjih stanj, tako med nosečnostjo kot med uporabo hormonskih kontraceptivov, vendar dokazi o njihovi povezavi z uporabo tovrstnih zdravil niso dokončni: zlatenica in/ali pruritus, povezan/a s holestazo, nastanek žolčnih kamnov, porfirija, sistemski eritematozni lupus, hemolitično uremični sindrom, Sydenhamova horeja, herpes gestationis, izguba sluha zaradi otoskleroze.
- Eksogeni estrogeni lahko povzročijo ali poslabšajo simptome dednega in pridobljenega angioedema.
- Pri akutnih ali kroničnih motnjah delovanja jeter je lahko potrebna prekinitev uporabe zdravila Etonogestrel/etinilestradiol Mithra Pharmaceuticals, dokler se kazalci delovanja jeter ne povrnejo na normalne vrednosti. Ponovni pojav holestatske zlatenice in/ali pruritusa, povezanega s holestazo, ki sta se prvič pojavila med nosečnostjo ali med predhodno uporabo steroidnih spolnih hormonov, zahteva prenehanje uporabe obročka.
- Čeprav lahko estrogeni in progestogeni 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 Etonogestrel/etinilestradiol Mithra Pharmaceuticals, še posebej v prvih mesecih uporabe.
- Pri uporabi hormonskih kontraceptivov so poročali o novem nastanku ali poslabšanju Crohnove bolezni in ulceroznega kolitisa, vendar dokazi o povezavi z uporabo tovrstnih zdravil niso dokončni.
- 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 Etonogestrel/etinilestradiol Mithra Pharmaceuticals izogibati izpostavljenosti soncu ali ultravijoličnemu sevanju.
- Če ima ženska katero od naslednjih stanj, si morda ne bo mogla pravilno vstaviti zdravila Etonogestrel/etinilestradiol Mithra Pharmaceuticals ali ga bo lahko celo izgubila: prolaps materničnega vratu, cistokela in/ali retrokela, močno ali kronično zaprtje.
Zelo redko so poročali, da si je ženska nenamerno vstavila zdravilo Etonogestrel/etinilestradiol Mithra Pharmaceuticals v sečnico in da je po možnosti prišlo v mehur. Zato je v diferencialni diagnostiki v primeru simptomov cistitisa potrebno upoštevati možnost nepravilne vstavitve zdravila.
- Med uporabo zdravila Etonogestrel/etinilestradiol Mithra Pharmaceuticals imajo lahko ženske občasno vaginitis. Ne kaže, da bi zdravljenje vaginitisa vplivalo na učinkovitost zdravila Etonogestrel/etinilestradiol Mithra Pharmaceuticals, ali da bi uporaba zdravila Etonogestrel/etinilestradiol Mithra Pharmaceuticals vplivala na zdravljenje vaginitisa (glejte poglavje 4.5).
- Zelo redko so poročali, da se je obroček sprijel s tkivom nožnice in ga je moral zato odstraniti zdravstveni delavec. V nekaterih primerih, ko je tkivo preraslo obroček, je bila njegova odstranitev dosežena s prerezanjem obročka, brez zarezovanja v prekrivno vaginalno tkivo.
- 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

Pred začetkom uporabe ali pred ponovno uporabo zdravila Etonogestrel/etinilestradiol Mithra Pharmaceuticals se mora zdravnik seznaniti s popolno zdravstveno anamnezo ženske (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, ki ga predstavlja uporaba zdravila Etonogestrel/etinilestradiol Mithra Pharmaceuticals, v primerjavi z uporabo drugih CHC, s simptomi VTE in ATE, znanimi dejavniki tveganja zanje in kaj je treba storiti ob sumu na trombozo.

Ženski je prav tako treba svetovati, naj natančno prebere navodilo za uporabo in upošteva nasvete. Pogostost in naravo pregledov je treba določiti glede na uveljavljene smernice in ju prilagoditi posameznici.

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

ZMANJŠANA UČINKOVITOST

Učinkovitost zdravila Etonogestrel/etinilestradiol Mithra Pharmaceuticals je lahko zmanjšana v primeru, da ženska ne upošteva navodil za uporabo (poglavje 4.2) ali da sočasno jemlje druga zdravila, ki znižajo koncentracijo etinilestradiola in/ali etonogestrela v plazmi (poglavje 4.5).

ZMANJŠAN NADZOR MENSTRUALNEGA CIKLUSA

Med uporabo zdravila Etonogestrel/etinilestradiol Mithra Pharmaceuticals se lahko pojavijo neredne krvavitve (krvavi madeži ali vmesne krvavitve). Če se to zgodi po predhodno rednih ciklikih med uporabo zdravila Etonogestrel/etinilestradiol Mithra Pharmaceuticals 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. Ti lahko vključujejo kiretažo.

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

IZPOSTAVLJENOST MOŠKEGA PARTNERJA ETINILESTRADIOLU IN ETONOGESTRELU

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

PRETRGAN OBROČEK

V zelo redkih primerih so poročali, da se je obroček med uporabo pretrgal (glejte poglavje 4.5). Poročali so o vaginalnih poškodbah povezanih s pretrganjem obročka. V tem primeru ženski svetujte, naj pretrgan obroček odstrani in čimprej ponovno 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 z zdravnikom.

IZPAD OBROČKA

Poročali so o izpadu obročka, 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 Etonogestrel/etinilestradiol Mithra Pharmaceuticals, morate ženskam naročiti, naj redno preverjajo prisotnost obročka v nožnici (na primer pred in po spolnem odnosu).

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

Če je bil obroček zunaj nožnice ali ženska sumi, da je bil zunaj nožnice **več kot 3 ure**, je lahko kontracepcijska učinkovitost zmanjšana. V tem primeru naj upošteva 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 Etonogestrel/etinilestradiol Mithra Pharmaceuticals

Interakcije se lahko pojavijo z zdravili ali pripravki rastlinskega izvora, ki inducirajo mikrosomske encime in povzročijo povečan očistek spolnih hormonov ter vodijo do pojava vmesnih krvavitev in/ali do neučinkovitosti kontracepcije.

Nadzor

Indukcijo encimov je mogoče zaznati že po nekaj dneh zdravljenja. Največjo indukcijo encimov običajno zaznamo 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 Etonogestrel/etinilestradiol Mithra Pharmaceuticals začasno uporabljati tudi pregradno metodo ali drugo metodo kontracepcije.

Opomba: Zdravila Etonogestrel/etinilestradiol Mithra Pharmaceuticals se ne sme uporabljati z diafragmo, materničnim vložkom ali kondomom za ženske. Pregradno metodo je treba uporabljati celoten čas sočasnega zdravljenja in še 28 dni po prenehanju sočasnega zdravljenja. 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 se lahko pojavijo 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 Etonogestrel/etinilestradiol Mithra Pharmaceuticals. V to skupino zdravil spadajo fenitoin, fenobarbital, primidon, bosentan, karbamazepin, rifampicin in morda tudi okskarbazepin, topiramet, 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 s HCV (npr. boceprevir, telaprevir) zvišajo ali znižajo plazemsko

koncentracijo progestogenov, vključno z etonogestrelom, ali estrogena. Neto 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 progestogenov, vključno z etonogestrelom.

Pri sočasni uporabi intravaginalnih preparatov, vključno z antimikotičnimi in antibiotičnimi sredstvi ter lubrikanti, so poročali o pretrganju obročka (glejte poglavje 4.4 "*Pretrgan obroček*"). Glede na farmakokinetične podatke je verjetnost, da bodo vaginalno uporabljeni antimikotiki in spermicidi vplivali na kontracepcijsko učinkovitost in varnost zdravila Etonogestrel/etinilestradiol Mithra Pharmaceuticals, majhna.

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

Farmakodinamične interakcije

Med kliničnimi preskušnji pri bolnikih, zdravljenih zaradi okužb z virusom hepatitisa C (HCV) z zdravili, ki vsebujejo ombitasvir/paritaprevir/ritonavir in dasabuvir z ali brez ribavirina, so se zvišanja transaminaze (ALT), višje od 5-kratne zgornje meje normale vrednosti (ULN), pojavila bistveno pogosteje pri ženskah, ki uporabljajo zdravila, ki vsebujejo etinilestradiol, kot so npr. kombinirani hormonski kontraceptivi (CHC). Poleg tega so tudi pri bolnikih, zdravljenih z glekaprevirjem/pibrentasvirjem ali sofosbuvirjem/velpatasvirjem/voksilaprevirjem, opazili zvišanje ALT pri ženskah, ki so uporabljale zdravila, ki vsebujejo etinilestradiol, kot so CHC (glejte poglavje 4.3). Uporabnice zdravila Etonogestrel/etinilestradiol Mithra Pharmaceuticals morajo zato pred začetkom zdravljenja s temi kombinacijami učinkovin preiti na alternativno metodo kontracepcije (na primer izključno progestagensko kontracepcijo ali nehormonske metode). Zdravilo Etonogestrel/etinilestradiol Mithra Pharmaceuticals se lahko ponovno uvede 2 tedna po zaključku zdravljenja s to temi kombinacijami učinkovin.

LABORATORIJSKE PREISKAVE

Uporaba kontracepcijskih steroidnih hormonov lahko vpliva na rezultate določenih laboratorijskih preiskav, vključno z biokemičnimi parametri delovanja jeter, ščitnice, nadledvične žleze in ledvic ter plazemskimi koncentracijami prenašalnih beljakovin (npr. globulina, ki veže kortikosteroide in globulina, ki veže spolne hormone), lipidno oz. lipoproteinsko frakcijo, parametri presnove ogljikovih hidratov in parametri koagulacije in fibrinolize. Spremembe običajno ostanejo v območju normalnih laboratorijskih vrednosti.

INTERAKCIJA S TAMPONI

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

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Plodnost

Zdravilo Etonogestrel/etinilestradiol Mithra Pharmaceuticals je indicirano za preprečevanje nosečnosti. Če ženska želi prenehati z uporabo zdravila Etonogestrel/etinilestradiol Mithra Pharmaceuticals, ker želi zanositi, naj počaka do prve naravne menstruacije, preden poskusi zanositi. To bo pomagalo izračunati rok poroda.

Nosečnost

Zdravilo Etonogestrel/etinilestradiol Mithra Pharmaceuticals ni indicirano za uporabo med nosečnostjo. Če ženska zanosi v času uporabe zdravila Etonogestrel/etinilestradiol Mithra Pharmaceuticals, mora obroček odstraniti. 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 nenamerni uporabi kombiniranih peroralnih kontraceptivov v zgodnji nosečnosti.

Klinična študija, opravljena pri majhnem številu žensk, je pokazala, da so kljub intravaginalni uporabi zdravila Etonogestrel/etinilestradiol Mithra Pharmaceuticals intrauterine koncentracije kontracepcijskih steroidov podobne tistim, ki so jih opazili pri uporabnicah kombiniranih peroralnih kontraceptivov (glejte poglavje 5.2). Kliničnih izkušenj o izidih nosečnosti pri izpostavljenosti zdravilu Etonogestrel/etinilestradiol Mithra Pharmaceuticals ni.

Pri ponovni uvedbi zdravila Etonogestrel/etinilestradiol Mithra Pharmaceuticals je treba upoštevati povečano tveganje za VTE v poporodnem obdobju (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Dojenje

Estrogeni bi lahko vplivali na dojenje, saj lahko zmanjšajo količino materinega mleka in spremenijo njegovo sestavo. Zato uporaba zdravila Etonogestrel/etinilestradiol Mithra Pharmaceuticals v splošnem ni priporočljiva, dokler doječa mati popolnoma ne preneha dojiti. Majhne količine kontracepcijskih steroidov in/ali presnovkov se lahko izločajo v materino mleko, vendar ni dokazov, da bi to negativno vplivalo na zdravje dojenčka.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Etonogestrel/etinilestradiol Mithra Pharmaceuticals nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Najpogosteje poročani neželeni učinki v kliničnih preskušanjih z zdravilom Etonogestrel/etinilestradiol Mithra Pharmaceuticals 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, vključno z miokardnim infarktom, možgansko kapjo, 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 tudi o drugih neželenih učinkih, ki so podrobneje opisani v poglavju 4.4.

Neželeni učinki, o katerih so poročali v kliničnih preskušanjih, v opazovalnih študijah ali v obdobju trženja zdravila Etonogestrel/etinilestradiol Mithra Pharmaceuticals, 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 (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Organski sistem	Pogosti	Občasni	Redki	Neznana¹
Infekcijske in parazitske bolezni	okužba nožnice	cervicitis, cistitis, okužbe sečil		
Bolezni imunskega sistema				preobčutljivostne reakcije, vključno z anafilaksijo.

				Poslabšanje simptomov dednega in pridobljenega angioedema.
Presnovne in prehranske motnje		povečan apetit		
Psihiatrične motnje	depresija, zmanjšan libido	čustvena labilnost, spremembe razpoloženja, nihanje razpoloženja		
Bolezni živčevja	glavobol, migrena	omotica, hipestezija		
Očesne bolezni		motnje vida		
Žilne bolezni		vročinski obliv	venska trombembolija, arterijska trombembolija	
Bolezni prebavil	bolečine v trebuhu, navzea	napihnjenost trebuha, diareja, bruhanje, zaprtje		
Bolezni kože in podkožja	akne	alopecija, ekcem, pruritus, izpuščaji, urtikarija		kloazma,
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		bolečine v hrbtu, mišični krči, bolečine v udih		
Bolezni sečil		disurija, nujna potreba po uriniranju, prekomerno pogosto uriniranje (<i>Pollakiuria</i>)		
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, disparevnija, ektropij materničnega vratu, fibrocistična bolezen dojk, menoragija,	galaktoreja	bolezni penisa

		metroragija, nelagodje v medenici, predmenstrualni sindrom, maternični krči, pekoč občutek v nožnici, vonj iz nožnice, bolečine v nožnici, neprijeten občutek v vulvi in nožnici, suhost nožnice in vulve		
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		utrujenost, razdražljivost, splošno slabo počutje, edem, občutek tujka v nožnici		prerast tkiva čez vaginalni obroček
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 povezana s pretrganjem obročka

¹⁾ Seznam neželenih učinkov je izdelan na podlagi spontanah poročil.

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

V zelo redkih primerih so poročali, da se je obroček Etonogestrel/etinilestradiol Mithra Pharmaceuticals med uporabo pretrgal (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 rahle krvavitve iz nožnice. Antidotov ni, 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 Etonogestrel/etinilestradiol Mithra Pharmaceuticals vsebuje etonogestrel in etinilestradiol. Etonogestrel je progesterogen, ki nastane iz 19-nortestosterona, in se z veliko afiniteto veže na progesteronske receptorje v tarčnih organih. Etinilestradiol je estrogen, ki je pogosto uporabljen v kontracepcijskih zdravilih. Kontracepcijski učinek obročka, ki vsebuje etonogestrel/etinilestradiol, temelji na različnih mehanizmih, od katerih je najpomembnejši zaviranje ovulacije.

Klinična učinkovitost in varnost

Klinične študije so bile opravljene po celem svetu (v ZDA, EU in Braziliji) pri ženskah v starosti od 18 do 40 let. Kontracepcijska učinkovitost je bila vsaj primerljiva s tisto, ki je znana za kombinirane peroralne kontraceptive. Naslednja preglednica prikazuje Pearlov indeks (število nosečnosti na 100 žensk-let uporabe), 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. Ali to velja tudi za kontraceptive z manjšimi odmerki hormonov, kot je obroček, ki vsebuje etonogestrel/etinilestradiol, pa še ni ugotovljeno.

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 obdobju 13 ciklusov, je pokazala majhno pojavnost vmesnih krvavitev ali krvavih madežev pri uporabi obročka, 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

Učinke obročka, ki vsebuje etonogestrel/etinilestradiol (n = 76) na mineralno kostno gostoto so preučevali pri ženskah v obdobju dveh let, v primerjavi z uporabo nehormonskega materničnega vložka (*intrauterine device* - 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. Največje serumske koncentracije etonogestrela, približno 1.700 pg/ml, so dosežene pri približno enem tednu po vstavitvi obročka. Serumske koncentracije etonogestrela rahlo nihajo in počasi upadajo do približno 1.600 pg/ml po 1 tednu, 1.500 pg/ml po 2 tednih ter 1.400 pg/ml po 3 tednih uporabe. Absolutna biološka uporabnost je približno 100 %, kar je več kot po peroralni uporabi. Pri majhnem številu žensk, ki so uporabljale obroček, ki vsebuje etonogestrel/etinilestradiol, ali jemale peroralni kontraceptiv z 0,150 mg dezogestrela in 0,020 mg etinilestradiola, so izmerili koncentracije etonogestrela v materničnem vratu in maternici. Dobljene vrednosti so bile primerljive.

Porazdelitev

Etonogestrel se veže na serumski albumin in na globulin, ki veže spolne hormone (*SHBG - sex hormone binding globulin*). Navidezni volumen porazdelitve 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 uporabljenim etinilestradiolom.

Izločanje

Serumske koncentracije etonogestrela upadajo v dveh fazah. Za njegovo končno fazo izločanja je značilna razpolovna doba približno 29 ur. Etonogestrel in njegovi presnovki se izločajo z urinom in žolčem v razmerju 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. Največje serumske koncentracije približno 35 pg/ml doseže 3 dni po vstavitvi obročka, ki nato upadajo na 19 pg/ml po 1 tednu, 18 pg/ml po 2 tednih ter 18 pg/ml po 3 tednih uporabe. 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 primerljivo peroralni uporabi etinilestradiola. Pri majhnem številu žensk, ki so uporabljale obroček z etonogestrelom/etinilestradiolom ali jemale peroralni kontraceptiv z 0,150 mg dezogestrela in 0,020 mg etinilestradiola, so izmerili koncentracije etinilestradiola v materničnem vratu in maternici. Dobljene vrednosti so bile primerljive.

Porazdelitev

Etinilestradiol se v veliki meri veže na serumski albumin, vendar nespecifično. Navidezni volumen porazdelitve je približno 15 l/kg.

Biotransformacija

Etinilestradiol se presnavlja predvsem z aromatsko hidrosilacijo, pri čemer nastanejo številni različni hidrosilirani 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

Serumske koncentracije etinilestradiola upadajo 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, njegovi presnovki se izločajo z urinom in žolčem v razmerju 1,3:1. Razpolovna doba izločanja presnovkov je 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.

Vpliv okvare ledvic

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

Vpliv okvare 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 in razvoja ne kažejo posebnega tveganja za človeka, razen tveganj, ki so že znana.

Ocena tveganja za okolje

Študije za oceno 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

Etilen in vinilacetat, kopolimer, 28 % vinilacetata, etilen in vinilacetat, kopolimer, 9 % vinilacetata, magnezijev stearat.

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

36 mesecev

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Vrečica, ki vsebuje en Etonogestrel/etinilestradiol Mithra Pharmaceuticals vaginalni dostavni sistem. Vrečica je izdelana iz aluminijaste folije, z notranjo plastjo iz linearnega polietilena nizke gostote (LLDPE) in zunanjo plastjo iz polietilen tereftalata (PET). Lahko se ponovno zapre ali ne (odvisno od oblike, ki je na voljo v posamezni državi). Vrečica je pakirana v potiskani kartonski škatli skupaj z navodilom za uporabo. Ena škatla vsebuje 1, 3 ali 6 obročke.
Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Glejte poglavje 4.2.

Zdravilo Etonogestrel/etinilestradiol Mithra Pharmaceuticals je treba uporabiti pred iztekom roka uporabnosti. Po uporabi je treba obroček spraviti nazaj v vrečico in ga odvreči med navadne gospodinjske odpadke na način, ki bo preprečil nenamerni stik z drugimi. To zdravilo lahko predstavlja tveganje za okolje (glejte poglavje 5.3). Zdravila Etonogestrel/etinilestradiol Mithra Pharmaceuticals ne smete odvreči v stranišče. Neuporabljene obročke (s pretečenim rokom uporabe) zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Mithra Pharmaceuticals S.A.
Rue Saint-Georges 5
4000 Liege
Belgija

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

H/19/02540/001-003

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 23. 01. 2019
Datum zadnjega podaljšanja: 1.2.2023

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

13.1.2023