

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Airing 0,120 mg/0,015 mg tijekom 24 sata, sustav za isporuku u rodnicu

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Airing sadrži 11,7 mg etonogestrela i 2,7 mg etinilestradiola. Prsten oslobađa etonogestrel i etinilestradiol u prosječnoj količini od 0,120 mg odnosno 0,015 mg u 24 sata, tijekom 3 tjedna. Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Sustav za isporuku u rodnicu.

Airing je savitljiv, proziran, bezbojan do gotovo bezbojan prsten, vanjskog promjera od 54 mm i debljine 4 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Kontracepcija.

Airing je namijenjen ženama u fertilnoj dobi. Sigurnost i djelotvornost lijeka utvrđene su u žena u dobi od 18 do 40 godina.

Kod donošenja odluke o propisivanju prstena Airing treba uzeti u obzir trenutne čimbenike rizika za svaku ženu ponaosob, osobito one za vensku tromboemboliju (VTE), te kakav je rizik od VTE-a pri primjeni prstena Airing u usporedbi s drugim kombiniranim hormonskim kontraceptivima (KHK) (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Kako bi se postigla kontracepcijska učinkovitost, Airing se mora primjenjivati prema uputama (vidjeti „*Kako koristiti Airing*“ i „*Kako početi koristiti Airing*“).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost primijene Airinga u adolescenata mlađih od 18 godina nisu ispitane.

Način primjene

KAKO KORISTITI Airing

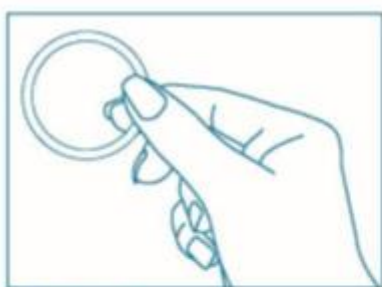
Žena može sama staviti Airing u rodnicu. Liječnik treba savjetovati ženu kako staviti i izvaditi Airing. Za stavljanje žena treba odabrati najudobniji položaj, npr. stojeći s jednom podignutom nogom, čučajući ili ležeći. Airing treba stisnuti i staviti u rodnicu dok ne bude udobno. Točan položaj prstena Airing u rodnici nije presudan za kontracepcijski učinak (vidjeti Slike 1-4).

Nakon što je Airing stavljen (vidjeti „*Kako početi koristiti Airing*“), ostavlja se u rodnici neprekidno 3 tjedna. Potrebno je savjetovati žene da redovito provjeravaju prisutnost prstena Airing u vagini (na

primjer, prije i nakon spolnog odnosa). Ako Airing slučajno ispadne, žena treba slijediti upute navedene u dijelu 4.2, „Što učiniti ako je prsten privremeno bio izvan rodnice“ (za više informacija, također vidjeti dio 4.4, „Ispadanje prstena“). Airing se mora izvaditi nakon 3 tjedna, istog dana u tjednu kada je i stavljen. Nakon razdoblja od tjedan dana bez prstena, stavlja se novi prsten (npr. ako se Airing umetne u srijedu oko 22.00 sata, prsten treba ponovo ukloniti u srijedu 3 tjedna kasnije, oko 22.00 sata. Sljedeće srijede treba staviti novi prsten). Airing se može izvaditi tako da se kažiprst stavi ispod prstena ili da se prsten uhvati između kažiprsta i srednjeg prsta i izvuče (Slika 5). Korišteni prsten treba staviti u vrećicu (čuvati izvan dohvata djece i kućnih ljubimaca) i zbrinuti kako je opisano u dijelu 6.6. Prijelomno krvarenje obično počinje 2-3 dana nakon uklanjanja prstena Airing i možda neće u potpunosti završiti prije nego što je predviđeno stavljanje sljedećeg prstena.

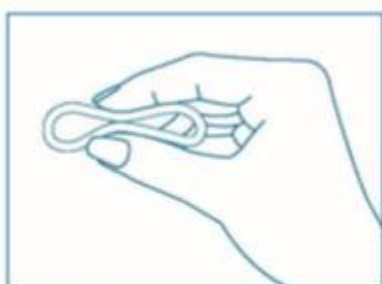
Korištenje s drugim mehaničkim metodama kontracepcije za žene

Airing može ometati ispravno postavljanje i položaj određenih mehaničkih metoda kontracepcije, kao što su dijafragma, cervikalna kapica ili ženski kondom. Ove kontracepcijske metode ne smiju se koristiti kao pomoćne metode kontracepcije uz Airing.



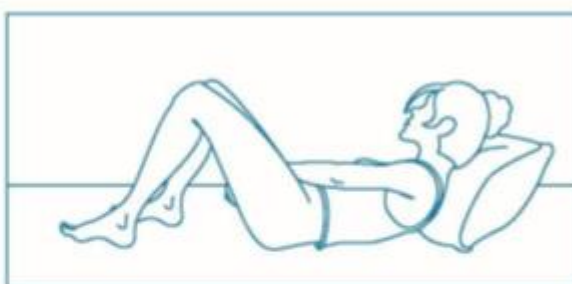
Slika 1

Izvadite Airing iz vrećice.



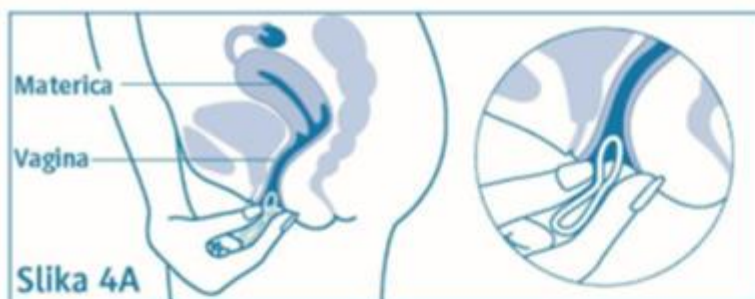
Slika 2

Stisnite prsten.

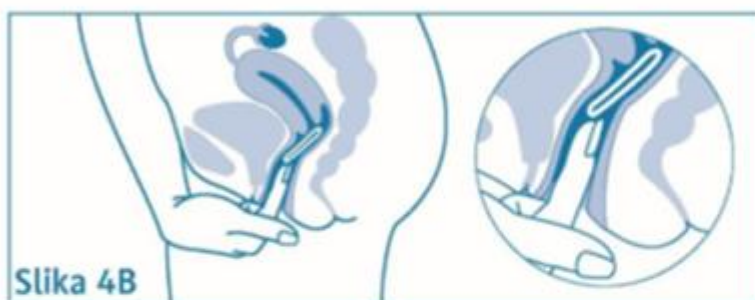


Slika 3

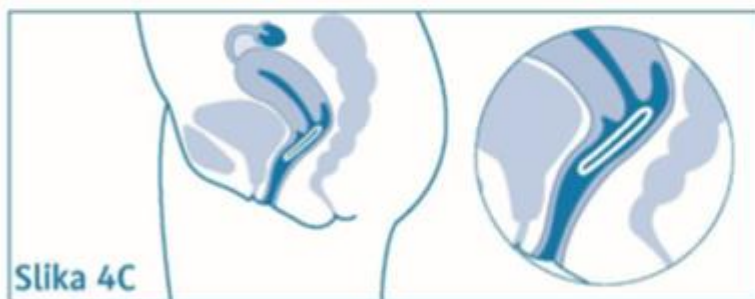
Zauzmite udoban položaj kako biste mogli staviti prsten.



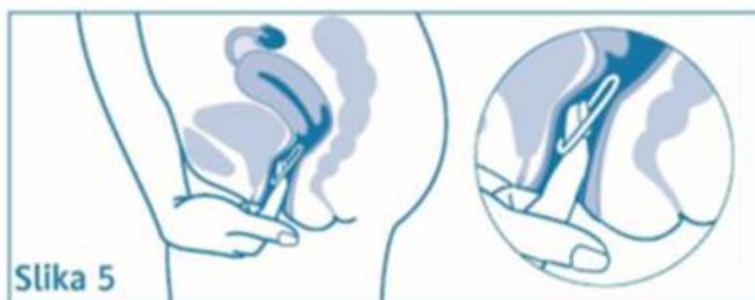
Jednom rukom umetnite prsten u rodnicu (Slika 4A), a ako je potrebno drugom rukom razmaknite stidne usne.



Potisnite prsten u rodnicu sve dok ne osjetite da je udobno smješten (Slika 4B).



Ostavite prsten na mjestu 3 tjedna (Slika 4C).



Slika 5

Airing možete izvaditi tako da ga zahvatite kažiprstom ili uhvatite između kažiprsta i srednjaka i izvučete.

KAKO ZAPOČETI S PRIMJENOM prstena Airing

Bez korištenja hormonske kontracepcije u prethodnom ciklusu

Airing se mora staviti prvog dana prirodnog ciklusa žene (tj. prvog dana njenog menstrualnog krvarenja). Dopušteno je započeti od 2. do 5. dana, ali tijekom prvog ciklusa preporuča se dodatna mehanička metoda kontracepcije tijekom prvih 7 dana primjene prstena Airing.

Prelazak s kombiniranog hormonskog kontraceptiva

Žena treba staviti Airing najkasnije na dan nakon uobičajenog razdoblja bez tableta, flastera ili placebo tableta svog prethodno korištenog kombiniranog hormonskog kontraceptiva.

Ako je žena svoju prethodnu metodu koristila dosljedno i ispravno i ako je razumno sigurno da nije trudna, može također prijeći s prethodnog kombiniranog hormonskog kontraceptiva bilo kojeg dana ciklusa.

Razdoblje bez hormona prethodne metode zaštite nikada ne smije trajati dulje od preporučenog.

Prelazak s metode koja sadrži samo progestagen (tableta, implantat ili injekcija) ili s intrauterinog sustava koji otpušta progestagen (IUS)

Žena može bilo koji dan prijeći s tablete (s implantata ili IUS-a na dan njegovog uklanjanja, s injekcije kada je vrijeme za sljedeću injekciju), ali se u svim ovim slučajevima preporučuje korištenje dodatne mehaničke metode kontracepcije prvih 7 dana primjene prstena Airing.

Nakon pobačaja u prvom tromjesečju

Žena može odmah početi primjenjivati Airing. Pri tom ne mora koristiti dodatne kontracepcijske mjere. Ako se trenutna primjena smatra nepoželjnom, žena bi se trebala pridržavati savjeta danog u dijelu „Bez korištenja hormonske kontracepcije u prethodnom ciklusu“. Ženu treba savjetovati da u međuvremenu koristi alternativnu metodu kontracepcije.

Nakon poroda ili pobačaja u drugom tromjesečju

Za dovilje vidjeti dio 4.6.

Ženama treba savjetovati da započnu s primjenom prstena Airing tijekom četvrtog tjedna nakon poroda ili pobačaja u drugom tromjesečju. Ako se s primjenom započne kasnije, ženu treba savjetovati da dodatno koristi mehaničke metode kontracepcije tijekom prvih 7 dana primjene prstena Airing. Međutim, ako je već došlo do spolnog odnosa, treba isključiti trudnoću ili žena mora pričekati svoju prvu menstruaciju prije početka primjene prstena Airing.

ODSTUPANJA OD PREPORUČENOG NAČINA KORIŠTENJA

Ako žena odstupa od preporučenog načina korištenja, učinkovitost kontracepcije i kontrola ciklusa može biti smanjena. Kako bi se izbjegao gubitak kontracepcijske učinkovitosti u slučaju odstupanja, treba slijediti ove savjete:

- **Što učiniti u slučaju produljenog razdoblja bez prstena**

Žena treba staviti novi prsten čim se sjeti. Sljedećih 7 dana potrebno je dodatno koristiti mehaničku zaštitnu metodu kao što je muški kondom. Ako je do snošaja došlo tijekom razdoblja bez prstena, treba razmotriti mogućnost trudnoće. Što je dulje razdoblje bez prstena, to je veći rizik od trudnoće.

- **Što učiniti ako je prsten privremeno bio izvan rodnice**

Airing treba ostaviti u rodnici neprekidno 3 tjedna. Ako prsten slučajno ispadne, može se isprati hladnom do mlakom (ne vrućom) vodom i treba ga odmah ponovno staviti.

Ako je Airing bio izvan rodnice **manje od 3 sata**, kontracepcijska učinkovitost nije smanjena. Žena treba ponovno staviti prsten što je prije moguće, ali najkasnije u roku od 3 sata.

Ako je Airing bio izvan rodnice ili se sumnja da je bio izvan rodnice **dulje od 3 sata tijekom 1. ili 2. tjedna** primjene, kontracepcijska učinkovitost može biti smanjena. Žena bi trebala ponovno staviti prsten čim se sjeti. Mehaničku zaštitnu metodu kao što je muški kondom treba koristiti sve dok Airing ne bude u rodnici neprekidno 7 dana. Što je dulje vrijeme Airing bio izvan rodnice i što je to razdoblje bliže predviđenom razdoblju bez prstena, to je veći rizik od trudnoće.

Ako je Airing bio izvan rodnice ili se sumnja da je bio izvan rodnice **dulje od 3 sata tijekom 3. tjedna** trotjednog razdoblja primjene, kontracepcijska učinkovitost može biti smanjena. Žena bi trebala odbaciti taj prsten i odabrati jednu od sljedeće dvije mogućnosti:

1. Odmah umetnuti novi prsten.
Napomena: umetanjem novog prstena započet će sljedeće trotjedno razdoblje korištenja. Žena možda neće imati prijelomno krvarenje iz prethodnog ciklusa. Međutim, može doći do točkastog ili probojnog krvarenja.
2. Pričekati prijelomno krvarenje i umetnuti novi prsten najkasnije 7 dana (7x24 sata) od dana vađenja ili ispadanja prethodnog prstena.
Napomena: Ovu opciju treba odabrati samo ako je prsten korišten neprekidno prethodnih 7 dana.

Ako je Airing bio izvan rodnice kroz nepoznato vrijeme, treba razmotriti mogućnost trudnoće. Prije umetanja novog prstena treba napraviti test na trudnoću.

- **Što učiniti u slučaju produljene primjene prstena**

Iako ovo nije preporučeni način primjene, sve dok se Airing koristi **najviše 4 tjedna**, kontracepcijska učinkovitost je i dalje odgovarajuća. Žena može zadržati svoje jednotjedno razdoblje bez prstena i nakon toga staviti novi prsten. Ako je Airing ostavljen u rodnici **dulje od 4 tjedna**, kontracepcijska učinkovitost može biti smanjena i treba isključiti trudnoću prije umetanja novog prstena Airing. Ako se žena nije pridržavala preporučenog načina primjene, a nakon toga nema krvarenja tijekom sljedećeg razdoblja bez prstena, treba isključiti trudnoću prije umetanja novog prstena Airing.

KAKO POMAKNUTI ILI ODGODITI MJESEČNICU

Ako je u iznimnim slučajevima potrebno **odgoditi** menstruaciju, žena može staviti novi prsten bez da koristi razdoblje bez prstena. Novi prsten može se koristiti do 3 tjedna. Žena može doživjeti krvarenje ili točkasto krvarenje. Redovita primjena prstena Airing tada se nastavlja nakon uobičajenog jednotjednog razdoblja bez prstena.

Kako bi **pomaknula** svoju menstruaciju na drugi dan u tjednu u odnosu na shemu na koju je navikla, može joj se savjetovati da skрати svoj nadolazeći interval bez prstena za onoliko dana koliko želi. Što je kraći interval bez prstena, to je veći rizik da žena nema krvarenje nakon prekida primjene prstena te da će doživjeti probojno ili točkasto krvarenje tijekom korištenja sljedećeg prstena.

4.3 Kontraindikacije

KHK se ne smiju koristiti u sljedećim stanjima. Ako se tijekom primjene prstena Airing prvi put pojavi neko od stanja, prsten treba odmah ukloniti.

- Prisutnost ili rizik od venske tromboembolije (VTE)
 - Venska tromboembolija – trenutna VTE (na antikoagulansima) ili povijest VTE (npr. duboka venska tromboza [DVT] ili plućna embolija [PE]).
 - Poznata nasljedna ili stečena sklonost za vensku tromboemboliju, kao što je otpornost na aktivni protein C (uključujući faktor V Leiden), nedostatak antitrombina-III, nedostatak proteina C, nedostatak proteina S.
 - Veliki kirurški zahvat s produljenom imobilizacijom (vidjeti dio 4.4).
 - Visok rizik od venske tromboembolije zbog prisutnosti više čimbenika rizika (vidjeti dio 4.4).
- Prisutnost ili rizik od arterijske tromboembolije (ATE)
 - Arterijska tromboembolija – trenutna arterijska tromboembolija, povijest arterijske tromboembolije (npr. infarkt miokarda) ili prodromalno stanje (npr. angina pektoris).
 - Cerebrovaskularna bolest – postojeći moždani udar, povijest moždanog udara ili prodromalno stanje (npr. tranzitorni ishemijski napadaj, TIA).
 - Poznata nasljedna ili stečena predispozicija za arterijsku tromboemboliju, kao što je hiperhomocisteinemija i antifosfolipidna protutijela (antikardiolipinska protutijela, lupusni antikoagulansi).
 - Povijest migrene sa žarišnim neurološkim simptomima.
 - Visok rizik od arterijske tromboembolije zbog više čimbenika rizika (vidjeti dio 4.4) ili prisutnosti jednog ozbiljnog čimbenika rizika kao što je:
 - dijabetes melitus s vaskularnim simptomima,
 - teška hipertenzija,
 - teška dislipoproteinemija.
- Pankreatitis ili njegova povijest ako je povezan s teškom hipertrigliceridemijom.
- Prisutnost ili povijest teške bolesti jetre sve dok se vrijednosti funkcije jetre ne vrate na normalu.
- Prisutnost ili povijest tumora jetre (benignih ili malignih).
- Poznata dijagnoza ili sumnja na maligne bolesti spolnih organa ili dojki, ako su pod utjecajem steroidnih spolnih hormona.
- Nedijagnosticirano krvarenje iz rodnice.
- Preosjetljivost na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Airing je kontraindiciran za istodobnu primjenu s lijekovima koji sadrže ombitasvir/paritaprevir/ritonavir i dasabuvir, lijekovima koji sadrže glekaprevir/pibrentasvir ili sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir (vidjeti dio 4.5).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

UPOZORENJA

Ako je prisutno bilo koje od dolje navedenih stanja ili čimbenika rizika, sa ženom treba razgovarati o prikladnosti primjene prstena Airing.

U slučaju pogoršanja ili prve pojave bilo kojeg od ovih stanja ili čimbenika rizika, ženu treba savjetovati da se obrati svom liječniku kako bi utvrdio treba li prekinuti primjenu prstena Airing.

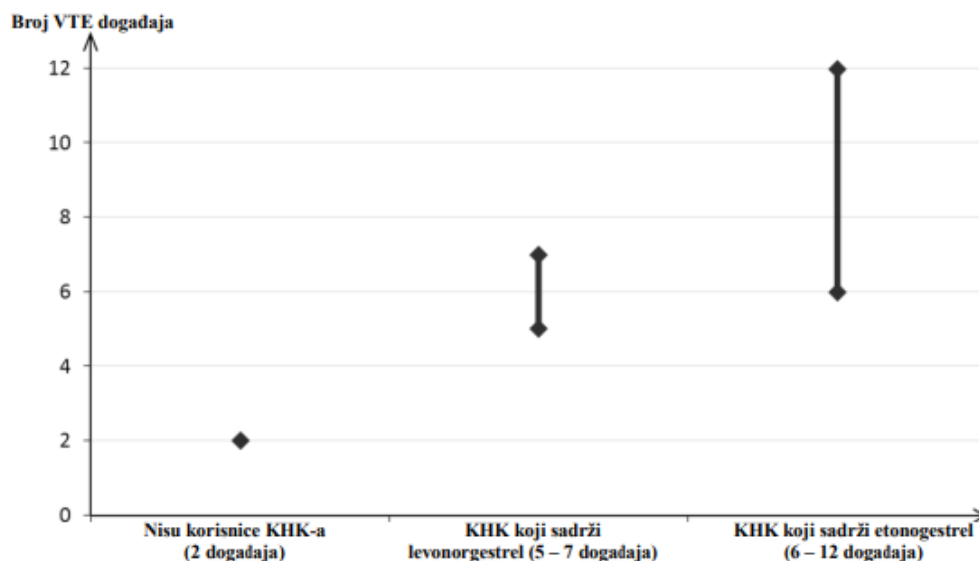
1. Poremećaji cirkulacije

Rizik od venske tromboembolije (VTE)

- Korištenje bilo kojeg kombiniranog hormonskog kontraceptiva (KHK) povećava rizik od venske tromboembolije (VTE) u odnosu na rizik kada se ne primjenjuje. **Lijekovi koji sadrže levonorgestrel, norgestimat ili noretisteron povezani su s najmanjim rizikom od VTE-a. Drugi lijekovi, kao što je Airing mogu imati i dvostruko veći rizik. Odluku o korištenju bilo kojeg lijeka osim onog s najmanjim rizikom od VTE-a treba donijeti tek nakon razgovora sa ženom kako bi se potvrdilo da razumije rizik od VTE-a uz Airing, kako njezini postojeći čimbenici rizika utječu na taj rizik i da je rizik od VTE-a najveći u prvoj godini korištenja. Također postoje neki dokazi da se rizik povećava kada se KHK ponovno počne uzimati nakon stanke u trajanju od 4 tjedna ili više.**
- U oko dvije od 10 000 žena koje ne koriste KHK i nisu trudne VTE će se razviti u razdoblju od jedne godine. Međutim, kod svake žene ponaosob taj rizik može biti daleko veći, ovisno o njezinim postojećim čimbenicima rizika (vidjeti u nastavku).
- Procjenjuje se da će od 10 000 žena koje koriste nisku dozu KHK-a koji sadrži levonorgestrel, oko 6¹ razviti VTE u jednoj godini. Dobiveni su nedosljedni rezultati o riziku od VTE-a prilikom primjene prstena Airing u usporedbi s KHK-ima koji sadrže levonorgestrel (s procjenama relativnog rizika u rasponu od bez povećanja, RR=0,96, do gotovo dvostrukog povećanja, RR=1,90). To odgovara broju između 6 i 12 slučajeva VTE-a godišnje na 10 000 žena koje koriste Airing.
- U oba slučaja, broj VTE-a godišnje manji je od broja koji se očekuje u žena tijekom trudnoće ili u postporođajnom razdoblju.
- VTE može biti smrtonosan u 1-2 % slučajeva.

¹Srednja točka raspona od 5-7 na 10 000 žena-godina, na temelju relativnog rizika za KHK koji sadrže levonorgestrel u odnosu na rizik kod neuzimanja koji je približno 2,3 do 3,6

Broj VTE događaja na 10 000 žena u jednoj godini



- Iznimno rijetko, zabilježena je pojava tromboze u korisnica KHK-a u drugim krvnim žilama, npr. jetrene, mezenterične, bubrežne ili retinalne vene i arterije.

Čimbenici rizika za VTE

Rizik od venskih tromboembolijskih komplikacija u korisnica KHK-a može se značajno povećati u žena s dodatnim čimbenicima rizika, osobito ako postoji više čimbenika rizika (vidjeti tablicu). Airing je kontraindiciran ako žena ima više čimbenika rizika koji je izlažu visokom riziku od venske tromboze (vidjeti dio 4.3). Ako žena ima više od jednog čimbenika rizika, moguće je da je povećanje rizika veće od zbroja pojedinačnih čimbenika – u ovom slučaju treba uzeti u obzir njezin ukupni rizik od VTE-a. Ako se smatra da je omjer koristi i rizika negativan, KHK se ne smije propisivati (vidjeti dio 4.3).

Tablica: Čimbenici rizika za VTE

Čimbenik rizika	Napomena
Pretilost (indeks tjelesne mase preko 30 kg/m ²)	Rizik se znatno povećava s povećanjem indeksa tjelesne mase (BMI). Osobito je važno uzeti u razmotriti jesu li prisutni i drugi čimbenici rizika.
Dugotrajna imobilizacija, veliki kirurški zahvat, bilo koji kirurški zahvat na nogama ili zdjelici, neurokirurški zahvat ili velika trauma Napomena: privremena imobilizacija uključujući putovanje zrakoplovom > 4 sata također može biti čimbenik rizika za VTE, osobito u žena s drugim čimbenicima rizika.	U tim situacijama se preporuča prekid korištenja flastera/tablete/prstena (u slučaju elektivnog kirurškog zahvata najmanje četiri tjedna prije) i nastaviti tek dva tjedna nakon potpune remobilizacije. Treba koristiti drugu metodu kontracepcije kako bi se izbjegla nenamjerna trudnoća. Treba razmotriti antitrombotičko liječenje ako primjena prstena Airing nije unaprijed prekinuta.
Pozitivna obiteljska anamneza (venska tromboembolija ikada ustanovljena u brata, sestre ili roditelja, osobito u relativno ranoj dobi, npr. prije 50. godine)	Ako se sumnja na nasljednu sklonost, ženu treba uputiti specijalisti za savjet prije nego što se odluči o primjeni bilo kojeg KHK-a.

Druga medicinska stanja povezana s VTE-om	Rak, sistemski eritemski lupus, hemolitičko-uremijski sindrom, kronična upalna bolest crijeva (Crohnova bolest ili ulcerozni kolitis) i bolest srpastih stanica.
Povećana dob	Osobito iznad 35 godina.

- Ne postoji konsenzus o mogućoj ulozi varikoznih vena i površinskog tromboflebitisa u nastanku ili napredovanju venske tromboze.
- Mora se uzeti u obzir povećani rizik od tromboembolije u trudnoći, a posebno u razdoblju 6 tjedana babinja (za informacije o „Trudnoći i dojenju” vidjeti dio 4.6).

Simptomi VTE-a (duboka venska tromboza i plućna embolija)

U slučaju pojave simptoma, ženama treba savjetovati da potraže hitnu medicinsku pomoć i obavijeste zdravstvenog radnika da uzimaju KHK.

Simptomi duboke venske tromboze (DVT) mogu uključivati:

- jednostrano oticanje noge i/ili stopala ili duž vene u nozi;
- bol ili osjetljivost u nozi koja se može osjećati samo pri stajanju ili hodanju;
- povećanu toplinu u zahvaćenoj nozi; crvenilo ili promjenu boje kože na nozi.

Simptomi plućne embolije (PE) mogu uključivati:

- iznenadnu pojavu neobjašnjivog nedostatka zraka ili ubrzanog disanja;
- iznenadni kašalj koji može biti povezan s hemoptizom;
- oštru bol u prsima;
- jaku ošamućenost ili vrtoglavica;
- brze ili nepravilne otkucaje srca.

Neki od ovih simptoma (npr. "nedostatak zraka", "kašalj") nisu specifični i mogu se pogrešno protumačiti kao uobičajene ili manje teške događaje (npr. infekcije dišnog trakta).

Ostali znakovi vaskularne okluzije mogu uključivati: iznenadnu bol, oticanje i blago plavu promjenu boje ekstremiteta.

Ako se okluzija dogodi u oku, simptomi mogu varirati od bezbolnog zamućenja vida koje može napredovati do gubitka vida. Ponekad gubitak vida može nastupiti gotovo trenutačno.

Rizik od arterijske tromboembolije (ATE)

Epidemiološka ispitivanja povezuju uporabu KHK-a s povećanim rizikom od arterijske tromboembolije (infarkt miokarda) ili cerebrovaskularnog incidenta (npr. tranzitorni ishemijski napad, moždani udar). Arterijski tromboembolijski događaji mogu biti fatalni.

Čimbenici rizika za ATE

Rizik od arterijskih tromboembolijskih komplikacija ili cerebrovaskularnog incidenta u korisnica KHK-a povećava se u žena s čimbenicima rizika (vidi tablicu). Airing je kontraindiciran ako žena ima jedan ozbiljan ili višestruke čimbenike rizika za ATE koji je izlaže visokom riziku od arterijske tromboze (vidjeti dio 4.3). Ako žena ima više od jednog čimbenika rizika, moguće je da je povećanje rizika veće od zbroja pojedinačnih čimbenika – u ovom slučaju treba uzeti u obzir njezin ukupni rizik. Ako se omjer koristi i rizika smatra negativnim, KHK se ne smije propisati (vidjeti dio 4.3).

Tablica: Čimbenici rizika za ATE

Čimbenik rizika	Napomena
Povećana dob	Osobito iznad 35 godina.

Pušenje	Ženama treba savjetovati da ne puše ako žele koristiti KHK. Ženama starijim od 35 godina koje nastavljaju pušiti treba strogo savjetovati da odaberu drugačiju metodu kontracepcije.
Hipertenzija	
Pretilost (indeks tjelesne mase preko 30 kg/m ²)	Rizik se značajno povećava s povećanjem indeksa tjelesne mase. Osobito važno kod žena s dodatnim čimbenicima rizika.
Pozitivna obiteljska anamneza (arterijska tromboembolija ikada u brata, sestre ili roditelja, osobito u relativno ranoj dobi, npr. prije 50 godina).	Ako se sumnja na nasljednu sklonost, ženu treba uputiti specijalisti za savjet prije nego što se odluči o korištenju KHK-a.
Migrena	Povećana učestalost ili težina migrene tijekom primjene KHK-a (što može biti prodromalni znak za cerebrovaskularni događaj) može biti razlog za trenutni prekid liječenja.
Druga medicinska stanja povezana sa štetnim vaskularnim događajima	Šećerna bolest, hiperhomocisteinemija, bolest srčanih zalistaka i fibrilacija atrijska, dislipoproteinemija i sistemski eritemski lupus.

Simptomi ATE

U slučaju pojave simptoma, ženi treba savjetovati da potraži hitnu liječničku pomoć i obavijesti zdravstvenog radnika da uzima KHK.

Simptomi cerebrovaskularnog incidenta mogu uključivati:

- iznenadnu obamrlost ili slabost lica, ruke ili noge, posebno na jednoj strani tijela;
- iznenadne poteškoće s hodanjem, omaglica, gubitak ravnoteže ili koordinacije;
- iznenadnu smetenost, otežan govor ili razumijevanje;
- iznenadne poteškoće s vidom na jednom ili oba oka;
- iznenadnu, jaku ili dugotrajnu glavobolju bez poznatog uzroka;
- gubitak svijesti ili nesvjesticu sa ili bez napadaja.

Prolazni simptomi ukazuju da se radi o tranzitornoj ishemijskoj ataki (TIA).

Simptomi infarkta miokarda (MI) mogu uključivati:

- bol, nelagodu, pritisak, težinu, osjećaj stezanja ili punoće u prsištu, ruci ili ispod prsne kosti;
- nelagodu koja se širi u leđa, čeljust, grlo, ruku, trbuh;
- osjećaj sitosti, probavne smetnje ili gušenje;
- znojenje, mučninu, povraćanje ili omaglicu;
- izrazitu slabost, tjeskobu ili nedostatak zraka;
- ubrzane ili nepravilne otkucaji srca.

- U slučaju sumnje ili potvrđene dijagnoze VTE ili ATE, primjena KHK-a mora se prekinuti. Potrebno je uvesti odgovarajuću kontracepciju zbog teratogenog učinka antikoagulacijske terapije (kumarini).

2. *Tumori*

- Epidemiološka ispitivanja pokazuju da je dugotrajna primjena oralnih kontraceptiva faktor rizika za razvoj raka vrata maternice kod žena zaraženih humanim papiloma virusom (HPV). Međutim, još uvijek nije sigurno u kojoj mjeri na ovaj nalaz utječu ometajući učinci (npr. razlike u broju spolnih partnera ili u korištenju mehaničkih metoda zaštite). Nema dostupnih epidemioloških

podataka o riziku od raka grlića maternice u korisnica prstena Airing (vidjeti „*Liječnički pregled/savjetovanje*“).

- Meta-analiza 54 epidemiološka ispitivanja pokazala je da postoji blago povećan relativni rizik (RR = 1,24) za dijagnozu raka dojke u žena koje trenutno koriste kombinirane oralne kontraceptive (KOK). Povećani rizik postupno nestaje tijekom 10 godina nakon prestanka uzimanja KOK-a. Budući da je rak dojke rijedak u žena mlađih od 40 godina, prekomjeran broj dijagnoza raka dojke kod sadašnjih i nedavnih korisnica KOK-a malen je u odnosu na ukupni rizik od raka dojke. Rak dojke dijagnosticiran kod žena koje su uzimale KOK obično je klinički manje uznapredovao od karcinoma dijagnosticiran kod žena koje nikada nisu uzimale KOK. Uočeni uzorak povećanog rizika može biti posljedica ranije postavljene dijagnoze raka dojke kod korisnica KOK-a, bioloških učinaka KOK-a ili kombinacije obaju čimbenika.
- U rijetkim slučajevima kod korisnica KOK-a prijavljeni su benigni tumori jetre, a još rjeđe zloćudni tumori jetre. U izoliranim slučajevima ti su tumori doveli do po život opasnih intraabdominalnih krvarenja. Stoga treba uzeti u obzir tumor jetre u diferencijalnoj dijagnozi kada se u žena koje koriste Airing javi jaka bol u gornjem dijelu trbuha, povećanje jetre ili znakovi intraabdominalnog krvarenja.

3. *Druga zdravstvena stanja*

- Žene s hipertrigliceridemijom ili obiteljskom anamnezom te bolesti mogu biti izložene povećanom riziku od pankreatitisa tijekom uzimanja hormonskih kontraceptiva.
- Iako su kod mnogih žena koje koriste hormonsku kontracepciju prijavljena mala povećanja krvnog tlaka, klinički značajna povećanja su rijetka. Konačna povezanost između uporabe hormonske kontracepcije i kliničke hipertenzije nije utvrđena. Međutim, ako se tijekom primjene prstena Airing razvije dugotrajna klinički značajna hipertenzija, razumno je da liječnik obustavi uporabu prstena i liječi hipertenziju. Ako se smatra prikladnim, primjena Airing može se nastaviti ako se antihipertenzivnom terapijom mogu postići normalne vrijednosti krvnog tlaka.
- Prijavljeno je da se sljedeća stanja javljaju ili pogoršavaju tijekom trudnoće i tijekom korištenja hormonskih kontraceptiva, ali dokazi o povezanosti s njihovom uporabom su dvojbjeni: žutica i/ili svrbež povezan s kolestazom; stvaranje žučnih kamenaca; porfirija; sistemski eritemski lupus; hemolitički uremijski sindrom; Sydenhamova koreja; gestacijski herpes; gubitak sluha povezan s otosklerozom.
- Egzogeni estrogene mogu izazvati ili pogoršati simptome nasljednog i stečenog angioedema.
- Akutni ili kronični poremećaji jetrene funkcije mogu zahtijevati prekid primjene lijeka Airing dok se pokazatelji jetrene funkcije ne vrate na normalu. Ponovna pojava kolestatske žutice i/ili svrbeža povezanog s kolestazom, koji su se prvi put javili tijekom trudnoće ili ranije uporabe spolnih steroidnih hormona, zahtijevaju prekid primjene prstena.
- Iako estrogene i progestagene mogu utjecati na perifernu inzulinsku rezistenciju i toleranciju na glukozu, nema dokaza o potrebi promjene načina liječenja dijabetičara koji koriste hormonsku kontracepciju. Međutim, žene s dijabetesom treba pažljivo nadzirati tijekom primjene prstena Airing, osobito u prvim mjesecima primjene.

- Zabilježena je pojava ili pogoršanje Crohnove bolesti i ulceroznog kolitisa pri korištenje hormonskih kontraceptiva, ali dokazi o povezanosti s njihovom primjenom nisu konačni.
- Katkad se može pojaviti kloazma, osobito u žena s anamnezom kloazme u trudnoći. Žene sklone kloazmi trebaju izbjegavati izlaganje suncu ili ultraljubičastom zračenju dok koriste Airing.
- Ako žena ima bilo koje od sljedećih stanja, možda neće moći ispravno umetnuti Airing ili on može ispasti: prolaps vrata maternice, cistokela i/ili rektokela, teški ili kronični zatvor.
- Vrlo rijetko je prijavljeno da je Airing slučajno umetnut u mokraćnu cijev i tada bi mogao završiti u mokraćnom mjehuru. Stoga kod simptoma cistitisa u diferencijalnoj dijagnozi treba uzeti u obzir pogrešan položaj prstena.
- Tijekom primjene prstena Airing, u žena se može razviti vaginitis. Nema naznaka da liječenje vaginitisa utječe na učinkovitost prstena Airing ili da primjena prstena Airing utječe na liječenje vaginitisa (vidjeti dio 4.5).
- Vrlo rijetko je prijavljeno da je došlo do prianjanja prstena za tkivo rodnice, zbog čega ga je liječnik morao ukloniti. U nekim slučajevima kada je tkivo naraslo preko prstena, uklanjanje je postignuto rezanjem prstena bez rezanja vaginalnog tkiva koje ga je prekrivalo.
- Depresivno raspoloženje i depresija dobro su poznate nuspojave korištenja hormonske kontracepcije (vidjeti dio 4.8). Depresija može biti ozbiljna i dobro je poznati faktor rizika za suicidalno ponašanje i samoubojstvo. Ženama treba savjetovati da se jave svom liječniku u slučaju promjena raspoloženja i simptoma depresije, uključujući i u razdoblju odmah nakon početka liječenja.

LIJEČNIČKI PREGLED/SAVJETOVANJE

Prije početka ili ponovne primjene prstena Airing potrebno je uzeti kompletnu anamnezu (uključujući obiteljsku anamnezu) i isključiti trudnoću. Potrebno je izmjeriti krvni tlak i obaviti fizikalni pregled, uzimajući u obzir kontraindikacije (vidjeti dio 4.3) i upozorenja (vidjeti dio 4.4). Važno je ženi skrenuti pozornost na informacije o venskoj i arterijskoj trombozi, uključujući rizik povezan s prstenom Airing u usporedbi s drugim KHK, na simptome VTE i ATE, poznate čimbenike rizika i savjetovati je što učiniti u slučaju sumnje na trombozu.

Ženu također treba uputiti da pažljivo pročitaju uputu o lijeku i da se pridržava danih savjeta.

Učestalost i vrsta pregleda treba se temeljiti na utvrđenim smjernicama za praksu i prilagoditi pojedinoj ženi.

Žene treba upozoriti da hormonski kontraceptivi ne štite od HIV infekcija (AIDS) i drugih spolno prenosivih bolesti.

SMANJENA UČINKOVITOST

Djelotvornost prstena Airing može biti smanjena u slučaju nepridržavanja preporučenog načina uporabe (dio 4.2) ili kada se istodobno koriste lijekovi koji smanjuju koncentraciju etinilestradiola i/ili etonogestrela u plazmi (dio 4.5).

SMANJENA KONTROLA CIKLUSA

Tijekom primjene prstena Airing moguća je pojava nepravilnog krvarenja (točkasto ili probojno krvarenje). Ako se nepravilno krvarenje pojavi nakon prethodno redovitih ciklusa dok se Airing koristi

prema preporučenom režimu, tada treba razmotriti nehormonske uzroke i primijeniti odgovarajuće dijagnostičke mjere kako bi se isključila zloćudna bolest ili trudnoća. To može uključivati kiretažu. U nekih žena možda neće doći do krvarenja tijekom razdoblja bez prstena. Ako je Airing korišten u skladu s uputama opisanim u dijelu 4.2, malo je vjerojatno da je žena trudna. Međutim, ako Airing nije korišten u skladu s ovim uputama prije prvog prijelomnog krvarenja ili ako su izostala dva krvarenja, prije nastavka primjene prstena Airing mora se isključiti trudnoća.

IZLOŽENOST MUŠKARACA ETINILESTRADIOLU I ETONOGESTRELU

Opseg i moguća farmakološka uloga izloženosti muških spolnih partnera etinilestradiolu i etonogestrelu putem apsorpcije kroz penis nisu ispitani.

LOM PRSTENA (PUKNUĆE)

U vrlo rijetkim slučajevima prijavljen je lom prstena Airing tijekom uporabe (vidjeti dio 4.5). Prijavljena je ozljeda rodnice povezana s lomom prstena. Ženi treba savjetovati da ukloni slomljeni prsten i ponovno umetne novi prsten što je prije moguće te da dodatno koristi mehaničku metodu zaštite kao što je muški kondom sljedećih 7 dana. Treba razmotriti mogućnost trudnoće te se žena treba obratiti svom liječniku.

ISPADANJE PRSTENA

Prijavljeno je da Airing može ispasti, na primjer ako prsten nije ispravno umetnut, tijekom uklanjanja tampona, tijekom spolnog odnosa ili u slučaju teškog ili kroničnog zatvora. Produljeno vrijeme nakon ispadanja može dovesti do neuspjeha kontracepcije i/ili probojnog krvarenja. Stoga, kako bi se osigurala učinkovitost, ženu treba savjetovati da redovito provjerava prisutnost prstena Airing (na primjer, prije i nakon spolnog odnosa).

Ako Airing slučajno ispadne i ostane izvan rodnice **manje od 3 sata**, kontracepcijska učinkovitost nije smanjena. Žena treba isprati prsten hladnom do mlakom (ne vrućom) vodom i ponovno ga staviti što je prije moguće, ali najkasnije u roku od 3 sata.

Ako Airing nije bio u rodnici ili se sumnja da je bio izvan rodnice **više od 3 sata**, kontracepcijska učinkovitost može biti smanjena. U tom slučaju treba slijediti savjete dane u dijelu 4.2 „Što učiniti ako je prsten privremeno bio izvan rodnice“.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

INTERAKCIJE S DRUGIM LIJEKOVIMA

Napomena: potrebno je provjeriti upute o lijeku za lijekove koji se istodobno uzimaju kako bi se utvrdile moguće interakcije.

Učinci drugih lijekova na Airing

Može doći do interakcija s lijekovima ili biljnim pripravcima koji induciraju mikrosomalne enzime, što može dovesti do povišenog klirensa spolnih hormona i probojnog krvarenja i/ili neuspjeha kontracepcije.

Liječenje

Indukcija enzima može se uočiti već nakon nekoliko dana liječenja. Maksimalna indukcija enzima u pravilu se primjećuje unutar nekoliko tjedana. Nakon prestanka terapije, indukcija enzima može se zadržati oko 4 tjedna.

Kratkotrajno liječenje

Žene koje se liječe lijekovima koji induciraju enzime ili biljnim pripravcima uz Airing trebaju privremeno koristiti mehaničku metodu zaštite ili drugu metodu kontracepcije.

Napomena: Airing se ne smije koristiti s dijafragmom, cervikalnom kapicom ili ženskim kondomom. Metoda mehaničke zaštite mora se koristiti tijekom cijelog trajanja istodobne terapije drugim lijekovima i 28 dana nakon prestanka uzimanja tih lijekova. Ako istodobna primjena lijeka traje dulje od 3 tjedna ciklusa korištenja prstena, sljedeći prsten treba staviti odmah, bez uobičajenog razdoblja bez prstena.

Dugotrajno liječenje

U žena na dugotrajnom liječenju djelatnim tvarima koje induciraju jetrene enzime, preporučuje se druga pouzdana, nehormonska metoda kontracepcije.

U literaturi su zabilježene sljedeće interakcije.

Tvari koje povećavaju klirens kombiniranih hormonskih kontraceptiva

Može doći do interakcija s lijekovima ili biljnim pripravcima koji induciraju mikrosomalne enzime, posebno enzime citokroma P450 (CYP), što može rezultirati povećanim klirensom smanjujući koncentraciju spolnih hormona u plazmi i učinkovitost kombiniranih hormonskih kontraceptiva, uključujući Airing. Ovi proizvodi uključuju fenitoin, fenobarbital, primidon, bosentan, karbamazepin, rifampicin, a moguće i okskarbazepin, topiramid, felbamat, griseofulvin, neke inhibitore HIV-proteaze (npr. ritonavir) i nenukleozidne inhibitore reverzne transkriptaze (npr. efavirenz), te proizvode koji sadrže Gospinu travu.

Tvari s promjenjivim učincima na klirens kombiniranih hormonskih kontraceptiva

Pri istodobnoj primjeni s hormonskim kontraceptivima, brojne kombinacije inhibitora HIV-proteaze (npr. nelfinavir) i nenukleozidnih inhibitora reverzne transkriptaze (npr. nevirapin) i/ili kombinacije s lijekovima protiv hepatitisa C (HCV) (npr. boceprevir, telaprevir), mogu povećati ili smanjiti koncentracije progestagena u plazmi, uključujući etonogestrel ili estrogen. U određenim slučajevima ukupni učinak ovih promjena može biti klinički značajan.

Tvari koje smanjuju klirens kombiniranih hormonskih kontraceptiva

Klinički značaj mogućih interakcija s inhibitorima enzima i dalje je nepoznat. Istodobna primjena jakih (npr. ketokonazol, itrakonazol, klaritromicin) ili umjerenih (npr. flukonazol, diltiazem, eritromicin) inhibitora CYP3A4 može povećati serumske koncentracije estrogena ili gestagena, uključujući etonogestrel.

Prijavljeni su lomovi prstena tijekom istodobne primjene intravaginalnih pripravaka, uključujući antimikotike, antibiotike i lubrikante (vidjeti dio 4.4, „Lom prstena“). Na temelju farmakokinetičkih podataka, nije vjerojatno da će vaginalno primijenjeni antimikotici i spermicidi utjecati na kontracepcijsku učinkovitost i sigurnost prstena Airing.

Hormonska kontracepcija može utjecati na metabolizam drugih lijekova. Stoga se koncentracije tih lijekova u plazmi i tkivu mogu povećati (npr. ciklosporin) ili smanjiti (npr. lamotrigin).

Farmakodinamičke interakcije

Tijekom kliničkih ispitivanja u bolesnika liječenih od infekcije virusom hepatitisa C (HCV) lijekovima koji sadrže ombitasvir/paritaprevir/ritonavir i dasabuvir sa ili bez ribavirina, povišene vrijednosti transaminaze (ALT) veće od 5 puta iznad gornje granice normale (GGN) javljale su se značajno češće u žena koje koriste lijekove koji sadrže etinilestradiol kao što su kombinirani hormonski kontraceptivi (KHK). Osim toga zabilježeno je povišenje ALT-a u žena liječenih glekaprevirom/pibrentasvirom ili sofosbuvirom/velpatasvirom/voksilaprevirom, koje su uzimale lijekove koji sadrže etinilestradiol kao što su KHK (vidi dio 4.3).

Stoga, korisnice prstena Airing moraju prijeći na neku drugu metodu kontracepcije (npr. kontracepciju koja sadrži samo progestagen ili nehormonske metode) prije početka terapije navedenim

kombinacijama lijekova. Airing se može ponovo uvesti 2 tjedna nakon završetka liječenja tim kombiniranim režimima.

LABORATORIJSKI ISPITIVANJA

Uporaba kontracepcijskih steroida može utjecati na rezultate nekih laboratorijskih testova, uključujući biokemijske parametre funkcije jetre, štitnjače, nadbubrežne i bubrežne žlijezde, razine proteinskog nosača u plazmi (npr. globulin koji veže kortikosteroide i globulin koji veže spolni hormon), frakcije lipida/lipoproteina, parametre metabolizma ugljikohidrata te parametre koagulacije i fibrinolize. Promjene općenito ostaju unutar normalnog laboratorijskog raspona.

INTERAKCIJA S TAMPONIMA

Farmakokinetički podaci pokazuju da uporaba tampona nema utjecaja na sistemsku apsorpciju hormona koje otpušta Airing. U rijetkim slučajevima Airing može ispasti za vrijeme vađenja tampona (pogledajte savjet za „Što učiniti ako je prsten privremeno bio izvan rodnice“).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Plodnost

Airing je indiciran za sprječavanje trudnoće. Ako žena želi prestati koristiti Airing jer želi zatrudnjeti, savjetuje se da pričekava dok ne dobije prirodnu mjesečnicu prije nego što pokuša zatrudnjeti jer će joj to pomoći da izračuna termin poroda.

Trudnoća

Airing nije indiciran tijekom trudnoće. Ako dođe do trudnoće dok je Airing u rodnici, prsten treba ukloniti. Opsežna epidemiološka ispitivanja nisu otkrila niti povećani rizik od urođenih mana u djece čije su majke prije trudnoće koristile KOK, niti teratogeni učinak kada je KOK slučajno korišten tijekom rane trudnoće.

Kliničko ispitivanje na malom broju žena pokazalo je da su unatoč intravaginalnoj primjeni, intrauterine koncentracije kontracepcijskih steroida pri korištenju prstena Airing slične razinama u korisnicima KOK-a (vidjeti dio 5.2). Kliničko iskustvo o ishodima trudnoća koje su bile izložene prstenu Airing nije zabilježeno.

Treba uzeti u obzir povećani rizik od VTE-a tijekom postporođajnog razdoblja pri ponovnom početku primjene prstena Airing (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Dojenje

Estrogeni mogu utjecati na laktaciju jer mogu smanjiti količinu i promijeniti sastav majčinog mlijeka. Stoga se općenito ne preporučuje primjena prstena Airing dok dojilja potpuno ne prestane dojiti dijete. Male količine kontracepcijskih steroida i/ili njihovih metabolita mogu se izlučiti u mlijeko, ali nema dokaza o štetnom utjecaju na zdravlje djeteta.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Airing ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Najčešće prijavljene nuspojave u kliničkim ispitivanjima s lijekom Airing bile su glavobolja, vaginalne infekcije i vaginalni iscjedak, svaka prijavljena u 5-6% žena.

Opis odabranih nuspojava

Povećan rizik od arterijskih i venskih trombotičkih i tromboembolijskih događaja, uključujući infarkt miokarda, moždani udar, prolazne ishemijske napadaje, vensku trombozu i plućnu emboliju primijećen je u žena koje koriste KHK, o čemu se detaljnije govori u dijelu 4.4.

Prijavljeni su i drugi neželjeni učinci u žena koje koriste KHK: oni su detaljnije objašnjeni u dijelu 4.4.

Nuspojave prijavljene u kliničkim ispitivanjima, opservacijskim ispitivanjima ili nakon stavljanja lijeka Airing u promet navedene su u tablici u nastavku. Naveden je najprikladniji MedDRA termin za opisivanje određene nuspojave.

Sve nuspojave navedene su prema organskim sustavima i učestalosti; često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Klasifikacija organskih sustava	Često	Manje često	Rijetko	Nepoznato¹
Infekcije i infestacije	Vaginalna infekcija	Cervicitis, cistitis, infekcija mokraćnih putova		
Poremećaji imunološkog sustava				Reakcije preosjetljivosti, uključujući anafilaksiju Pogoršanje simptoma nasljednog i stečenog angioedema
Poremećaji metabolizma i prehrane		Povećan apetit		
Psihijatrijski poremećaji	Depresija, smanjen libido	Afektivna labilnost, promijenjeno raspoloženje, promjene raspoloženja		
Poremećaji živčanog sustava	Glavobolja, migrena	Omaglica, hipoestezija		
Poremećaji oka		Smetnje vida		
Krvožilni poremećaji		Navala vrućine	Venska tromboembolija Arterijska tromboembolija	
Poremećaji probavnog sustava	Bol u abdomenu, mučnina	Distenzija abdomena, proljev, povraćanje, zatvor		
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Akne	Alopecija, ekcem, pruritus, osip, urtikarija		Kloazma

Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		Bol u leđima, spazam mišića, bol u ekstremitetima		
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava		Dizurija, hitna potreba za mokrenjem, polakizurija		
Poremećaji reproduktivnog sustava i bolesti dojke	Osjetljivost dojki, genitalni pruritus kod žena, dismenoreja, bol u zdjelici, iscjedak iz rodnice	Amenoreja, nelagoda u dojkama, povećanje dojki, novotvorina u dojci, cervikalni polip, krvarenje prilikom odnosa, bol prilikom odnosa, ektropija vrata maternice, fibrocistična bolest dojke, menoragija, metroragija, nelagoda u zdjelici, predmenstrualni sindrom, spazam maternice, žarenje u rodnici, neugodan miris iz rodnice, bol u rodnici, nelagoda u vanjskom spolovilu i rodnici, suhoća vanjskog spolovila i rodnice	Galaktoreja	Poremećaji penisa
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		Umor, razdražljivost, malaksalost, edem, osjećaj stranog tijela		Prekomjerni rast tkiva na mjestu vaginalnog prstena
Pretrage	Povećanje tjelesne težine	Povišeni krvni tlak		
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije	Nelagoda izazvana primjenom prstena, ispadanje prstena	Komplikacije izazvane primjenom prstena		Vaginalna ozljeda povezana s lomom prstena

1) Popis nuspojava na temelju spontanih prijava.

Prijavljeni su tumori ovisni o hormonima (npr. tumori jetre, rak dojke) povezani s primjenom KHK-a. Za dodatne informacije vidjeti dio 4.4.

Vrlo je rijetko prijavljen prekid primjene prstena Airing (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5).

Interakcije

Probojno krvarenje i/ili neuspjeh kontracepcije mogu biti posljedica interakcija drugih lijekova (induktora enzima) s hormonskim kontraceptivima (vidjeti dio 4.5).

Prijavljivanje sumnji na nuspojave

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Nije bilo prijava o ozbiljnim štetnim učincima predoziranja hormonskim kontraceptivima. Simptomi koji se mogu javiti u slučaju predoziranja su: mučnina, povraćanje i, kod mladih djevojaka, blago krvarenje iz rodnice. Nema protuotrova i daljnje liječenje treba biti simptomatsko.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Ostali ginekološki pripravci, intravaginalni kontraceptivi, vaginalni prsten s progestagenom i estrogenom, ATK oznaka: G02BB01

Mehanizam djelovanja

Airing sadrži etonogestrel i etinilestradiol. Etonogestrel je progestagen izveden iz 19-nortestosterona i veže se s visokim afinitetom za receptore progesterona u ciljnim organima. Etinilestradiol je estrogen koji se često koristi u kontracepcijskim lijekovima. Kontracepcijski učinak prstena koji sadrži etonogestrel/etinilestradiol temelji se na različitim mehanizmima od kojih je najvažniji inhibicija ovulacije.

Klinička učinkovitost i sigurnost

Klinička ispitivanja provedena su diljem svijeta (SAD, EU i Brazil) u žena u dobi od 18 do 40 godina. Čini se da je kontracepcijska učinkovitost barem usporediva s onom poznatom za kombinirane oralne kontraceptive. Sljedeća tablica prikazuje Pearl indekse (broj trudnoća na 100 žena-godina korištenja) utvrđene u kliničkim ispitivanjima s prstenom koji sadrži etonogestrel/etinilestradiol.

Analitička metoda	Pearl Index	95 %-tni CI	Broj ciklusa
ITT (korisnik + greška metode)	0,96	0,64 – 1,39	37 977
PP (greška metode)	0,64	0,35 – 1,07	28 723

Primjenom viših doza KOK-a (0,05 mg etinilestradiola) smanjuje se rizik od raka endometrija i jajnika. Odnosi li se to i na niže dozirana kontracepcijska sredstva poput prstena koji sadrži etonogestrel/etinilestradiol, tek treba utvrditi.

OBRAZAC KRVARENJA

Opsežno komparativno ispitivanje oralnog kontraceptiva sa 150/30 µg levonorgestrela/etinilestradiola (n=512 naspram n=518) u kojem su se procjenjivale karakteristike vaginalnog krvarenja tijekom 13 ciklusa pokazalo je nisku incidenciju probojnog ili točkastog krvarenja za prsten koji sadrži etonogestrel/etinilestradiol (2,0-6,4%). Osim toga, u većine ispitanica (58,8-72,8 %), vaginalno krvarenje bilo je isključivo ograničeno na razdoblje bez prstena.

UČINCI NA MINERALNU GUSTOĆU KOSTIJU

Učinci prstena koji sadrži etonogestrel/etinilestradiol (n=76) na mineralnu gustoću kosti (BMD) u usporedbi s nehormonskim intrauterinim uloškom (IUD) (n=31) ispitani su u žena tijekom razdoblja od dvije godine. Nisu uočeni štetni učinci na koštanoj masi.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost prstena koji sadrži etonogestrel/etinilestradiol u adolescentica mlađih od 18 godina nisu ispitivane.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Etonogestrel

Apsorpcija

Etonogestrel koji se oslobađa iz prstena koji sadrži etonogestrel/etinilestradiol brzo se apsorbira u vaginalnu sluznicu. Maksimalne koncentracije etonogestrela u serumu od približno 1700 pg/ml postižu se oko jedan tjedan nakon stavljanja prstena. Koncentracije u serumu pokazuju male fluktuacije i polako se smanjuju na približno 1600 pg/ml nakon jednog tjedna, 1500 pg/mL nakon dva tjedna i 1400 pg/ml nakon tri tjedna uporabe. Apsolutna bioraspoloživost je približno 100%, što je više nego nakon oralne primjene. Izmjerene su cervikalne i intrauterine razine etonogestrela u malog broja žena koje su koristile prsten koji je sadržavao etonogestrel/etinilestradiol ili oralni kontraceptiv koji je sadržavao 0,150 mg dezogestrela i 0,020 mg etinilestradiola. Uočene razine bile su usporedive.

Distribucija

Etonogestrel se veže za serumski albumin i globulin koji veže spolne hormone (SHBG). Prividni volumen distribucije etonogestrela je 2,3 l/kg.

Biotransformacija

Etonogestrel se metabolizira poznatim putovima metabolizma steroida. Prividni klirens iz seruma je oko 3,5 l/h. Nije utvrđena izravna interakcija s istodobno primijenjenim etinilestradiolom.

Eliminacija

Razine etonogestrela u serumu snižavaju se u dvije faze. Završnu fazu eliminacije karakterizira poluvrijeme eliminacije od približno 29 sati. Etonogestrel i njegovi metaboliti izlučuju se u urin i žuči, u omjeru od oko 1,7:1. Poluvrijeme izlučivanja metabolita je približno 6 dana.

Etinilestradiol

Apsorpcija

Etinilestradiol oslobođen iz prstena koji sadrži etonogestrel/etinilestradiol brzo se apsorbira u vaginalnu sluznicu. Maksimalne koncentracije u serumu od oko 35 pg/ml postižu se 3 dana nakon stavljanja prstena i smanjuju se na 19 pg/ml nakon jednog tjedna, 18 pg/ml nakon dva tjedna i 18 pg/ml nakon tri tjedna uporabe. Mjesečna sistemska izloženost etinilestradiolu ($AUC_{0-\infty}$) korištenjem prstena koji sadrži etonogestrel/etinilestradiol iznosi 10,9 ng.h/ml. Apsolutna bioraspoloživost je približno 56%, što je usporedivo s oralnom primjenom etinilestradiola. Izmjerene su cervikalne i intrauterine razine etinilestradiola u malog broja žena koje su koristile prsten koji je sadržavao etonogestrel/etinilestradiol ili oralni kontraceptiv koji je sadržavao 0,150 mg dezogestrela i 0,020 mg etinilestradiola. Uočene razine bile su usporedive.

Distribucija

Etinilestradiol se u velikoj mjeri, ali nespecifično veže na serumski albumin. Pravidni volumen distribucije je oko 15 l/kg.

Biotransformacija

Etinilestradiol se primarno metabolizira aromatskom hidroksilacijom, ali nastaje veći broj hidroksiliranih i metiliranih metabolita. Oni su prisutni kao slobodni metaboliti te kao sulfatni i glukuronidni konjugati. Pravidni klirens je oko 35 l/h.

Eliminacija

Razine etinilestradiola u serumu snižavaju se u dvije faze. Završnu fazu eliminacije karakterizira velika individualna varijacija u poluvremenu, što rezultira srednjim poluvremenom od približno 34 sata. Nepromijenjeni etinilestradiol se ne izlučuje. Metaboliti etinilestradiola izlučuju se u urinu i žuči omjeru 1,3:1. Poluvrijeme izlučivanja metabolita je oko 1,5 dana.

Posebne populacije

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika prstena koji sadrži etonogestrel/etinilestradiol u zdravih adolescentica mlađih od 18 godina koje su dobile prvu mjesečnicu nije ispitivana.

Učinak oštećenja funkcije bubrega

Nisu provedena ispitivanja koja bi procijenila učinak bubrežne bolesti na farmakokinetiku prstena koji sadrži etonogestrel/etinilestradiol.

Učinak oštećenja funkcije jetre

Nisu provedena ispitivanja koja bi procijenila učinak bolesti jetre na farmakokinetiku prstena koji sadrži etonogestrel/etinilestradiol. Međutim, steroidni hormoni mogu se slabo metabolizirati u žena s oštećenom funkcijom jetre.

Etničke skupine

Nisu provedena službena ispitivanja za procjenu farmakokinetike u etničkih skupina.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci za etinilestradiol i etonogestrel ne pokazuju poseban rizik za ljude na temelju uobičajenih ispitivanja farmakološke sigurnosti, toksičnosti pri ponovljenim dozama, genotoksičnosti, karcinogenog potencijala i reproduktivne toksičnosti, osim onih već poznatih za ljude.

Procjena rizika za okoliš (ERA)

Studije procjene utjecaja na okoliš pokazale su da 17 α -etinilestradiol i etonogestrel mogu predstavljati rizik za organizme površinskih voda (vidjeti dio 6.6).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

etilen-vinilacetat kopolimer, 28% vinilacetat;
etilen-vinilacetat kopolimer, 9% vinilacetat;
magnezijev stearat.

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

36 mjeseci

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Vrećica sadrži jedan Airing. Vrećica se može ponovno zatvoriti i izrađena je od aluminijske folije s unutarnjim slojem od linearnog polietilena niske gustoće (LLDPE) i vanjskim slojem od polietilentereftalata (PET). Vrećica je pakirana u tiskanu kartonsku kutiju zajedno s uputom o lijeku. Svaka kutija sadrži 1, 3 ili 6 prstena.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Vidjeti dio 4.2.

Airing treba staviti u rodnicu prije isteka roka valjanosti. Nakon uklanjanja, Airing treba vratiti u vrećicu i ukloniti s kućnim otpadom, na način da se izbjegne slučajni kontakt drugih osoba s prstenom. Ovaj lijek može predstavljati rizik za okoliš (vidjeti dio 5.3). Airing se ne smije bacati u zahodsku školjku. Sve neiskorištene (s isteklim rokom valjanosti) prstene treba zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Aicore Life Sciences B.V.
Boxbergerweg 119
7431PM Diepenveen
Nizozemska
Tel.: +31611923166
info@aicorelifesciences.nl

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-431895168

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 30. listopad 2023.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

/-