

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Etonogestrel/Etinilestradiol Mithra 0,120 mg/0,015 mg tijekom 24 sata, sustav za isporuku u rodnicu

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Etonogestrel/Etinilestradiol Mithra sadrži 11,7 mg etonogestrela i 2,7 mg etinilestradiola. Tijekom razdoblja od 3 tjedna prsten otpušta prosječno 0,120 mg etonogestrela i 0,015 mg etinilestradiola u 24 sata.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Sustav za isporuku u rodnicu.

Etonogestrel/Etinilestradiol Mithra je gibljiv, proziran te bezbojan do gotovo bezbojan prsten, vanjskog promjera 54 mm i debljine 4 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Kontracepcija.

Etonogestrel/Etinilestradiol Mithra je namijenjen ženama u generativnoj dobi. Sigurnost i djelotvornost lijeka ustanovljeni su u žena u dobi od 18 do 40 godina.

Kod donošenja odluke o propisivanju prstena Etonogestrel/Etinilestradiol Mithra treba uzeti u obzir čimbenike rizika prisutne u pojedine žene, osobito one za vensku tromboemboliju (VTE), te visinu rizika od VTE-a pri primjeni prstena u usporedbi s drugim kombiniranim hormonskim kontraceptivima (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Kako bi se postigao kontracepcijski učinak, Etonogestrel/Etinilestradiol Mithra se mora koristiti prema uputama (vidjeti „Kako koristiti Etonogestrel/Etinilestradiol Mithra“ i „Kako početi koristiti Etonogestrel/Etinilestradiol Mithra“).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka u adolescenata mlađih od 18 godina starosti još nisu ustanovljene

Način primjene

KAKO KORISTITI ETONOGESTREL/ETINILESTRADIOL MITHRA

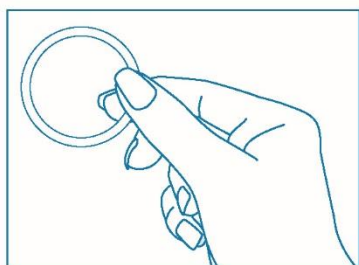
Žena može sama staviti Etonogestrel/Etinilestradiol Mithra u rodnicu. Liječnik joj treba savjetovati kako staviti i izvaditi Etonogestrel/Etinilestradiol Mithra. Žena treba odabrati najugodniji položaj za stavljanje, na primjer stojeći s jednom podignutom nogom, čučajući ili ležeći. Etonogestrel/Etinilestradiol Mithra treba stisnuti i staviti u rodnicu dok se ne osjeti da je udobno smješten. Točan položaj prstena Etonogestrel/Etinilestradiol Mithra u rodnici nije presudan za kontracepcijski učinak prstena (vidjeti Slike 1-4).

Stavljeni Etonogestrel/Etinilestradiol Mithra (vidjeti „Kako početi koristiti Etonogestrel/Etinilestradiol

Mithra“) ostaje u rodnici neprekidno 3 tjedna. Žene bi trebale redovito provjeravati prisutnost prstena Etonogestrel/Etinilestradiol Mithra u rodnici (na primjer, prije i nakon spolnog odnosa). Ako Etonogestrel/Etinilestradiol Mithra slučajno ispadne, žena treba slijediti upute dane u dijelu 4.2 „Što učiniti ako se prsten privremeno nalazio izvan rodnice“ (za više informacija vidjeti i dio 4.4 „Ispadanje“). Etonogestrel/Etinilestradiol Mithra se mora izvaditi nakon 3 tjedna, istog dana u tjednu kada je i stavljen. Nakon tjedan dana tijekom kojih se prsten nije koristio, stavlja se novi prsten (na primjer, ako je Etonogestrel/Etinilestradiol Mithra stavljen u srijedu oko 22 sata, prsten treba izvaditi nakon 3 tjedna, u srijedu oko 22 sata. Sljedeće srijede treba staviti novi prsten). Etonogestrel/Etinilestradiol Mithra možete izvaditi tako da ga zahvatite kažiprstom ili uhvatite između kažiprsta i srednjaka i izvučete (Slika 5). Korišteni prsten treba staviti u vrećicu (držati 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 Etonogestrel/Etinilestradiol Mithra i ne mora potpuno prestati do stavljanja novog prstena.

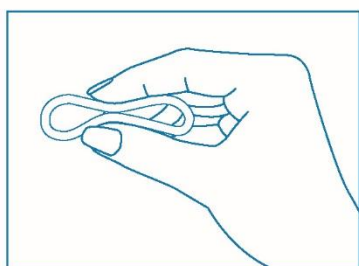
Korištenje s drugim mehaničkim metodama kontracepcije za žene

Etonogestrel/Etinilestradiol Mithra može ometati pravilno smještanje i položaj određenih mehaničkih metoda kontracepcije za žene, kao što su dijafragma, cervikalna kapa ili ženski kondom. Te metode kontracepcije ne smiju se koristiti kao pomoćne metode zajedno s Etonogestrel/Etinilestradiol Mithra.



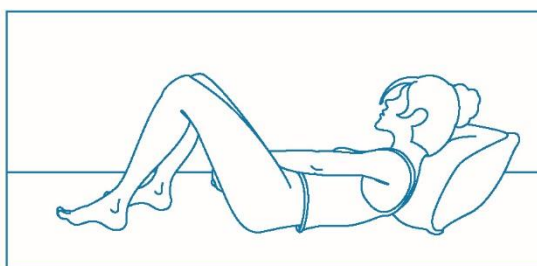
Slika 1

Izvadite Etonogestrel/
Etinilestradiol Mithra iz vrećice



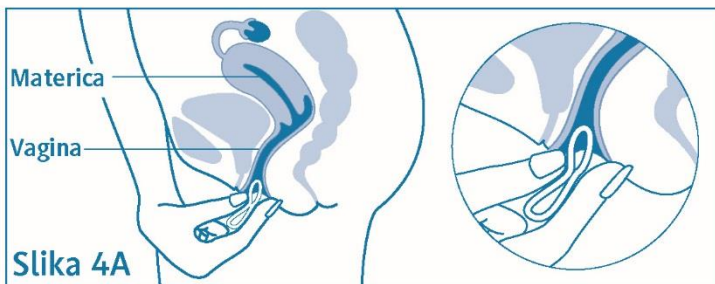
Slika 2

Stisnite prsten

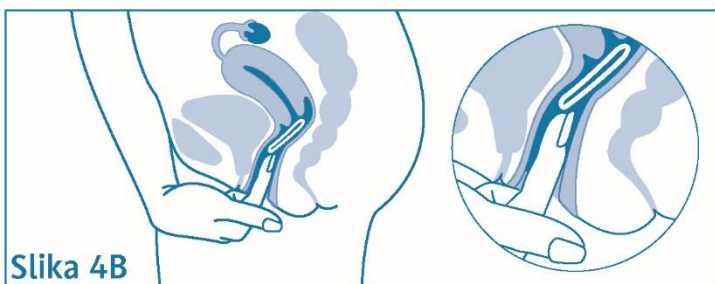


Slika 3

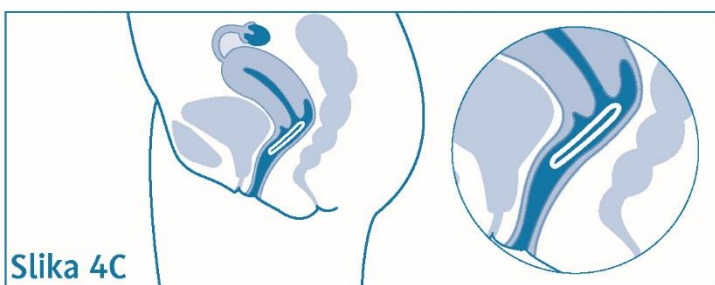
Zauzmite udoban položaj kako biste mogli
staviti prsten



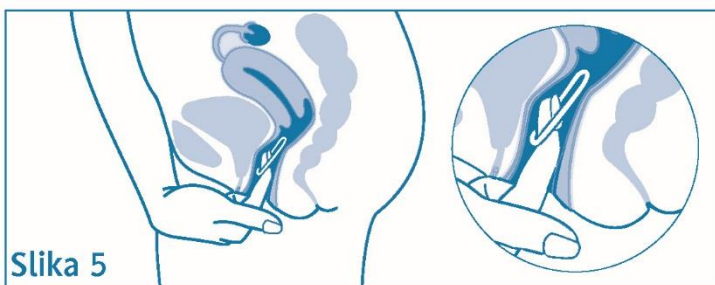
Jednom rukom umetnite prsten u rodnicu (Slika 4A), a ako je potrebno drugom rukom razmaknite stidne usne.



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



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



Slika 5

Etonogestrel/Etinilestradiol Mithra možete izvaditi tako da ga zahvatite kažiprstom ili uhvatite između kažiprsta i srednjaka i izvučete

KAKO POČETI KORISTITI ETONOGESTREL/ETINILESTRADIOL MITHRA

Ako u prethodnom ciklusu nije korišten hormonski kontraceptiv:

Etonogestrel/Etinilestradiol Mithra treba staviti prvi dan redovitog ciklusa (tj. prvi dan menstrualnog krvarenja). Dopušteno je započeti terapiju između drugog i petog dana ciklusa, ali se u prvom ciklusu tijekom prvih 7 dana primjene prstena Etonogestrel/Etinilestradiol Mithra preporučuje dodatna zaštita mehaničkom metodom kontracepcije.

Prelazak s kombiniranog hormonskog kontraceptiva:

Žena treba staviti Etonogestrel/Etinilestradiol Mithra najkasnije dan nakon razdoblja neuzimanja tableta, flastera ili dan nakon uzimanja placebo tableta prethodno korištenog kombiniranog hormonskog kontraceptiva.

Ako je prethodna metoda zaštite korištena dosljedno i ispravno i ako se može isključiti trudnoća,

žena može zamijeniti prethodno korišteni kombinirani hormonski kontraceptiv bilo koji dan ciklusa. Razdoblje bez hormona prethodne metode zaštite nikada ne smije trajati dulje od preporučenog.

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

Žena može zamijeniti prethodne tablete bilo koji dan (implantate ili IUS na dan njihova uklanjanja, a injekcije na dan kada bi trebala primiti sljedeću), ali se u svim ovim slučajevima tijekom prvih 7 dana korištenja prstena Etonogestrel/Etinilestradiol Mithra preporučuje dodatna zaštita mehaničkom metodom kontracepcije.

Nakon pobačaja u prvom tromjesečju trudnoće

Žena može započeti odmah. U tom slučaju nije potrebno koristiti dodatnu kontracepciju. Ako nagla primjena nije poželjna, treba slijediti savjete u dijelu „Ako u prethodnom ciklusu nije korišten hormonski kontraceptiv“. U međuvremenu ženi treba preporučiti korištenje neke druge kontracepcijske metode.

Nakon poroda ili pobačaja u drugom tromjesečju trudnoće

Za dojlje vidjeti dio 4.6.

Ženama treba savjetovati da započnu terapiju tijekom četvrtog tjedna nakon poroda ili pobačaja u drugom tromjesečju trudnoće. Ako se s terapijom započne kasnije, tijekom prvih 7 dana uporabe prstena Etonogestrel/Etinilestradiol Mithra ženi treba preporučiti dodatnu zaštitu mehaničkom metodom kontracepcije. Međutim, ako je žena imala spolni odnos, treba isključiti mogućnost trudnoće ili treba pričekati prvu menstruaciju prije nego što počne primjenjivati Etonogestrel/Etinilestradiol Mithra.

ODSTUPANJA OD PREPORUČENOG NAČINA KORIŠTENJA

Kontracepcijska djelotvornost i kontrola ciklusa mogu biti smanjene ako se žena ne pridržava preporučenog načina korištenja. Kako bi se izbjegao gubitak kontracepcijske djelotvornosti u slučaju odstupanja od preporučenog načina korištenja, treba slijediti ove savjete:

• Što učiniti u slučaju produljenja razdoblja nekorištenja prstena

Žena treba staviti novi prsten čim se sjeti. Tijekom idućih 7 dana treba dodatno primijeniti neku od mehaničkih metoda kontracepcije poput muških kondoma. Ako je žena imala spolni odnos tijekom razdoblja nekorištenja prstena, treba uzeti u obzir mogućnost trudnoće. Što je dulje razdoblje nekorištenja prstena, to je veći rizik od trudnoće.

• Što učiniti ako se prsten privremeno nalazio izvan rodnice

Etonogestrel/Etinilestradiol Mithra bi trebao biti u rodnici neprekidno tijekom 3 tjedna. Ako dođe do slučajnog ispadanja prstena, treba ga isprati hladnom do mlakom (ne vrućom) vodom i odmah ponovno staviti.

Ako je Etonogestrel/Etinilestradiol Mithra izvan rodnice bio **manje od 3 sata**, kontracepcijska djelotvornost nije smanjena. Žena treba ponovno staviti prsten čim prije, a najkasnije unutar 3 sata.

Ako je Etonogestrel/Etinilestradiol Mithra bio, ili sumnjate da je bio, izvan rodnice **dulje od 3 sata tijekom prvog ili drugog tjedna uporabe**, kontracepcijska djelotvornost može biti smanjena. Žena treba ponovno staviti prsten čim se sjeti. Mehaničku metodu kontracepcije, poput muških kondoma, treba primjenjivati sve dok Etonogestrel/Etinilestradiol Mithra nije u rodnici neprekidno 7 dana. Što je dulje Etonogestrel/Etinilestradiol Mithra bio izvan rodnice i što je to razdoblje bliže razdoblju nekorištenja prstena, to je veći rizik od moguće trudnoće.

Ako je Etonogestrel/Etinilestradiol Mithra bio, ili sumnjate da je bio, izvan rodnice **dulje od 3 sata tijekom trećeg tjedna** trotjednog razdoblja uporabe, kontracepcijska djelotvornost može biti smanjena. Žena treba baciti taj prsten te odabrati jednu od sljedećih opcija:

1. Odmah umetnuti novi prsten

Napomena: Umetanjem novog prstena započinje novo trotjedno razdoblje uporabe prstena. Žena ne mora imati prijelomno krvarenje iz prethodnog ciklusa. Međutim, moguća je pojava probojnog ili točkastog krvarenja.

2. Pričekati prijelomno krvarenje i umetnuti novi prsten najkasnije 7 dana (7 x 24 sata) od dana vađenja ili ispadanja prethodnog prstena.

Napomena: Ovu opciju treba odabrati samo ako je prsten bio u rodnici neprekidno tijekom prethodnih 7 dana.

Ako je prsten Etonogestrel/Etinilestradiol Mithra bio izvan rodnice, ali nije poznato koliko dugo, treba uzeti u obzir mogućnost trudnoće. Prije umetanja novog prstena potrebno je napraviti test na trudnoću.

• Što učiniti u slučaju produljene uporabe prstena

Iako ovo nije preporučeni način korištenja, sve dok se Etonogestrel/Etinilestradiol Mithra rabi tijekom **najviše 4 tjedna**, kontracepcijska djelotvornost je još uvijek odgovarajuća. Žena može održati jednotjedno razdoblje nekorištenja prstena i nakon toga staviti novi prsten. Ako Etonogestrel/Etinilestradiol Mithra ostane u rodnici **dulje od 4 tjedna**, kontracepcijska djelotvornost može biti smanjena te prije stavljanja novog prstena Etonogestrel/Etinilestradiol Mithra treba isključiti mogućnost trudnoće.

Ako se žena nije pridržavala preporučenog načina korištenja, a nakon toga u razdoblju nekorištenja prstena izostane prijelomno krvarenje, prije stavljanja novog prstena Etonogestrel/Etinilestradiol Mithra treba isključiti mogućnost trudnoće.

KAKO POMAKNUTI ILI ODGODITI MENSTRUALNO KRVARENJE

Ako u iznimnim slučajevima menstrualno krvarenje treba **odgoditi**, žena može staviti novi prsten odmah, bez razdoblja nekorištenja prstena. Novi prsten može se primjenjivati najdulje 3 tjedna. Može doći do krvarenja ili točkastog krvarenja. Redovita uporaba prstena Etonogestrel/Etinilestradiol Mithra zatim se nastavlja nakon uobičajenog jednotjednog razdoblja nekorištenja prstena.

Da bi **pomaknula** menstrualno krvarenje na neki drugi dan u tjednu u odnosu na dosadašnju shemu, ženi se može savjetovati skraćivanje idućeg razdoblja nekorištenja prstena za onoliko dana koliko želi. Što je kraće razdoblje nekorištenja prstena, veći je rizik da se ne pojavi prijelomno krvarenje te da se pojavi probojno ili točkasto krvarenje tijekom uporabe sljedećeg prstena.

4.3 Kontraindikacije

KHK se ne smiju primjenjivati u sljedećim stanjima. Ako se tijekom uporabe prstena Etonogestrel/Etinilestradiol Mithra prvi put pojavi neko od tih stanja, prsten se mora odmah izvaditi.

- Prisutnost ili rizik od venske tromboembolije (VTE)
 - Venska tromboembolija – postojeći VTE (na antikoagulansima) ili VTE u povijesti bolesti (npr. duboka venska tromboza [DVT] ili plućna embolija [PE]).
 - Poznata nasljedna ili stečena sklonost venskoj tromboemboliji, kao što je rezistencija na aktivirani protein C (uključujući faktor V Leiden), nedostatak antitrombina III, nedostatak proteina C, nedostatak proteina S.
 - Veliki kirurški zahvat s dugotrajnom imobilizacijom (vidjeti dio 4.4).
 - Visoki rizik od venske tromboembolije zbog prisutnosti više čimbenika rizika (vidjeti dio 4.4).
- Prisutnost ili rizik od arterijske tromboembolije (ATE)
 - Arterijska tromboembolija – postojeća arterijska tromboembolija, arterijska tromboembolija u povijesti bolesti (npr. infarkt miokarda) ili prodromalno stanje (npr. angina pectoris).
 - Cerebrovaskularna bolest – postojeći moždani udar, moždani udar u povijesti bolesti ili prodromalno stanje (npr. prolazni ishemijski napadaj, TIA).
 - Poznata nasljedna ili stečena sklonost arterijskoj tromboemboliji, kao što je

hiperhomocisteinemija i antifosfolipidna protutijela (antikardiolipinska protutijela, lupusni antikoagulansi).

- Migrena sa žarišnim neurološkim simptomima u povijesti bolesti.
- Visoki rizik od arterijske tromboembolije zbog prisutnosti većeg broja čimbenika rizika (vidjeti dio 4.4) ili jednog ozbiljnog čimbenika rizika kao što je:
 - šećerna bolest s krvožilnim simptomima
 - teška hipertenzija
 - teška dislipoproteinemija.
- Pankreatitis ili ranije postojanje te bolesti ako je povezana s teškom hipertrigliceridemijom.
- Prisutnost ili ranije postojanje teškog oboljenja jetre sve dok se funkcionalne vrijednosti jetre ne vrate u normalu.
- Prisutnost ili ranije postojanje tumora jetre (dobroćudnih ili zloćudnih).
- Poznata dijagnoza ili sumnja na zloćudnu bolest spolnih organa ili dojki na koje utječu spolni steroidni hormoni.
- Nedijagnosticirano krvarenje iz rodnice.
- Preosjetljivost na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Etonogestrel/Etinilestradiol Mithra je kontraindiciran za istodobnu uporabu s lijekovima koji sadrže ombitasvir/paritaprevir/ritonavir i dasabuvir, lijekovima koji sadrže glekaprevir/pibrentasvir ili sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir(vidjeti 4.5).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

UPOZORENJA

Ako je prisutno neko od stanja ili čimbenika rizika navedenih u nastavku, potrebno je razgovarati sa ženom o prikladnosti uporabe prstena Etonogestrel/Etinilestradiol Mithra.

U slučaju pogoršanja ili prve pojave nekog od navedenih stanja ili čimbenika rizika, ženi treba savjetovati da se obrati svom liječniku kako bi utvrdio treba li prekinuti primjenu prstena Etonogestrel/Etinilestradiol Mithra.

1. Poremećaji cirkulacije

Rizik od venske tromboembolije (VTE)

- Primjena bilo kojeg kombiniranog hormonskog kontraceptiva (KHK) povećava rizik od venske tromboembolije (VTE) u odnosu na rizik kad se ne primjenjuje. **Lijekovi koji sadrže levonorgestrel, norgestimat ili noretisteron povezani su s najnižim rizikom od VTE-a. Drugi lijekovi, kao što je Etonogestrel/Etinilestradiol Mithra, mogu imati i dvostruko veći rizik. Odluku o primjeni nekog drugog lijeka umjesto onog za koji je poznato da ima najniži rizik od VTE-a treba donijeti samo nakon razgovora sa ženom kako bi se potvrdilo da razumije koliki je rizik od VTE-a uz Etonogestrel/Etinilestradiol Mithra i kako njezini postojeći čimbenici rizika utječu na taj rizik te da je njezin rizik od VTE-a najviši tijekom prve godine primjene. Neki dokazi također pokazuju da je taj rizik povećan kad se KHK ponovno počne primjenjivati nakon stanke u trajanju od 4 ili više tjedana.**
- Približno 2 žene na njih 10 000 koje ne primjenjuju KHK i nisu trudne razvit će VTE u razdoblju od jedne godine. Međutim, u pojedine žene taj rizik može biti daleko veći, ovisno o postojećim čimbenicima rizika (vidjeti u nastavku).
- Procjenjuje se da će od 10 000 žena koje uzimaju nisku dozu KHK-a koji sadrži levonorgestrel njih približno 6¹ razviti VTE u razdoblju od jedne godine. Dobiveni su proturječni rezultati o

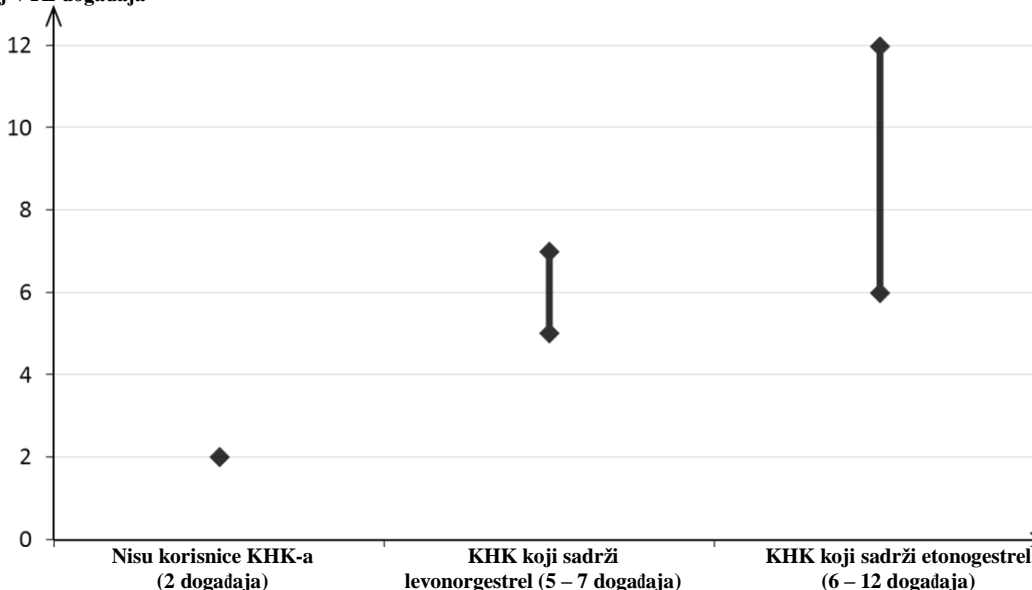
¹ Središnja točka raspona od 5 – 7 na 10 000 žena-godina, na temelju relativnog rizika kod uzimanja KHK-a koji sadrže levonorgestrel naspram njihova neuzimanja koji iznosi približno 2,3 – 3,6

riziku od VTE-a prilikom primjene prstena koji sadrži Etonogestrel/Etinilestradiol Mithra u usporedbi s KHK-ima koji sadrže levonorgestrel (uz procjenu relativnog rizika koji se kreće u rasponu od bez povećanja, RR = 0,96, do povećanja za gotovo 2 puta, RR = 1,90). To odgovara broju od približno 6 do 12 slučajeva VTE-a u razdoblju od jedne godine na 10 000 žena koje koriste Etonogestrel/Etinilestradiol Mithra.

- U oba slučaja broj slučajeva VTE-a u jednoj godini manji je od broja koji se očekuje u žena tijekom trudnoće ili postpartalnog razdoblja.
- VTE može imati smrtni ishod u 1 – 2 % slučajeva

Broj događaja VTE-a na 10 000 žena u jednoj godini

Broj VTE događaja



- U korisnica KHK-a izuzetno rijetko bio je prijavljen nastanak tromboze u drugim krvnim žilama, npr. jetrenim, mezenterijskim, bubrežnim ili retinalnim venama i arterijama.

Čimbenici rizika za VTE

Rizik od venskih tromboembolijskih komplikacija u korisnica KHK-a može biti znatno povećan u žena s dodatnim čimbenicima rizika, osobito ako je prisutan veći broj čimbenika rizika (vidjeti tablicu).

Etonogestrel/Etinilestradiol Mithra je kontraindiciran u žena s većim brojem čimbenika rizika zbog kojih imaju visok rizik od venske tromboze (vidjeti dio 4.3). Ako žena ima više od jednog čimbenika rizika, povećanje rizika može biti veće od zbroja pojedinačnih čimbenika – u tom slučaju treba razmotriti njezin ukupni rizik od VTE-a. Ako se smatra da je omjer koristi i rizika negativan, ne smije se propisati kombinirani hormonski kontraceptiv (vidjeti dio 4.3).

Tablica: Čimbenici rizika za VTE

Čimbenik rizika	Napomena
Pretilost (indeks tjelesne mase veći od 30 kg/m ²)	Rizik se znatno povećava s povećanjem indeksa tjelesne mase. Osobito je važno razmotriti jesu li prisutni i drugi čimbenici rizika.

Dugotrajna imobilizacija, veliki kirurški zahvat, bilo kakav kirurški zahvat na nogama ili zdjelici, neurokirurški zahvat ili velika trauma Napomena: privremena imobilizacija uključujući putovanje avionom dulje od 4 sata također može biti čimbenik rizika za VTE, osobito u žena s drugim čimbenicima rizika.	U tim se situacijama savjetuje prekinuti primjenu flastera/tablete/prstena (u slučaju elektivnog kirurškog zahvata najmanje 4 tjedna prije) i nastaviti s primjenom tek nakon što prođu dva tjedna od potpune remobilizacije. Potrebno je primjenjivati drugu metodu kontracepcije da bi se izbjegla neplanirana trudnoća. Ako primjena prstena Etonogestrel/Etinilestradiol Mithra nije bila prethodno prekinuta, potrebno je razmotriti antitrombotsko liječenje.
Pozitivna obiteljska anamneza (venska tromboembolija u braće, sestara ili roditelja, osobito u relativno ranoj dobi, npr. prije 50. godine).	Ako se sumnja na nasljednu sklonost, ženu treba uputiti po savjet specijalista prije nego što se donese odluka o primjeni bilo kojeg KHK-a.
Druga zdravstvena stanja povezana s VTE-om	Rak, sistemski eritemski lupus, hemolitičko-uremijski sindrom, kronična upalna bolest crijeva (Crohnova bolest ili ulcerozni kolitis) i anemija srpastih stanica.
Povećana dob	Osobito nakon 35. godine života.

- Nema konsenzusa 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 osobito u razdoblju 6 tjedana babinja (za informacije o „Trudnoći i dojenju“ vidjeti dio 4.6).

Simptomi VTE-a (duboke venske tromboze i plućne embolije)

U slučaju simptoma ženama treba savjetovati da odmah potraže medicinsku pomoć i obavijeste zdravstvenog djelatnika da uzimaju kombinirani hormonski kontraceptiv.

Simptomi duboke venske tromboze (DVT) mogu uključivati:

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

Simptomi plućne embolije (PE) mogu uključivati:

- iznenadni nastup neobjašnjivog nedostatka zraka ili ubrzanog disanja;
- iznenadni kašalj koji može biti povezan s hemoptizom;
- oštru bol u prsištu;
- jaku ošamućenost ili omaglicu;
- brze ili nepravilne otkucaje srca.

Neki od ovih simptoma (npr. „nedostatak zraka“, „kašalj“) nisu specifični i mogu se pogrešno zamijeniti za uobičajenije ili manje teške događaje (npr. infekciju dišnih puteva).

Drugi znakovi okluzije krvne žile mogu uključivati: iznenadnu bol, oticanje i blago plavičastu boju ekstremiteta.

Ako okluzija nastane u oku, simptomi se mogu kretati u rasponu od bezbolne zamućenosti vida koja može napredovati do gubitka vida. Ponekad gubitak vida nastupa gotovo trenutačno.

Rizik od arterijske tromboembolije (ATE)

Epidemiološka ispitivanja povezala su primjenu KHK-a s povećanim rizikom od arterijske

tromboembolije (infarkt miokarda) ili cerebrovaskularnog incidenta (npr. prolazni ishemijski napad, moždani udar). Arterijski tromboembolijski događaji mogu imati smrtni ishod.

Čimbenici rizika za ATE

Rizik od arterijskih tromboembolijskih komplikacija ili cerebrovaskularnog incidenta u korisnica KHK-a povećan je u žena s čimbenicima rizika (vidjeti tablicu). Etonogestrel/Etinilestradiol Mithra je kontraindiciran ako žena ima jedan ozbiljan ili više čimbenika rizika za ATE zbog kojih je izložena velikom riziku od arterijske tromboze (vidjeti dio 4.3). Ako žena ima više od jednog čimbenika rizika, povećanje rizika može biti veće od zbroja pojedinačnih čimbenika – u tom slučaju treba razmotriti njezin ukupni rizik. Ako se smatra da je omjer koristi i rizika negativan, ne smije se propisati kombinirani hormonski kontraceptiv (vidjeti dio 4.3).

Tablica: Čimbenici rizika za ATE

Čimbenik rizika	Napomena
Povećana dob	Osobito nakon 35. godine života.
Pušenje	Ženama treba savjetovati da ne puše ako žele primjenjivati kombiniranu hormonsku kontracepciju. Ženama u dobi iznad 35 godina koje nastave pušiti treba strogo savjetovati da odaberu drugačiju metodu kontracepcije.
Hipertenzija	
Pretilost (indeks tjelesne mase veći od 30 kg/m ²)	Rizik se znatno povećava s povećanjem indeksa tjelesne mase. Osobito važno kod žena s dodatnim čimbenicima rizika.
Pozitivna obiteljska anamneza (arterijska tromboembolija u braće, sestara ili roditelja, osobito u relativno ranoj dobi, npr. prije 50. godine)	Ako se sumnja na nasljednu sklonost, ženu treba uputiti po savjet specijalista prije nego što se donese odluka o primjeni bilo kojeg KHK-a.
Migrena	Povećana učestalost ili težina migrene tijekom primjene KHK-a (koja može biti prodromalni znak cerebrovaskularnog događaja) može biti razlogom trenutnog prekida primjene.
Druga zdravstvena stanja povezana sa štetnim krvožilnim događajima	Šećerna bolest, hiperhomocisteinemija, valvularna bolest srca i fibrilacija atriya, dislipoproteinemija i sistemski eritemski lupus.

Simptomi ATE-a

U slučaju simptoma ženama treba savjetovati da odmah potraže hitnu medicinsku pomoć i obavijeste zdravstvenog djelatnika da uzimaju kombinirani hormonski kontraceptiv.

Simptomi cerebrovaskularnog incidenta mogu uključivati:

- iznenadnu utrnulost ili slabost lica, ruke ili noge, osobito 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;
- iznenadna, jaka ili dugotrajna glavobolja bez poznatog uzroka;
- gubitak svijesti ili nesvjesticu s napadajima ili bez njih.

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

Simptomi infarkta miokarda (IM) 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, želudac;
- osjećaj punoće, probavne tegobe ili gušenje;
- znojenje, mučnina, povraćanje ili omaglica;
- izrazita slabost, anksioznost ili nedostatak zraka;
- brze ili nepravilne otkucaje srca.

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

2. Tumori

- Epidemiološka ispitivanja pokazala su da u žena inficiranih humanim papiloma virusom (HPV) dugotrajna uporaba oralnih kontraceptiva predstavlja čimbenik rizika za razvoj raka vrata maternice. Ipak još nije sigurno u kojoj mjeri na to otkriće utječu ometajući čimbenici (npr. razlika u broju seksualnih partnera ili uporaba mehaničke metode kontracepcije). Epidemiološki podaci o riziku od raka cerviksa u korisnica prstena Etonogestrel/Etinilestradiol Mithra nisu dostupni (vidjeti „Liječnički pregled/savjetovanje“).
- Meta-analiza 54 epidemiološka ispitivanja pokazala je da je malo povećan relativni rizik (RR=1,24) za dijagnozu raka dojke u žena koje trenutačno uzimaju kombinirane oralne kontraceptive (KOK). Povećani rizik postupno nestaje tijekom razdoblja od 10 godina nakon prestanka uzimanja KOK-a. Budući da je rak dojke rijedak u žena ispod 40. godine, malen je broj dodatnih slučajeva raka dojke u žena koje trenutno uzimaju ili su ranije uzimale KOK u odnosu na sveukupni rizik od raka dojke. Rak dojke dijagnosticiran u osoba koje su uzimale KOK klinički je obično manje uznapredovao nego rak dijagnosticiran u osoba koje nikad nisu uzimale KOK. Uočeni obrazac povećanog rizika može se pripisati ranije postavljenoj dijagnozi raka dojke u žena koje su uzimale KOK, biološkim učincima KOK-a ili kombinaciji obaju čimbenika.
- U korisnica koje su uzimale KOK u rijetkim slučajevima prijavljeni su dobroćudni tumori jetre, a još rjeđe zloćudni. U izoliranim slučajevima ti tumori doveli su do životno ugrožavajućeg intraabdominalnog krvarenja. Zbog toga se u diferencijalnoj dijagnozi, kada postoje jaki bolovi u gornjem abdomenu, povećanje jetre ili znakovi intraabdominalnog krvarenja u žena koje koriste Etonogestrel/Etinilestradiol Mithra, tumori jetre moraju uzeti u obzir.

3. Druga zdravstvena stanja

- U žena s hipertrigliceridemijom ili obiteljskom anamnezom te bolesti moguć je povećan rizik od pankreatitisa tijekom uzimanja hormonskih kontraceptiva.
- Iako su u mnogih korisnica hormonskih kontraceptiva prijavljena mala povišenja krvnog tlaka, klinički relevantna povišenja su rijetka. Odnos između uporabe hormonskih kontraceptiva i kliničke hipertenzije nije definitivno utvrđen. Međutim, ako se tijekom uporabe prstena Etonogestrel/Etinilestradiol Mithra razvije održana klinički značajna hipertenzija, liječnik treba prekinuti primjenu prstena i liječiti hipertenziju. Ako se terapijom antihipertenzivima mogu postići normalne vrijednosti krvnog tlaka, uporaba prstena Etonogestrel/Etinilestradiol Mithra može se nastaviti ako se to smatra prikladnim.
- Prijavljeno je da se sljedeća stanja mogu pojaviti ili pogoršati u trudnoći i tijekom uporabe hormonskih kontraceptiva, ali dokazi o povezanosti s njihovom uporabom nisu konačni: žutica i/ili pruritus povezan s kolestazom; stvaranje žučnih kamenaca; porfirija; sistemski eritemski lupus; sindrom hemolitičke uremije; Sydenhamova koreja; gestacijski herpes; gubitak sluha povezan s otosklerozom.

- Egzogeni estrogene mogu izazvati ili pogoršati simptome nasljednog i stečenog angioedema.
- Akutni ili kronični poremećaji funkcije jetre mogu uvjetovati potrebu za prekidom uporabe prstena Etonogestrel/Etinilestradiol Mithra sve dok se vrijednosti pokazatelja jetrene funkcije ne vrate u normalu. Povrat kolestatske žutice i/ili pruritusa povezanog s kolestazom, koji se prvi put pojavio tijekom trudnoće ili ranijeg uzimanja spolnih steroidnih hormona, uvjetuju prekid uporabe prstena.
- Premda estrogene i progestageni mogu utjecati na perifernu inzulinsku rezistenciju i toleranciju glukoze, nema dokaza da bi trebalo mijenjati način liječenja u dijabetičara koji uzimaju hormonske kontraceptive. Međutim, žene koje boluju od dijabetesa treba pažljivo nadzirati tijekom uporabe prstena Etonogestrel/Etinilestradiol Mithra, osobito tijekom prvih mjeseci uporabe.
- Prijavljena je nova pojava ili pogoršanje Crohnove bolesti i ulceroznog kolitisa povezano s uzimanjem hormonskih kontraceptiva, no dokazi o povezanosti s njihovom uporabom nisu konačni.
- Katkad se može pojaviti kloazma, posebice u žena s anamnezom kloazme u trudnoći. Žene sklone kloazmi trebaju izbjegavati izlaganje suncu ili ultraljubičastom zračenju dok koriste Etonogestrel/Etinilestradiol Mithra.
- Ako žena ima neko od sljedećih stanja, možda neće moći pravilno staviti Etonogestrel/Etinilestradiol Mithra ili on može ispasti: prolaps vrata maternice, cistokele i/ili rektokele, teški ili kronični zatvor.
Vrlo je rijetko prijavljeno da je Etonogestrel/Etinilestradiol Mithra slučajno umetnut u mokraćnu cijev i tada bi mogao završiti u mokraćnom mjehuru. Stoga u diferencijalnoj dijagnozi kod pojave simptoma cistitisa treba uzeti u obzir i mogućnost nepravilnog položaja prstena.
- Tijekom uporabe prstena Etonogestrel/Etinilestradiol Mithra ponekad je moguća pojava vaginitisa. Nema nikakvih naznaka da bi liječenje vaginitisa moglo utjecati na djelotvornost prstena Etonogestrel/Etinilestradiol Mithra niti da uporaba prstena Etonogestrel/Etinilestradiol Mithra utječe na liječenje vaginitisa (vidjeti dio 4.5).
- Vrlo je rijetko prijavljeno prijanjanje prstena uz tkivo rodnice te je u tom slučaju prsten morao ukloniti liječnik. U nekim slučajevima, kad tkivo naraste preko prstena, vađenje se obavlja rezanjem prstena bez zasijecanja prekrivajućeg tkiva vagine.
- Depresivno raspoloženje i depresija dobro su poznate nuspojave primjene hormonskih kontraceptiva (vidjeti dio 4.8). Depresija može biti ozbiljna te je poznato da predstavlja rizični faktor za suicidalno ponašanje i suicid. U slučaju promjene raspoloženja i simptoma depresije, uključujući razdoblje ubrzo nakon početka liječenja, ženama je potrebno savjetovati da se obrate liječniku.

LJEČNIČKI PREGLED/SAVJETOVANJE

Prije uvođenja ili ponovnog uvođenja prstena Etonogestrel/Etinilestradiol Mithra potrebno je uzeti cjelokupnu povijest bolesti (uključujući obiteljsku anamnezu) i isključiti trudnoću. Potrebno je izmjeriti krvni tlak i napraviti fizikalni pregled, uzimajući pritom 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 lijekom Etonogestrel/Etinilestradiol Mithra u usporedbi s drugim kombiniranim hormonskim kontraceptivima, na simptome VTE- a i ATE-a, poznate čimbenike rizika i savjetovati je što treba učiniti u slučaju sumnje na trombozu.

Ženi također treba savjetovati da pažljivo pročita uputu za korisnice i da se pridržava dobivenih savjeta. Učestalost i vrstu pregleda treba temeljiti na utvrđenim smjernicama za praksu i prilagoditi pojedinoj ženi.

Ženama treba objasniti da hormonski kontraceptivi ne štite od infekcije HIV-om (AIDS) i drugih spolno prenosivih bolesti.

SMANJENA DJELOTVORNOST

Djelotvornost prstena Etonogestrel/Etinilestradiol Mithra može biti smanjena u slučaju nepridržavanja preporučenog načina uporabe (dio 4.2) ili istodobnog uzimanja lijekova koji smanjuju koncentraciju etinilestradiola i/ili etonogestrela u plazmi (dio 4.5).

SMANJENA KONTROLA CIKLUSA

Tijekom uporabe prstena Etonogestrel/Etinilestradiol Mithra moguća je pojava neredovitog krvarenja (točkastog ili probojnog). Ako se nepravilna krvarenja dogode nakon ranijih redovitih ciklusa, dok se Etonogestrel/Etinilestradiol Mithra koristi prema preporučenom režimu, treba razmotriti nehormonske uzroke te primijeniti odgovarajuće dijagnostičke mjere kako bi se isključila mogućnost zloćudne bolesti ili trudnoće. To može uključivati kiretažu.

U nekih se žena tijekom razdoblja nekorištenja prstena prijelomno krvarenje možda neće pojaviti. Ako se Etonogestrel/Etinilestradiol Mithra upotrebljavao prema uputama opisanima u dijelu 4.2, mala je vjerojatnost trudnoće. Međutim, ako se Etonogestrel/Etinilestradiol Mithra nije upotrebljavao prema uputama prije prvog izostalog prijelomnog krvarenja ili ako izostanu dva prijelomna krvarenja, prije nego što se nastavi s uporabom prstena Etonogestrel/Etinilestradiol Mithra, mora se isključiti mogućnost trudnoće.

IZLOŽENOST MUŠKARACA ETINILESTRADIOLU I ETONOGESTRELU

Stupanj i moguća farmakološka uloga izloženosti muških spolnih partnera etinilestradiolu i etonogestrelu apsorpcijom kroz penis nisu ispitivani.

SLOMLJENI PRSTEN

U vrlo rijetkim slučajevima prijavljen je lom prstena Etonogestrel/Etinilestradiol Mithra tijekom uporabe (vidjeti dio 4.5). Prijavljena je ozljeda rodnice povezana s lomom prstena. Ženi treba savjetovati da izvadi slomljeni prsten i stavi novi što je prije moguće kao i da koristi dodatnu mehaničku metodu kontracepcije, poput muških kondoma, tijekom sljedećih 7 dana. Treba uzeti u obzir mogućnost trudnoće te se žena treba posavjetovati sa svojim liječnikom.

ISPADANJE

Prijavljeno je da Etonogestrel/Etinilestradiol Mithra može ispasti, na primjer, ako prsten nije pravilno stavljen, tijekom vađenja tampona, tijekom spolnog odnosa ili u slučaju teškog ili kroničnog zatvora. Produljeno vrijeme nakon ispadanja može dovesti do smanjenog kontracepcijskog učinka i/ili probojnog krvarenja. Zbog toga, kako bi se osigurala djelotvornost, ženi treba savjetovati da redovito provjerava prisutnost prstena Etonogestrel/Etinilestradiol Mithra (na primjer, prije i nakon spolnog odnosa).

Ako je Etonogestrel/Etinilestradiol Mithra slučajno ispao i bio izvan rodnice **manje od 3 sata**, kontracepcijska djelotvornost nije smanjena. Žena treba prsten isprati hladnom do mlakom vodom (ne vrućom) i ponovno ga staviti čim prije, a najkasnije unutar 3 sata.

Ako je Etonogestrel/Etinilestradiol Mithra bio ili se sumnja da je bio izvan rodnice **više od 3 sata**, kontracepcijska djelotvornost može biti smanjena. U tom slučaju, treba slijediti savjete dane u dijelu 4.2 „Što učiniti ako se prsten privremeno nalazio 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.

Učinak drugih lijekova na Etonogestrel/Etinilestradiol Mithra

Može doći do interakcija s lijekovima ili biljnim pripravcima koji induciraju mikrosomalne enzime, što može rezultirati povišenim klirensom spolnih hormona i dovesti do probojnog krvarenja i/ili nedjelotvornosti kontraceptiva.

Liječenje

Indukcija enzima može se primijetiti već nakon nekoliko dana liječenja. Maksimalna indukcija enzima u pravilu se primjećuje unutar nekoliko tjedana. Nakon prestanka uzimanja lijeka indukcija enzima može se zadržati približno 4 tjedna.

Kratkoročno liječenje

Žene koje uzimaju lijekove koji induciraju enzime ili biljne pripravke kao dodatak prstenu Etonogestrel/Etinilestradiol Mithra trebaju privremeno primijeniti neku od mehaničkih metoda kontracepcije ili neku drugu metodu kontracepcije.

Napomena: Etonogestrel/Etinilestradiol Mithra ne smije se koristiti zajedno s dijafragmom, cervikalnom kapom ili ženskim kondomom. Mehaničku metodu kontracepcije treba primjenjivati tijekom istodobne primjene drugih lijekova 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 nekorištenja prstena.

Dugoročno liječenje

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

Sljedeće interakcije prijavljene su u literaturi.

Tvari koje povećavaju klirens kombiniranih hormonskih kontraceptiva

Može doći do interakcija s lijekovima ili biljnim pripravcima koji induciraju mikrosomalne enzime, točnije enzime citokroma P450 (CYP), što može dovesti povećanog klirensa čime se smanjuje koncentracija spolnih hormona u plazmi i djelotvornost KHK, uključujući Etonogestrel/Etinilestradiol Mithra. Ti proizvodi uključuju fenitoin, fenobarbital, primidon, bosentan, karbamazepin, rifampicin, a moguće i okskarbazepin, topiramid, felbamid, grizeofulvin, neke inhibitore HIV-proteaze (npr. ritonavir) i nenukleozidne inhibitore reverzne transkriptaze (npr. efavirenz) te proizvode koji sadrže Gospinu travu.

Tvari s promjenjivim učinkom na klirens kombiniranih hormonskih kontraceptiva

Kada se primjenjuju zajedno s hormonskim kontraceptivima, brojne kombinacije inhibitora HIV-proteaze (npr. nelfinavir) i nenukleozidnih inhibitora reverzne transkriptaze (npr. nevirapin) i/ili kombinacije s lijekovima za HCV (npr. boceprevir, telaprevir) mogu povećati ili smanjiti koncentracije progestagena, uključujući etonogestrel, ili estrogena u plazmi. U određenim slučajevima neto učinak tih promjena može biti klinički relevantan.

Tvari koje smanjuju klirens kombiniranih hormonskih kontraceptiva

Klinički značaj mogućih interakcija s inhibitorima enzima i dalje je nepoznat.

Istodobna primjena snažnih (npr. ketokonazol, itrakonazol, klaritromicin) ili umjerenih (npr. flukonazol, diltiazem, eritromicin) inhibitora enzima CYP3A4 mogu povećati koncentracije estrogena ili progestogena, uključujući etonogestrel, u serumu.

Tijekom istovremene primjene pripravaka u rodnicu, uključujući antimikotike, antibiotike i lubrikante prijavljeni su lomovi prstena (vidjeti dio 4.4 „*Slomljeni prsten*“). Na temelju farmakokinetičkih podataka, mala je vjerojatnost da će antimikotici i spermicidi koji se primjenjuju u rodnicu utjecati na kontracepcijsku djelotvornost i sigurnost prstena Etonogestrel/Etinilestradiol Mithra.

Hormonski kontraceptivi mogu utjecati na metabolizam drugih lijekova. Stoga se koncentracije tih lijekova u plazmi i tkivima mogu povećati (npr. ciklosporina) ili smanjiti (npr. lamotrigina).

Farmakodinamičke interakcije

Tijekom kliničkih ispitivanja u bolesnika s infekcijom virusom hepatitisa C (HCV) liječenih lijekovima koji sadrže ombitasvir/paritaprevir/ritonavir i dasabuvir u kombinaciji s ribavirinom ili bez njega, povišenja vrijednosti transaminaza (ALT) više od 5 puta iznad gornje granice normale (GGN) značajno su se češće javljala u žena koje su uzimale lijekove koji su sadržavali etinilestradiol, kao što su kombinirani hormonski kontraceptivi (KHK). Osim toga, povišenje razine ALT-a zabilježeno je i u bolesnica liječenih glekaprevirom/pibrentasvirom ili sofosbuvirom/velpatasvirom/voksilaprevirom koje su koristile i lijekove koji sadrže etinilestradiol, kao što su KHK (vidjeti dio 4.3). Stoga korisnice lijeka Etonogestrel/Etinilestradiol Mithra moraju prijeći na neku drugu metodu kontracepcije (npr. kontraceptiv koji sadrži samo progestagen ili nehormonske metode kontracepcije) prije nego što započnu liječenje navedenim kombinacijama lijekova. Lijek Etonogestrel/Etinilestradiol Mithra se može ponovno uvesti 2 tjedna nakon završetka liječenja tim kombiniranim režimima

LABORATORIJSKI TESTOVI

Kontracepcijski steroidi mogu utjecati na rezultate nekih laboratorijskih testova, uključujući biokemijske parametre jetre, štitnjače, nadbubrežne i bubrežne funkcije, razine proteina (nosača) u plazmi (npr. globulin koji veže kortikosteroide i globulin koji veže spolne hormone), frakcije lipida/lipoproteina, parametre metabolizma ugljikohidrata i parametre koagulacije i fibrinolize. Promjene najčešće ostaju unutar granica normalnih vrijednosti.

INTERAKCIJA S TAMPONIMA

Farmakokinetički podaci pokazuju da uporaba tampona nema nikakvog utjecaja na sistemsku apsorpciju hormona koje oslobađa Etonogestrel/Etinilestradiol Mithra. U rijetkim slučajevima Etonogestrel/Etinilestradiol Mithra može ispasti za vrijeme uklanjanja tampona (vidjeti savjet „Što učiniti ako se prsten privremeno nalazio izvan rodnice“).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Plodnost

Etonogestrel/Etinilestradiol Mithra je indiciran za sprječavanje trudnoće. Ako žena želi prestati s uporabom prstena Etonogestrel/Etinilestradiol Mithra jer želi zatrudnjeti, savjetuje se da pričekava početak prirodne mjesečnice prije nego što pokuša začeti kako bi mogla izračunati datum poroda.

Trudnoća

Etonogestrel/Etinilestradiol Mithra nije indiciran za primjenu tijekom trudnoće. Ako dođe do trudnoće dok je Etonogestrel/Etinilestradiol Mithra u rodnici, prsten treba izvaditi. Opsežna epidemiološka ispitivanja nisu otkrila povećani rizik od urođenih mana u djece čije su majke upotrebljavale KOK prije trudnoće niti teratogeni učinak kada je KOK slučajno korišten tijekom rane trudnoće.

Kliničko ispitivanje na malom broju žena pokazalo je da je unatoč intravaginalnoj primjeni intrauterina koncentracija kontracepcijskih steroida pri korištenju prstena koji sadrži etonogestrel/etinilestradiol slična razinama u korisnicima KOK-a (vidjeti dio 5.2). Nije prijavljeno kliničko iskustvo o ishodima trudnoća izloženih prstenu Etonogestrel/Etinilestradiol Mithra.

Povećani rizik od VTE-a tijekom postporođajnog razdoblja mora se uzeti u obzir pri ponovnom početku primjene prstena Etonogestrel/Etinilestradiol Mithra (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Dojenje

Estrogeni mogu utjecati na dojenje jer mogu smanjiti količinu mlijeka i izmijeniti njegov sastav. Stoga se općenito ne preporučuje uporaba prstena Etonogestrel/Etinilestradiol Mithra dok majka potpuno ne prestane dojiti dijete. Male količine kontracepcijskih steroida i/ili njihovih metabolita mogu se izlučivati u majčino mlijeko, ali nema dokaza o štetnom utjecaju na zdravlje dojenčeta.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Etonogestrel/Etinilestradiol Mithra ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Najčešće prijavljivane nuspojave u kliničkim ispitivanjima lijeka Etonogestrel/Etinilestradiol Mithra bile su glavobolja, vaginalne infekcije i pojava iscjetka iz rodnice, svaka prijavljena u 5 – 6 % žena.

Opis odabranih nuspojava

U žena koje koriste kombiniranu hormonsku kontracepciju opažen je povećani rizik od arterijskih i venskih trombotskih i tromboembolijskih događaja, uključujući infarkt miokarda, moždani udar, tranzitorne ishemijske atake, vensku trombozu i plućnu emboliju, o čemu se detaljnije govori u dijelu 4.4.

I drugi neželjeni učinci prijavljeni su u žena koje koriste kombinirane hormonske kontraceptive: oni su detaljnije objašnjeni u dijelu 4.4.

Nuspojave prijavljene u kliničkim ispitivanjima, opservacijskim ispitivanjima ili nakon stavljanja u promet prstena Etonogestrel/Etinilestradiol Mithra navedene su u tablici u nastavku. Navedeni su najprikladniji izrazi prema MedDRA-i za opis određenih nuspojava.

Nuspojave su razvrstane prema organskom sustavu i učestalosti; često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Klasifikacija organskih sustava	Često	Manje često	Rijetko	Nepoznato ¹
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, smanjeni 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, konstipacija		
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 dojki	Osjetljivost dojki, genitalni pruritus u 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, grčenje 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		
Ozljeda, trovanje i proceduralne komplikacije	Nelagoda izazvana primjenom prstena, ispadanje prstena	Komplikacije izazvane primjenom prstena		Vaginalna ozljeda povezana s lomom prstena

¹⁾ Popis spontano prijavljenih nuspojava.

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

Vrlo rijetko je prijavljen prekid primjene lijeka Etonogestrel/Etinilestradiol Mithra (vidjeti dio 4.4 i 4.5).

Interakcije

Probojno krvarenje i/ili nedjelotvornost kontraceptiva mogu biti uzrokovani interakcijama drugih lijekova (induktori enzima) i hormonskih kontraceptiva (vidjeti dio 4.5).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

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

Nisu prijavljene ozbiljne štetne posljedice predoziranja hormonskim kontraceptivima. U tom slučaju moguća je pojava simptoma kao što su mučnina, povraćanje i blago krvarenje iz rodnice u mlađih djevojaka. Ne postoje antidoti i daljnje liječenje je 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

Etonogestrel/Etinilestradiol Mithra sadrži etonogestrel i etinilestradiol. Etonogestrel je 19-nortestosteronski derivat progestagena i veže se visokim afinitetom za progesteronske receptore u ciljnim organima. Etinilestradiol je estrogen koji se često primjenjuje u kontracepcijskim lijekovima. Kontracepcijski učinak prstena koji sadrži etonogestrel/etinilestradiol zasniva se na raznim mehanizmima od kojih je najvažniji sprječavanje ovulacije.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Klinička ispitivanja provedena su širom svijeta (SAD, EU i Brazil) u žena u dobi između 18 i 40 godina. Čini se da je kontracepcijska djelotvornost barem usporediva s poznatom djelotvornošću kombiniranih oralnih kontraceptiva. Vrijednosti Pearlova indeksa (broj trudnoća na 100 „žena-godina“ korištenja kontraceptiva) utvrđene u kliničkim ispitivanjima prstena koji sadrži etonogestrel/etinilestradiol prikazane su u sljedećoj tablici.

Analiitička metoda	Pearlov indeks	95 %-tni CI	Br. ciklusa
ITT (pogreške korisnica + metode)	0,96	0,64 – 1,39	37 977
PP (pogreške metode)	0,64	0,35 – 1,07	28 723

Uporabom kombiniranih oralnih kontraceptiva s većim dozama (0,05 mg etinilestradiola) rizik od raka endometrija i jajnika se smanjuje. Treba utvrditi odnosi li se to i na niže dozirane kontraceptive, kao što je prsten koji sadrži etonogestrel/etinilestradiol Mithra.

OBRAZAC KRVARENJA

Opsežno komparativno ispitivanje oralnog kontraceptiva koji sadrži 150 µg levonorgestrela i 30 µg etinilestradiola (n=512 naspram n=518), u kojem su procijenjene 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 je krvarenje bilo isključivo ograničeno na vremensko razdoblje nekorištenja prstena.

UTJECAJ NA MINERALNU GUSTOĆU KOSTIJU

Učinci prstena koji sadrži etonogestrel/etinilestradiol (n=76) na mineralnu gustoću kostiju (BMD) u usporedbi s nehormonskim intrauterinim uloškom (IUD) (n=31) ispitani su u žena tijekom razdoblja od dvije godine. Nije uočen nikakav štetni učinak na koštanu masu.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost prstena koji sadrži etonogestrel/etinilestradiol u adolescentica do 18 godina nisu ispitane.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Etonogestrel

Apsorpcija

Etonogestrel koji otpušta prsten etonogestrel/etinilestradiol brzo se apsorbira kroz vaginalnu sluznicu. Najveće koncentracije etonogestrela u serumu od približno 1700 pg/ml postižu se oko jedan tjedan nakon stavljanja prstena. Koncentracije u serumu pokazuju manje fluktuacije te polagano opadaju na oko 1600 pg/ml nakon jednog tjedna, 1500 pg/ml nakon dva tjedna i 1400 pg/ml nakon tri tjedna uporabe. Apsolutna bioraspoloživost je otprilike 100 %, što je više nego nakon oralne primjene. Mjerena je cervikalna i intrauterina razina etonogestrela u malog broja žena koje su koristile prsten koji sadrži etonogestrel/etinilestradiol ili oralni kontraceptiv koji sadrži 0,150 mg dezogestrela i 0,020 mg etinilestradiola. Uočene razine bile su usporedive.

Distribucija

Etonogestrel se veže na serumski albumin i globulin koji veže spolne hormone (SHBG). Pravidni volumen distribucije etonogestrela iznosi 2,3 l/kg.

Biotransformacija

Etonogestrel se metabolizira poznatim putovima metabolizma steroida. Pravidni klirens iz seruma

iznosi oko 3,5 l/h. Nije utvrđena izravna interakcija s istodobno primijenjenim etinilestradiolom.

Eliminacija

Razina etonogestrela u serumu smanjuje se u dvije faze. Završnu eliminacijsku fazu karakterizira poluvrijeme od približno 29 sati. Etonogestrel i njegovi metaboliti izlučuju se putem urina i žuči, u omjeru 1,7:1. Poluvrijeme izlučivanja metabolita iznosi približno 6 dana.

Etinilestradiol

Apsorpcija

Etinilestradiol koji otpušta Etonogestrel/Etinilestradiol Mithra brzo se apsorbira kroz vaginalnu sluznicu. Najveće koncentracije u serumu od otprilike 35 pg/ml postižu se 3 dana nakon stavljanja prstena, a 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 Etonogestrel/Etinilestradiol Mithra iznosi 10,9 ng.h/ml.

Apsolutna bioraspoloživost iznosi otprilike 56 %, što je usporedivo s oralnom primjenom etinilestradiola. Mjerena je cervikalna i intrauterina razina etinilestradiola u malog broja žena koje su koristile Etonogestrel/Etinilestradiol Mithra ili oralni kontraceptiv koji sadrži 0,150 mg dezogestrela i 0,020 mg etinilestradiola. Uočene razine bile su usporedive.

Distribucija

Etinilestradiol se veže na serumski albumin s visokim afinitetom, ali nespecifično. Prividni volumen distribucije iznosi oko 15 l/kg.

Biotransformacija

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

Eliminacija

Razine etinilestradiola u serumu smanjuju se u dvije faze. Završnu fazu eliminacije karakteriziraju velika pojedinačna odstupanja u poluvremenu, čiji je rezultat srednje poluvrijeme od približno 34 sata. Neizmijenjeni etinilestradiol se ne izlučuje. Metaboliti etinilestradiola izlučuju se putem urina i žuči, u omjeru 1,3:1. Poluvrijeme izlučivanja metabolita iznosi približno 1,5 dan.

Posebne populacije

Pedijatrijska populacija

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

Utjecaj oštećenja funkcije bubrega

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

Utjecaj oštećenja funkcije jetre

Nisu provedena ispitivanja koja bi procijenila utjecaj jetrene bolesti 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 procjene farmakokinetike u etničkih skupina.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci za etinilestradiol i etonogestrel ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, kancerogenosti i reproduktivne toksičnosti, osim onih već poznatih za ljude.

Procjena rizika za okoliš (ERA)

Studije procjene utjecaja na okoliš pokazale su da 17α -etinilestradiol i etonogestrel mogu predstavljati rizik za organizme površinskih voda (vidjeti odjeljak 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 koja sadrži jedan Etonogestrel/Etinilestradiol Mithra prsten. Vrećica je napravljena od aluminijske folije, s unutarnjim slojem od linearnog polietilena niske gustoće (LLDPE) i vanjskim slojem od polietilentereftalata (PET). Ovisno o državi može se ponovo zatvoriti ili ne. Vrećica je pakirana u ispisanoj kartonskoj kutiji, 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

Vidjeti dio 4.2.

Etonogestrel/Etinilestradiol Mithra se ne smije umetnuti u rodnicu nakon datuma isteka roka valjanosti. Nakon što se izvadi rabljeni Etonogestrel/Etinilestradiol Mithra, treba ga zatvoriti u originalnu vrećicu i ukloniti s kućnim otpadom, pazeći da pritom druge osobe ne dođu slučajno u kontakt s prstenom. Ovaj lijek može biti opasan za okoliš (vidjeti dio 5.3). Etonogestrel/Etinilestradiol Mithra se ne smije baciti u zahodsku školjku. Neiskorišteni prsten (ili onaj kojem je istekao rok valjanosti) valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

NOVALON S.A.
Rue Saint-Georges, 5
4000 Liege
Belgija

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

HR-H-451616644

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 19. studeni 2018.

Datum posljednje obnove odobrenja: 27. siječnja 2023.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

09. svibnja 2023.