

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Mithraring sisältää 11,7 mg etonogestreelia ja 2,7 mg etinyliestradiolia. Renkaasta vapautuu keskimäärin 0,120 mg etonogestreelia ja 0,015 mg etinyliestradiolia vuorokaudessa kolmen viikon ajan.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Depotlääkevalmiste, emättimeen.

Mithraring on taipuisa, läpinäkyvä ja väritön tai lähes väritön rengas, jonka ulkohalkisija on 54 mm ja poikkileikkauksen halkaisija 4 mm.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Raskauden ehkäisy.

Mithraring on tarkoitettu hedelmällisessä iässä oleville naisille. Sen turvallisuus ja teho on osoitettu 18–40 vuoden ikäisillä naisilla.

Mithraring-renkaan määräämistä koskevassa päätöksessä on otettava huomioon naisen nykyiset riskitekijät, etenkin laskimotromboemolian (VTE) riskitekijät, sekä verrattava Mithraring-renkaaseen liittyvää laskimotromboemolian riskiä muihin hormonaalisiin yhdistelmäehkäisyvalmisteisiin (CHC) liittyvään vastaavaan riskiin (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Mithraring-rengasta on käytettävä ohjeiden mukaisesti, jotta sen ehkäisyvaikutus olisi tehokas (ks. *Mithraring-renkaan käyttäminen* ja Mithraring-renkaan käytön aloittaminen).

Pediatriset potilaat

Mithraring-renkaan turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiailla nuorilla ei ole tutkittu.

Antotapa

MITHRARING-RENKAAN KÄYTTÄMINEN

Nainen voi itse asettaa Mithraring-renkaan emättimeensä. Lääkäri neuvoo naiselle, miten Mithraring-rengas asetetaan ja poistetaan. Renkaan asettamista varten naisen on asetuttava mahdollisimman miellyttävään asentoon, esim. seisaalleen toinen jalka ylhäällä tai kyykkyyn tai selinmakuulle. Rengas puristetaan kokoon ja viedään emättimeen, kunnes se tuntuu asettuvan paikalleen miellyttävästi. Mithraring-renkaan tarkalla sijainnilla emättimessä ei ole merkitystä renkaan ehkäisyvaikutuksen kannalta (ks. kuvat 1–4).

Kun Mithraring on asetettu paikalleen (ks. *Mithraring-renkaan käytön aloittaminen*), se jätetään emättimeen yhtäjaksoisesti kolmen viikon ajaksi. Naisia neuvotaan tarkistamaan säännöllisesti, että Mithraring-rengas pysyy paikallaan emättimessä (esim. ennen yhdyntää ja sen jälkeen). Jos Mithraring työntyy tahattomasti ulos emättimestä, kohdassa 4.2 *Jos rengas on tilapäisesti emättimen ulkopuolella* on naiselle toimintaohjeet tilanteeseen (ks. lisätietoja myös kohdasta 4.4, *Ulostyöntyminen*). Mithraring-rengas on poistettava kolmen viikon käytön jälkeen samana viikonpäivänä kuin se asetettiin. Tällöin pidetään viikon tauko ilman rengasta, minkä jälkeen emättimeen asetetaan uusi rengas (esim. jos Mithraring asetetaan keskiviikkona noin klo 22.00, se on poistettava kolmen viikon kuluttua keskiviikkona noin klo 22.00 ja uusi rengas on asetettava seuraavana keskiviikkona). Mithraring-rengas voidaan poistaa koukistamalla etusormi renkaan alle tai tarttumalla renkaaseen etu- ja keskisormella ja vetämällä se ulos (kuva 5). Käytetty rengas asetetaan pussiin (pidettävä lasten ja lemmikkien ulottumattomissa) ja hävitetään kohdassa 6.6 kuvatulla tavalla. Tyhjennysvuoto alkaa tavallisesti 2–3 päivää Mithraring-renkaan poistamisen jälkeen eikä ehkä lakkaa täysin ennen uuden renkaan asettamisajankohtaa.

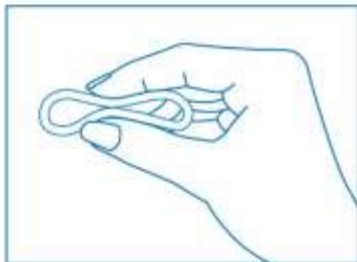
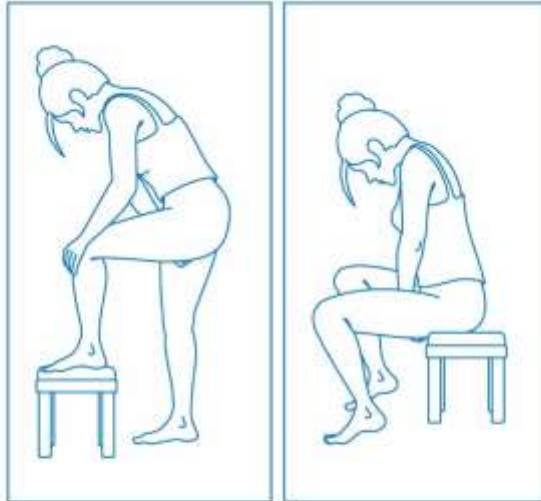
Käyttö muiden emättimeen asetettavien mekaanisten ehkäisymenetelmien kanssa

Mithraring saattaa häiritä tiettyjen emättimeen asetettavien mekaanisten ehkäisyvälineiden, kuten pessaarin, kohdunkaulakupin ja naisen kondomin, asettamista paikalleen ja sijaintia. Näitä ehkäisymenetelmiä ei saa käyttää Mithraring-renkaan kanssa lisämenetelminä.



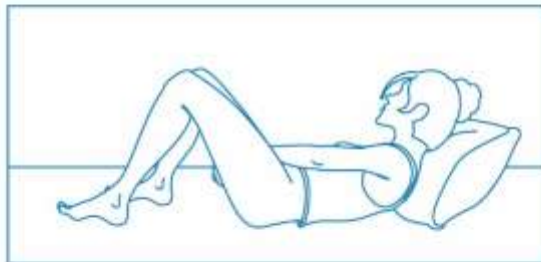
Kuva 1

Ota Mithraring pussista



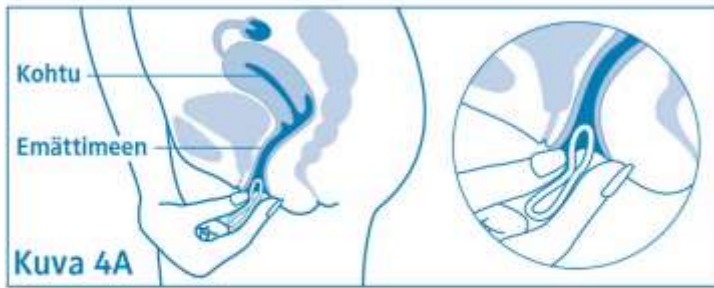
Kuva 2

Purista rengas kokoon



Kuva 3

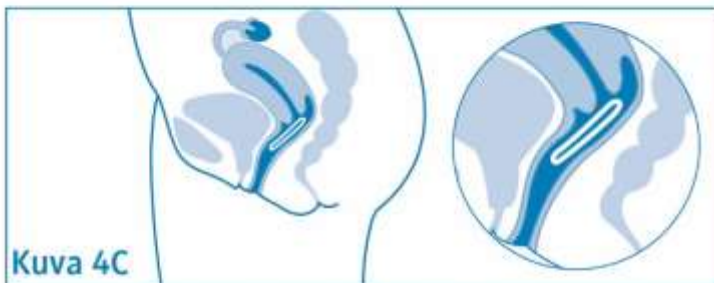
Asetu renkaan asettamisen kannalta mukavaan asentoon



Vie rengas toisella kädellä emättimeen (kuva 4A) levittäen samalla tarvittaessa häpyhuulia toisella kädellä.



Työnnä rengas emättimeen niin syväälle, ettei se tunnu (kuva 4B).



Jätä rengas emättimeen 3 viikoksi (kuva 4C).



Kuva 5
Poista Mithraring koukistamalla etusormi renkaan reunan alle tai tarttumalla reunaan etu- ja keskisormella ja vetämällä rengas ulos.

MITHRARING-RENKAAN KÄYTÖN ALOITTAMINEN

Ei ehkäisypillerin / hormonaalisen ehkäisyn käyttöä edeltävän kierron aikana

Mithraring asetetaan paikalleen naisen luonnollisen kuukautiskierron ensimmäisenä päivänä (eli ensimmäisenä vuotopäivänä). Käyttö voidaan aloittaa päivinä 2–5, mutta tällöin ensimmäisen kierron aikana on suositeltavaa käyttää jotakin mekaanista ehkäisymenetelmää Mithraring-renkaan ensimmäisen 7 päivän käytön aikana.

Vaihto hormonaalisesta yhdistelmäehkäisyvalmisteesta Mithraring-renkaaseen

Mithraring-rengas asetetaan paikalleen viimeistään edellisen hormonaalisen yhdistelmäehkäisyvalmisteen tavanomaisen tablettoman tai laastarittoman jakson tai plasebotablettijakson päättymistä seuraavana päivänä.

Jos nainen on käyttänyt aiempaa menetelmää yhtäjaksoisesti ja oikein, ja jos on kohtuullisen varmaa, ettei hän ole raskaana, hän voi myös vaihtaa aiemmasta hormonaalisesta yhdistelmäehkäisyvalmisteesta renkaaseen kierron minä päivänä tahansa.

Edellisen menetelmän hormonitonta jaksoa ei pidä koskaan jatkaa pidempään kuin on suositeltu.

Vaihto pelkästään progestageenia sisältävästä menetelmästä (minipilleri, implantti tai injektio) tai progestageenia vapauttavasta kohdunsisäisestä ehkäisyjärjestelmästä (IUS) Mithraring-renkaaseen

Kun nainen käyttää minipillereitä, hän voi siirtyä käyttämään rengasta minä päivänä tahansa (implantin tai kohdunsisäisen ehkäisyjärjestelmän kohdalla niiden poistopäivänä ja injektoitavan menetelmän kohdalla, kun on seuraavan injektion aika). Kaikissa näissä tapauksissa naisen on käytettävä lisänä jotakin mekaanista ehkäisy menetelmää Mithraring-renkaan ensimmäisten 7 käyttöpäivän aikana.

Raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana tapahtuneen raskauden keskeytyksen jälkeen

Käyttö voidaan aloittaa välittömästi eikä muita ehkäisy menetelmiä tällöin tarvita. Jos renkaan välitöntä käyttöönottoa ei pidetä toivottavana, naisen tulee noudattaa kohdassa *Ei ehkäisy pillerin / hormonaalisen ehkäisyyn käyttöä edeltävän kierron aikana* annettuja ohjeita. Sillä välin häntä on neuvottava käyttämään vaihtoehtoisia ehkäisy menetelmiä.

Synnytyksen tai raskauden toisen kolmanneksen aikana tapahtuneen raskauden keskeytymisen jälkeen

Katso imettäviä naisia koskevat tiedot kohdasta 4.6.

Naisia on neuvottava aloittamaan renkaan käyttö neljännen viikon aikana synnytyksen tai raskauden toisen kolmanneksen aikana tapahtuneen raskauden keskeytymisen jälkeen. Jos käyttö aloitetaan myöhemmin, naista on neuvottava käyttämään myös jotakin mekaanista menetelmää Mithraring-renkaan ensimmäisten 7 käyttöpäivän aikana. Jos yhdyntä on kuitenkin jo tapahtunut, raskaus on suljettava pois tai naisen on odotettava ensimmäisen kuukautisvuotonsa alkamista, ennen kuin hän voi aloittaa Mithraring-renkaan käytön.

POIKKEAMAT SUOSITELLUISTA KÄYTTÖOHJEISTA

Ehkäisyyn tehokkuus ja kierron hallinta saattavat vaarantua, jos nainen poikkeaa suosituista käyttöohjeista. Jos ohjeista on poikettu, ehkäisytehon varmistamiseksi on noudatettava seuraavia ohjeita:

- **Jos renkaaton jakso on suositeltua pidempi**

Naisen on asetettava uusi rengas heti kun hän muistaa. Lisäksi on käytettävä mekaanista menetelmää, esim. miehen kondomia, seuraavien 7 päivän aikana. Jos renkaattomalla jaksolla tapahtui yhdyntä, raskauden mahdollisuus on otettava huomioon. Mitä pidempi renkaaton jakso on, sitä suurempi on raskauden riski.

- **Jos rengas on ollut tilapäisesti emättimen ulkopuolella**

Mithraring on jätettävä emättimeen yhtäjaksoisesti 3 viikon ajaksi. Jos rengas työntyy vahingossa ulos, se voidaan huuhdella viileällä tai kädenlämpöisellä (ei kuumalla) vedellä ja asettaa takaisin välittömästi.

Jos Mithraring-rengas on ollut emättimen ulkopuolella **alle 3 tuntia**, sen ehkäisyteho ei ole heikentynyt. Naisen tulee asettaa rengas takaisin paikalleen mahdollisimman pian mutta viimeistään 3 tunnin kuluessa.

Jos Mithraring on ollut tai sen epäillään olleen emättimen ulkopuolella **yli 3 tuntia ensimmäisen tai toisen käyttöviikon** aikana, sen ehkäisyteho on saattanut heikentyä. Naisen on asetettava rengas uudelleen paikalleen heti kun hän muistaa. Mekaanista menetelmää, esim. miehen kondomia, on käytettävä, kunnes Mithraring on ollut emättimessä yhtäjaksoisesti 7 päivän ajan. Raskauden riski on sitä suurempi, mitä pidemmän aikaa Mithraring on ollut emättimen ulkopuolella ja mitä lähempänä renkaatonta jaksoa tämä tapahtuu.

Jos Mithraring on ollut tai sen epäillään olleen emättimen ulkopuolella **yli kolme tuntia kolmannen käyttöviikonaikana** yhteensä kolmen viikon käyttöajasta, sen ehkäisyteho on saattanut heikentyä. Naisen tulee hävittää rengas ja valita jompikumpi seuraavista vaihtoehdoista:

1. Uuden renkaan asettaminen välittömästi.

Huomaa: Uuden renkaan asettaminen käynnistää seuraavan kolmen viikon käyttöajan. Naiselle ei ehkä tule tyhjennysvuotoa edellisestä kierrosta mutta läpäisy- tai tiputteluvuotoa saattaa kuitenkin ilmetä.

2. Odota tyhjennysvuoto ja aseta uusi rengas viimeistään 7 päivän (7 x 24 tunnin) kuluessa siitä, kun edellinen rengas poistettiin tai se työntyi ulos.

Huomaa: Tämä vaihtoehto tulee valita vain, jos rengasta käytettiin yhtäjaksoisesti edeltävien 7 päivän ajan.

Jos Mithraring on ollut emättimen ulkopuolella tuntemattoman ajanjakson verran, raskauden mahdollisuus tulee ottaa huomioon ja raskaustesti tehtävä ennen uuden renkaan asettamista.

- **Jos rengas jää paikalleen suositeltua pidempään**

Tämä ei ole suositeltu käyttötapa, mutta Mithraring-renkaan ehkäisyteho on vielä riittävä, kun se on käytössä **enintään 4 viikkoa**. Nainen voi pitää yhden viikon renkaattoman jakson ja ottaa sitten käyttöön uuden renkaan. Jos Mithraring-rengas on jätetty paikalleen **yli 4 viikon ajaksi**, sen ehkäisyteho on voinut heikentyä ja raskaus on suljettava pois ennen uuden Mithraring-renkaan asettamista.

Jos nainen ei ole noudattanut suositeltuja käyttöohjeita eikä hänellä ole tyhjennysvuotoa seuraavan renkaattoman jakson aikana, raskaus on suljettava pois ennen uuden Mithraring-renkaan asettamista.

KUUKAUTISTEN SIIRTÄMINEN TAI VIIVÄSTÄMINEN

Jos kuukautisia joudutaan erikoistapauksessa **viivästämään**, nainen voi asettaa uuden renkaan pitämättä renkaatonta jaksoa. Seuraavaa rengasta voidaan käyttää taas enintään 3 viikon ajan. Lämpäisy- tai tiputteluvuotoa saattaa esiintyä. Mithraring-renkaan säännöllistä käyttöä jatketaan sitten tavanomaisen yhden viikon renkaattoman jakson jälkeen.

Jos nainen haluaa muuttaa nykyistä kiertoaan ja **siirtää** kuukautisiaan toiseen viikonpäivään, häntä voidaan neuvoa lyhentämään tulevaa renkaatonta jaksoa niin monella päivällä kuin hän haluaa. Mitä lyhyempi renkaaton jakso on, sitä suurempi on riski, ettei naiselle tule tyhjennysvuotoa, jolloin hänellä voi olla läpäisy- ja tiputteluvuotoa seuraavan renkaan käytön aikana.

4.3 Vasta-aiheet

Hormonaalisia yhdistelmäehkäisyvalmisteita ei saa käyttää seuraavissa tilanteissa. Jos jokin näistä ilmenee ensimmäistä kertaa Mithraring-renkaan käytön aikana, rengas tulee poistaa välittömästi.

- Laskimotromboembolia (VTE) tai sen riski
 - o Laskimotromboembolia: nykyinen VTE (antikoagulanttihoito) tai aiempi VTE (esim. syvä laskimotukos [DVT] tai keuhkoembolia [PE])
 - o Tiedossa oleva perinnöllinen tai hankinnainen laskimotromboembolian alttius, kuten APC-resistenssi (mukaan lukien Faktori V Leiden), antitrombiini-III:n puutos, C-proteiinin puutos, S-proteiinin puutos
 - o Suuri leikkaus ja siihen liittyvä pitkäaikainen immobilisaatio (ks. kohta 4.4)
 - o Suuri laskimotromboembolian riski usean riskitekijän vuoksi (ks. kohta 4.4)
- Valtimotromboembolia (ATE) tai sen riski
 - o Valtimotromboembolia – nykyinen valtimotromboembolia, aikaisempi valtimotromboembolia (esim. sydäninfarkti) tai sitä ennakoiva tila (esim. angina pectoris)
 - o Aivoverisuonisairaus – nykyinen aivohalvaus, aiempi aivohalvaus tai sitä ennakoiva tila (esim. ohimenevä aivoverenkiertohäiriö, TIA)

- o Tiedossa oleva perinnöllinen tai hankinnainen valtimotromboemolian alttius, kuten hyperhomokystinemia ja fosfolipidivasta-aineet (kardiolipiinivasta-aineet, lupusantikoagulantti)
- o Anamneesissa migreeni, johon liittyy fokaalisia neurologisia oireita
- o Suuri valtimotromboemolian riski useiden riskitekijöiden (ks. kohta 4.4) tai yhden vakavan riskitekijän vuoksi, kuten:
 - diabetes mellitus, johon liittyy verisuonioireita
 - vaikea hypertensio
 - vaikea dyslipoproteinemia
- nykyinen tai aiempi pankreatiitti, jos siihen on liittynyt vaikea hypertriglyseridemia
- nykyinen tai aiempi vaikea maksasairaus, mikäli maksa-arvot eivät ole palautuneet normaaleiksi
- nykyiset tai aiemmat hyvän- tai pahanlaatuiset maksakasvaimet
- tiedossa oleva tai epäilty sukupuolielinten tai rintojen maligniteetti, jos siihen on vaikuttanut sukupuolisteroidi
- diagnosoimaton emättimen verenvuoto
- Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai jollekin kohdassa 6.1 mainitulle apuaineelle.

Mithraring-renkaan samanaikainen käyttö on vasta-aiheista sellaisen lääkevalmisteiden kanssa, jotka sisältävät ombitasviiria/paritapreviiria/ritonaviiria ja dasabuviiria (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

VAROITUKSET

Jos naisella on jokin seuraavista tiloista tai riskitekijöistä, Mithraring-renkaan sopivuudesta on keskusteltava hänen kanssaan.

Jos jokin näistä tiloista tai riskitekijöistä pahenee tai naisella esiintyy jokin niistä ensimmäistä kertaa, hänen on otettava yhteys lääkäriin, joka arvioi, onko Mithraring-renkaan käyttö syytä lopettaa.

1. Verenkiertohäiriöt

Laskimotromboemolian (VTE) riski

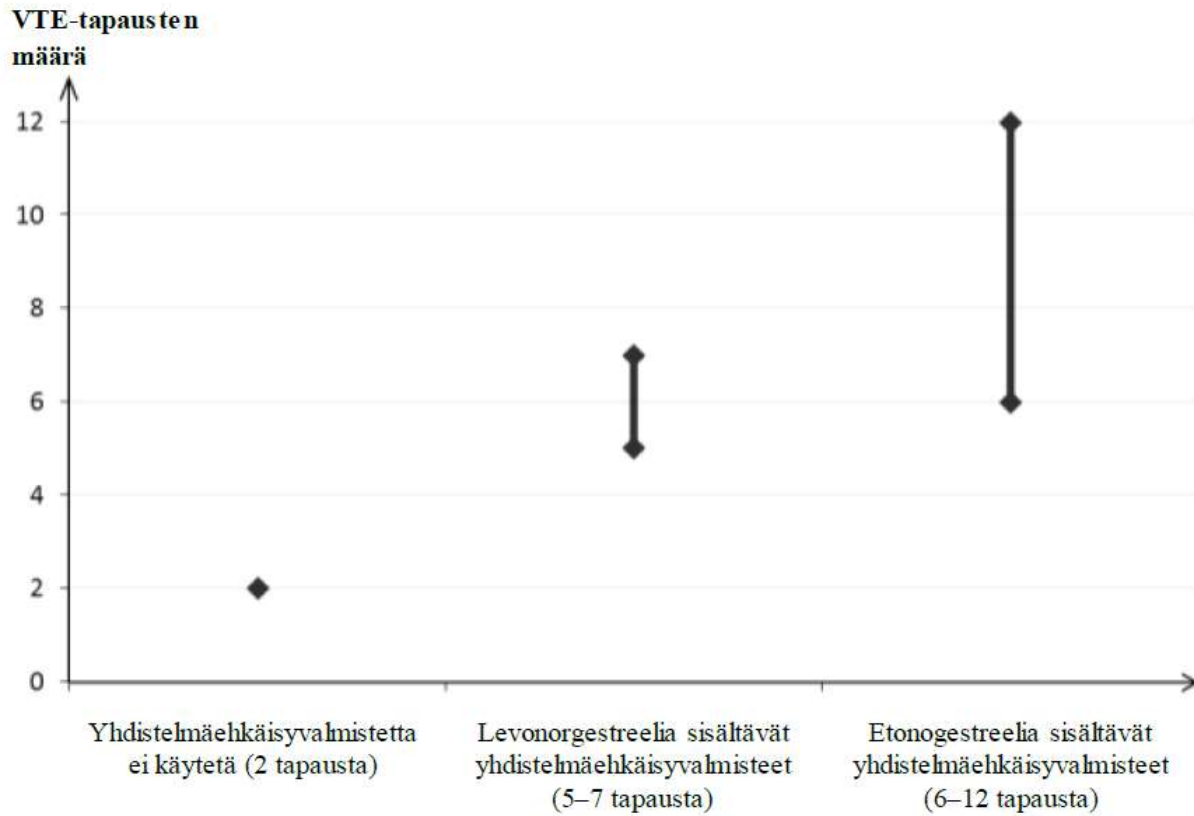
• Minkä tahansa hormonaalisen yhdistelmäehkäisyn (CHC) käyttö lisää laskimotromboemolian (VTE) riskiä verrattuna siihen, että tällaista valmistetta ei käytetä lainkaan. **Pienin laskimotromboemolian riski liittyy valmisteisiin, jotka sisältävät levonorgestreelia, norgestimaattia tai noretisteronia. Muiden tuotteiden, kuten Mithraring-renkaan, riski saattaa olla jopa kaksi kertaa suurempi. Ennen päätöstä käyttää muuta tuotetta kuin niitä, joilla on alhaisin VTE:n riski, asiasta on keskusteltava naisen kanssa. Keskustelussa on varmistettava, että nainen ymmärtää Mithraring-renkaaseen liittyvän VTE:n riskin, kuinka hänen nykyiset riskitekijänsä vaikuttavat tähän riskiin ja että VTE-riski on suurimmillaan ensimmäisen käyttövuoden aikana. On olemassa myös jonkin verran**

näyttää siitä, että riski kasvaa, kun hormonaalinen yhdistelmäehkäisy aloitetaan uudelleen 4 viikon tai pidemmän tauon jälkeen.

- Laskimotromboemboliaa kehittyy vuoden aikana noin kahdelle 10 000 naisesta, jotka eivät käytä hormonaalista yhdistelmäehkäisyä ja jotka eivät ole raskaana. Kunkin yksittäisen naisen riski saattaa kuitenkin olla suurempi taustalla olevien riskitekijöiden perusteella (katso jäljempää).
- Laskimotromboembolia kehittyy vuoden aikana arviolta noin kuudelle¹ 10 000 naisesta, jotka käyttävät levonorgestreelia sisältävää pieniannoksista hormonaalista yhdistelmäehkäisyä. Kun laskimotromboem bolian riskiä verrattiin Mithraring-renkaan ja levonorgestreelia sisältävän hormonaalisen yhdistelmäehkäisyn välillä, tulokset olivat vaihtelevat (suhteellisen riskin arviot vaihtelivat arvon pysymisestä ennallaan (RR = 0,96) lähes kaksinkertaiseen lisäykseen (RR = 1,90)). Tämä vastaa noin 6–12 VTE-tapausta vuodessa jokaista 10 000 Mithraring-rengasta käyttävää naista kohden.
- Kummassakin tapauksessa VTE-tapausten määrä vuodessa on alhaisempi kuin naisilla raskauden tai synnytyksen jälkeisen ajanjakson aikana odotettavissa oleva määrä.
- VTE voi johtaa kuolemaan 1–2 %:ssa tapauksista.

VTE- tapausten määrä 10 000 naista kohden yhden vuoden aikana

¹ Vaihteluvälin keskiarvo, 5–7 tapausta 10 000 naisvuotta kohden, perustuu levonorgestreelia sisältävän hormonaalisen yhdistelmäehkäisyn suhteelliseen riskiin, ja sitä verrattiin riskiin niiden naisten kohdalla, jotka eivät sitä käytä: 2,3 vs. 3,6



- Hormonaalista yhdistelmäehkäisyä käyttävillä naisilla on ilmoitettu erittäin harvoin tromboosia muissa verisuonissa, esim. maksan, suoliliepeen, munuaisten tai verkkokalvon laskimoissa ja valtimoissa.

Laskimotromboembolian riskitekijät

Hormonaalisen yhdistelmäehkäisyn käyttäjillä laskimotromboembolisten komplikaatioiden riski saattaa lisääntyä huomattavasti naisilla, joilla on muitakin riskitekijöitä ja varsinkin jos niitä on useita (ks. taulukko).

Mithraring on vasta-aiheinen, jos naisella on useita riskitekijöitä, joiden vuoksi hänellä on suuri laskimotukoksen riski (ks. kohta 4.3). Jos naisella on useampi kuin yksi riskitekijä, riskin lisäys saattaa olla suurempi kuin yksittäisten riskitekijöiden summa – tällöin on otettava huomioon naisen kokonaisriski saada laskimotromboembolia. Jos hyöty-riskisuhdetta pidetään negatiivisena, hormonaalista yhdistelmäehkäisyvalmistetta ei saa määrätä naiselle (ks. kohta 4.3).

Taulukko: Laskimotromboembolian riskitekijät

Riskitekijä	Kommentti
Liikalihavuus (painoindeksi yli 30 kg/m ²)	Riski kasvaa huomattavasti painoindeksin noustessa. Erityisen tärkeää ottaa huomioon, kun potilaalla

	on muitakin riskitekijöitä.
Pitkäaikainen immobilisaatio, suuri leikkaus, mikä tahansa jalkojen tai lantion alueen leikkaus, neurokirurgia tai vakava trauma Huomaa: Tilapäinen immobilisaatio, mukaan lukien > 4 tunnin lentomatka, voi olla myös laskimotromboemolian riskitekijä ja varsinkin naisilla, joilla on muitakin riskitekijöitä.	Näissä tapauksissa on suositeltavaa lopettaa depotlaastarin/pillerin/renkaan käyttö (elektiivisen leikkauksen tapauksessa vähintään neljä viikkoa etukäteen) ja jatkaa sitä vasta kaksi viikkoa täydellisen uudelleenmobilisaation jälkeen. Tällöin on käytettävä jotain muuta ehkäisymenetelmää suunnittelemattoman raskauden välttämiseksi. Jos Mithraring-renkaan käyttöä ei ole lopetettu etukäteen, on harkittava antitromboottista hoitoa.
Positiivinen sukuanamneesi (tämänhetkinen tai aikaisempi laskimotromboembolia sisaruksella tai vanhemmalla, etenkin suhteellisen nuorena, esim. ennen 50 vuoden ikää)	Jos epäillään perinnöllistä alttiutta, naiselle on annettava lähete erikoislääkärille neuvoja varten, ennen kuin tehdään päätös hormonaalisen yhdistelmäehkäisyn käytöstä.
Muut laskimotromboemboliaan liittyvät sairaudet	Syöpä, systeeminen lupus erythematosus, hemolyytis-ureeminen oireyhtymä, krooninen tulehduksellinen suolistosairaus (Crohnin tauti tai haavainen koliitti) ja sirppisolutauti
Ikääntyminen	Etenkin yli 35 vuoden ikä

- Suonikohjujen ja pinnallisen laskimotukkotulehduksen mahdollisesta yhteydestä laskimotromboosin ilmenemiseen tai etenemiseen ei ole yksimielisyyttä.
- Tromboemolian lisääntynyt riski raskauden ja etenkin synnytyksen jälkeisen noin kuuden viikon aikana on otettava huomioon (katso lisätietoja kohdasta 4.6, Raskaus ja imetys).

Laskimotromboemolian oireet (syvä laskimotukos ja keuhkoembolia)

Naista on neuvottava oireiden ilmetessä hakeutumaan pikaisesti lääkärin hoitoon ja ilmoittamaan terveydenhuollon ammattilaiselle, että hän käyttää hormonaalista yhdistelmäehkäisyä.

Syvän laskimotukoksen (DVT) oireita voivat olla:

- toisen jalan ja/tai jalkaterän turvotus tai laskimon myötäinen turvotus jalassa
- jalan kipu tai arkuus, joka saattaa tuntua vain seistessä tai kävellessä
- jalan lisääntynyt lämmöntunne, jalan ihon punoitus tai värinmuutos.

Keuhkoemolian (PE) oireita voivat olla:

- äkillinen, selittämätön hengästyminen tai nopea hengitys
- äkillinen yskiminen, johon voi liittyä veriyskä
- vihlova rintakipu

- vaikea pyöritys tai huimaus
- nopea tai epäsäännöllinen syke.

Jotkin näistä oireista (esim. hengästyminen ja yskiminen) ovat epäspesifisiä ja saatetaan tulkita virheellisesti tavallisemmiksi tai vähemmän vaikeiksi tapahtumiksi (esim. hengitystieinfektioiksi).

Muita verisuonitukoksen merkkejä voivat olla äkillinen kipu tai raajan turvotus ja lievä sinertyminen.

Jos tukos ilmenee silmässä, oireet voivat vaihdella kivuttomasta näön hämärtymisestä näön menetykseen. Joskus näön menetys voi tapahtua lähes välittömästi.

Valtimotromboembolian (ATE) riski

Epidemiologisissa tutkimuksissa on osoitettu, että hormonaalisten yhdistelmäehkäisyvalmisteiden käyttöön liittyy suurentunut valtimotromboembolian (sydäninfarktin) tai aivoverenkiertohäiriön (esim. ohimenevän aivoverenkiertohäiriön, aivohalvauksen) riski. Valtimotromboemboliset tapahtumat saattavat johtaa kuolemaan.

Valtimotromboembolian riskitekijät

Valtimotromboembolisten komplikaatioiden tai aivoverenkiertohäiriön riski hormonaalisen yhdistelmäehkäisyvalmisteen käyttäjillä on suurempi naisilla, joilla on muita riskitekijöitä (ks. taulukko). Mithraring on vasta-aiheinen, jos naisella on yksi vakava tai useita valtimotromboembolian riskitekijöitä, jotka aiheuttavat hänelle suuren valtimotromboembolian riskin (ks. kohta 4.3). Jos naisella on useampi kuin yksi riskitekijä, riskin lisäys saattaa olla suurempi kuin yksittäisten riskitekijöiden summa – tällöin on otettava huomioon naisen kokonaisriski. Jos hyöty-riskisuhdetta pidetään negatiivisena, hormonaalista yhdistelmäehkäisyvalmistetta ei saa määrätä naiselle (ks. kohta 4.3).

Taulukko: Valtimotromboembolian riskitekijät

Riskitekijä	Kommentti
Ikääntyminen	Etenkin yli 35 vuoden ikä
Tupakointi	Naisia on neuvottava olemaan tupakoimatta, jos he haluavat käyttää hormonaalista yhdistelmäehkäisyä. Yli 35-vuotiaita naisia, jotka tupakoivat, on vakavasti kehoitettava käyttämään jotakin muuta ehkäisymenetelmää.
Hypertensio	
Liikalihavuus (painoindeksi yli 30 kg/m ²)	Riski kasvaa huomattavasti painoindeksin lisääntyessä. Erityisen tärkeää naisilla, joilla on lisäriskitekijöitä.

Positiivinen sukuanamneesi (tämänhetkinen tai aikaisempi valtimotromboembolia sisaruksella tai vanhemmalla, etenkin suhteellisen nuorena, esim. ennen 50 vuoden ikää)	Jos epäillään perinnöllistä alttiutta, naiselle on annettava lähete erikoislääkärille neuvoja varten, ennen kuin tehdään päätös hormonaalisen yhdistelmäehkäisyn käytöstä.
Migreeni	Migreenin esiintymistiheyden tai vaikeusasteen lisääntyminen hormonaalisen yhdistelmäehkäisyn käytön aikana (mikä voi ennakoita aivoverisuonitapahtumaa) saattaa olla syy lopettaa tuotteen käyttö välittömästi.
Muut verisuoniston haittatapahtumiin liittyvät sairaudet	Diabetes mellitus, hyperhomokystinemia, sydämen läppävika ja eteisvärinä, dyslipoproteinemia ja systeeminen lupus erythematosus

Valtimotromboemboolian oireet

Naista on neuvottava oireiden ilmetessä hakeutumaan pikaisesti lääkärin hoitoon ja ilmoittamaan terveydenhuollon ammattilaiselle, että hän käyttää hormonaalista yhdistelmäehkäisyä.

Aivoverenkiertohäiriön oireita voivat olla:

- kasvojen, käsivarren tai jalan äkillinen puutuminen tai heikkous, etenkin vain toisella puolella vartaloa
- äkillinen kävelyvaikeus, huimaus, tasapainon tai koordinaation häiriöt
- äkillinen sekavuus, puhe- tai ymmärtämisvaikeus
- äkillinen näön heikentyminen toisessa tai kummassakin silmässä
- äkillinen, voimakas tai pitkäaikainen päänsärky, jonka syytä ei tiedetä
- tajunnanmenetys tai pyörtyminen, johon saattaa liittyä kouristuskohtaus.

Tilapäisten oireiden perusteella tapahtuma voi olla ohimenevä aivoverenkiertohäiriö (TIA).

Sydäninfarktin (MI) oireita voivat olla:

- kipu, epämukava tunne, paineen tunne, raskas olo, puristava tai ahdistava tunne rinnassa, käsivarressa tai rintalastan takana
- selkään, leukaan, kurkkuun, käsivarteen tai vatsaan säteilevä epämukavuus
- täysinäisyyden, ruoansulatushäiriön tai tukehtumisen tunne
- hikoilu, pahoinvointi, oksentelu tai huimaus
- erittäin voimakas heikkous, ahdistuneisuus tai hengästyneisyys
- nopea tai epäsäännöllinen syke.

- Jos laskimo- tai valtimotromboemboliaa epäillään tai se todetaan, hormonaalisen yhdistelmäehkäisyn käyttö on lopetettava. Riittävän ehkäisymenetelmän käyttö on aloitettava antikoagulanttihoiton (kumariinien) teratogeenisuuden vuoksi.

2. Kasvaimet

- Epidemiologisten tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että oraalisten ehkäisytablettien pitkäaikainen käyttö on kohdunkaulansyövän riskitekijä naisilla, joilla on ihmisen papilloomavirusinfektio (HPV). Ei kuitenkaan vielä ole täyttä varmuutta siitä, missä määrin erilaiset häiritsevät vaikutukset vaikuttavat tähän löydökseen (esim. erot sukupuolikumppaneiden määrässä tai mekaanisten ehkäisymenetelmien käytössä). Kohdunkaulan syövän riskistä Mithraring-renkaan käyttäjillä ei ole saatavilla epidemiologisia tietoja (ks. *Lääkärintarkastus/konsultaatio*).

- 54 epidemiologisen tutkimuksen meta-analyysi osoitti, että rintasyöpädiagnoosin suhteellinen riski oli hiukan suurempi (RR = 1,24) naisilla, jotka käyttävät parhaillaan yhdistelmäehkäisytablettia. Tämä suurempi riski häviää vähitellen kymmenen vuoden aikana yhdistelmäehkäisytabletin käytön loputtua. Koska rintasyöpä on harvinainen alle 40-vuotiailla naisilla, rintasyöpädiagnoosien suurempi määrä naisilla, jotka käyttävät tai ovat äskettäin käyttäneet yhdistelmäehkäisytablettia, on pieni verrattuna rintasyövän yleiseen riskiin. Yhdistelmäehkäisytabletteja käyttäneillä naisilla diagnosoidut rintasyöpätapaukset ovat usein kliinisesti varhaisemmassa vaiheessa kuin vastaavat diagnoosit naisilla, jotka eivät ole koskaan käyttäneet tällaista ehkäisykeinoa. Havaittu riskin suurenemisen malli voi johtua rintasyövän varhaisemmasta diagnoosista yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjillä, yhdistelmäehkäisytablettien biologisista vaikutuksista tai molemmista.

- Harvoissa tapauksissa yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjillä on raportoitu hyvänlaatuisia ja vielä harvemmin pahanlaatuisia maksakasvaimia. Yksittäistapauksissa nämä kasvaimet ovat aiheuttaneet hengenvaarallisia vatsaontelon sisäisiä verenvuotoja. Siksi maksakasvainta on harkittava erotusdiagnoosina, jos Mithraring-rengasta käyttävällä naisella ilmenee voimakasta ylävatsakipua, maksan suurenemista tai vatsaontelon sisäisen verenvuodon merkkejä.

3. Kohonneet ALAT-arvot

- Kliinissä tutkimuksissa potilaat saivat C-hepatiittiviruksen (HCV) hoitoon lääkkeitä, jotka sisälsivät ombitasviiria/paritapreviiria/ritonaviiria ja dasabuviiria ribaviriinin kanssa tai ilman. Yli viisi kertaa normaaliarvojen ylärajaa (ULN) suurempia transaminaasi-arvoja (ALAT) ilmeni huomattavasti useammin naisilla, jotka käyttivät etinyliestradiolia sisältävää hormonaalista yhdistelmäehkäisyvalmistetta (CHC) (ks. kohdat 4.3 ja 4.5).

4. Muut sairaudet

- Haimatulehduksen riski hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden käytön aikana saattaa olla tavallista suurempi naisilla, joilla on hypertriglyseridemia tai joilla sitä esiintyy suvussa.

- Vaikka verenpaineessa on ilmoitettu vähäistä kohoamista useilla naisilla, jotka käyttivät hormonaalisia ehkäisymenetelmiä, kliinisesti merkittävä verenpaineen kohoaminen on harvinaista. Yhteyttä hormonaalisen ehkäisymenetelmän käytön ja kliinisen hypertension välillä

ei ole osoitettu. Jos pitkäkestoinen kliinisesti merkittävä hypertensio kuitenkin kehittyy naiselle Mithraring-renkaan käytön aikana, lääkärin tulee kehottaa lopettamaan renkaan käyttö ja hoitaa hypertensiota. Mithraring-renkaan käytön jatkamista voi harkita, jos normaalit verenpainearvot saavutetaan verenpainelääkityksellä ja käytön jatkamista pidetään asianmukaisena.

- Seuraavien sairauksien on ilmoitettu esiintyvän tai pahenevan sekä raskauden että hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden käytön aikana, mutta niiden yhteydestä näiden valmisteiden käyttöön ei ole ehdotonta näyttöä: keltaisuus ja/tai pruritus, joka liittyy kolestaasiin, sappikivien muodostuminen, porfyria, systeeminen lupus erythematosus, hemolyyttis-ureeminen oireyhtymä, Sydenhamin korea, herpes gestationis, otoskleroosiin liittyvä kuulonalenema.

- Eksogeeniset estrogeenit saattavat indusoida tai pahentaa (perinnöllisen) angioedeeman oireita.

- Maksan toiminnan akuutit tai krooniset häiriöt saattavat edellyttää Mithraring-renkaan käytön lopettamista, kunnes maksan toimintaa kuvaavat arvot palautuvat normaalille tasolle. Raskauden tai aiemman sukupuolisteroidien käytön aikana ensimmäistä kertaa ilmenneen, kolestaasiin liittyvän keltaisuuden ja/tai prurituksen uusiutuminen edellyttää renkaan käytön lopettamista.

- Estrogeeneilla ja progestaaneilla saattaa olla vaikutusta perifeeriseen insuliiniresistenssiin ja glukoositoleranssiin, mutta ei ole näyttöä tarpeesta muuttaa lääkitystä diabetesta sairastavilla naisilla, jotka käyttävät hormonaalista ehkäisyä. Diabetesta sairastavia naisia on kuitenkin syytä tarkkailla huolellisesti Mithraring-renkaan käytön ja etenkin ensimmäisten käyttökuukausien aikana.

- Crohnin taudin ja haavaisten koliittien esiintymistä tai pahenemista on ilmoitettu hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden käytön aikana, mutta ehdotonta näyttöä näiden yhteydestä toisiinsa ei ole osoitettu.

- Maksaläiskiä voi toisinaan syntyä varsinkin naisille, joilla on aiemmin ollut chloasma gravidarum. Maksaläiskiin taipuvaisten naisten on vältettävä aurinkoa ja ultraviolettisäteilyaltistusta Mithraring-renkaan käytön aikana.

- Jos naisella on jokin seuraavista, hän ei ehkä kykene asettamaan Mithraring-rengasta paikalleen oikein tai rengas saattaa poistua paikaltaan: kohdunkaulan prolapsi, kystoseele ja/tai rektoseele, vaikea tai krooninen ummetus.

Hyvin harvoin on ilmoitettu, että Mithraring on asetettu vahingossa virtsaputkeen ja on saattanut päätyä rakkoon. Siksi väärän sijainnin mahdollisuus on otettava huomioon erotusdiagnoosissa, jos virtsarakkotulehduksen oireita ilmenee.

- Mithraring-renkaan käytön aikana naisilla saattaa joskus ilmetä emätintulehdus. Ei ole viitteitä siitä, että emätintulehduksen hoito vaikuttaisi Mithraring-renkaan tehokkuuteen tai että Mithraring-renkaan käyttö vaikuttaisi emätintulehduksen hoitoon (ks. kohta 4.5).
- Hyvin harvoin on ilmoitettu, että rengas kiinnittyi emätinkudokseen ja sen poistoon tarvittiin terveydenhuollon ammattilaista. Joissakin tapauksissa kudosta oli kasvanut renkaan päälle, jolloin rengas poistettiin leikkaamalla itse rengas eikä sitä peittävää emätinkudosta.
- Alakuloisuus ja masennus ovat hormonaalisen ehkäisymenetelmän tunnettuja haittavaikutuksia (ks. kohta 4.8). Masennus voi olla vakavaa, ja se on tunnettu itsemurhakäyttäytymisen ja itsemurhan riskitekijä. Naisia on neuvottava ottamaan yhteys lääkäriin, jos heillä ilmenee mielialan muutoksia tai masennusoireita, myös pian hoidon aloittamisen jälkeen.

LÄÄKÄRINTARKASTUS/KONSULTAATIO

Ennen Mithraring-renkaan asettamista emättimeen tai uudelleenasettamista on selvitettävä kattava sairaushistoria (mukaan lukien sukuanamneesi) ja suljettava pois raskauden mahdollisuus. Verenpaine on mittava ja lääkärintarkastus suoritettava vasta-aiheiden (ks. kohta 4.3) ja varoitusten (ks. kohta 4.4) pohjalta. On tärkeää kiinnittää naisen huomio laskimo- ja valtimotromboosia koskeviin tietoihin, mukaan lukien Mithraring-renkaaseen liittyvät riskit verrattuina muihin hormonaalisiin yhdistelmäehkäisymenetelmiin, laskimo- ja valtimotromboemolian oireet, tunnetut riskitekijät sekä toimintaohjeet, jos epäillään tromboosia. Naista on myös neuvottava lukemaan pakkausseloste huolellisesti ja noudattamaan siinä olevia ohjeita. Tarkastuskäyntien tiheyden ja luonteen on perustuttava vakiintuneisiin hoitosuosituksiin ja niitä on muokattava yksittäisen naisen kliinisten tarpeiden mukaan.

Naisille on kerrottava, että hormonaaliset ehkäisymenetelmät eivät suojaa HIV-infektioilta (AIDS) ja muilta sukupuolitaudeilta.

TEHON HEIKKENEMINEN

Mithraring-renkaan tehokkuus saattaa heikentyä, jos sitä käytetään ohjeiden vastaisesti (ks. kohta 4.2) tai jos nainen käyttää samanaikaisesti lääkkeitä, jotka vähentävät plasman etinyyliestradioli- ja/tai etonogestreelipitoisuuksia (ks. kohta 4.5).

KIERRON HALLINNAN HEIKKENEMINEN

Epäsäännöllistä vuotoa (tiputtelu- tai läpäisyvuotoa) saattaa ilmetä Mithraring-renkaan käytön aikana. Jos aiempien säännöllisten kiertojen jälkeen esiintyy epäsäännöllistä vuotoa Mithraring-renkaan suositellun hoito-ohjelman aikana, on otettava huomioon muita kuin hormonihoitoon liittyviä syitä. Maligniteetin ja raskauden poissulkemiseksi on ryhdyttävä riittäviin diagnostisiin toimiin. Näihin voi sisältyä kaavinta.

Kaikilla naisilla ei ehkä esiinny tyhjennysvuotoa renkaattoman jakson aikana, mutta on epätodennäköistä, että hän olisi raskaana, jos hän on käyttänyt Mithraring-rengasta kohdan 4.2 ohjeiden mukaisesti. Jos Mithraring-rengasta ei kuitenkaan ole käytetty näiden ohjeiden

mukaisesti ennen tyhjennysvuodon ensimmäistä poisjääntiä, tai jos kaksi tyhjennysvuotoa jää tulematta, raskauden mahdollisuus on suljettava pois ennen Mithraring-renkaan käytön jatkamista.

MIESTEN ALTISTUMINEN ETINYYLIESTRADIOLILLE JA ETONOGESTREELILLE

Miespuolisten sukupuolikumppaneiden altistumista etinyyliestradiolille ja etonogestrelille peniksen kautta imeytymällä ei ole tutkittu altistumisen määrän ja mahdollisten farmakologisten vaikutusten osalta.

RENKAAN RIKKOUTUMINEN

Hyvin harvoissa tapauksissa Mithraring-renkaan on ilmoitettu auenneen liitoskohdasta käytön aikana (ks. kohta 4.5). Renkaan rikkoutumiseen liittyviä emättimen vaurioita on raportoitu. Naista neuvotaan poistamaan rikkoutunut rengas ja asettamaan uusi rengas sen tilalle mahdollisimman nopeasti. Lisäksi seuraavien 7 päivän aikana yhdynnässä on käytettävä mekaanista ehkäisymenetelmää, kuten miehen kondomia. Raskauden mahdollisuus on otettava huomioon ja naisen tulee ottaa yhteys lääkäriin.

ULOSTYÖNTYMINEN

Mithraring-renkaan on ilmoitettu työntyneen ulos, esimerkiksi kun sitä ei oltu asetettu kunnolla paikalleen, tamponia poistettaessa, yhdynnän aikana tai vaikean tai kroonisen ummetuksen aikana. Pitkäaikainen ulostyöntyminen saattaa vaarantaa renkaan ehkäisyvaikutuksen ja/tai aiheuttaa läpäisyvuotoa. Tehokkuuden varmistamiseksi naista on siksi neuvottava tarkistamaan säännöllisesti Mithraring-renkaan oikea sijainti (esimerkiksi yhdyntää ennen ja sen jälkeen).

Jos Mithraring-rengas poistuu vahingossa ja on emättimen ulkopuolella **alle 3 tuntia**, ehkäisyteho ei ole heikentynyt. Rengas on huuhdeltava viileällä tai kädenlämpoisellä (ei kuumalla) vedellä, minkä jälkeen naisen on asetettava se takaisin paikalleen mahdollisimman pian mutta vähintään 3 tunnin kuluessa.

Jos Mithraring on ollut tai sen epäillään olleen emättimen ulkopuolella **yli 3 tuntia**, ehkäisyteho on saattanut heikentyä. Siinä tapauksessa on noudatettava kohdassa 4.2 *Jos rengas on tilapäisesti emättimen ulkopuolella* annettuja ohjeita soveltuvin osin.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

YHTEISVAIKUTUKSET MUIDEN LÄÄKEVALMISTEIDEN KANSSA

Huomaa: Mahdolliset yhteisvaikutukset on tarkistettava samanaikaisten lääkkeiden valmisteyhteenvedoista.

Muiden lääkevalmisteiden vaikutukset Mithraringiin

Yhteisvaikutuksia voi ilmetä sellaisten lääkkeiden tai kasvirohdosvalmisteiden kanssa, jotka indusoivat mikrosomaalisia entsyymejä, mikä voi lisätä sukupuolihormonien poistumista elimistöstä ja aiheuttaa läpäisyvuotoa ja/tai vaarantaa ehkäisyvaikutuksen.

Hallinta

Entsyymi-induktiota voidaan havaita jo muutaman hoitopäivän jälkeen, ja se saavuttaa tavallisesti huippunsa muutaman viikon kuluessa. Lääkehoidon loppumisen jälkeen entsyymi-induktio voi kestää noin 4 viikon ajan.

Lyhytaikaishoito

Kun nainen käyttää entsyymejä indusoivia lääkkeitä tai kasvirohdosvalmisteita, hänen on tilapäisesti käytettävä jotakin mekaanista tai muuta ehkäisymenetelmää Mithraring-renkaan käytön lisäksi.

Huomaa: Mithraring-rengasta ei saa käyttää pessaarin, kohdunkaulakupin tai naisen kondomin kanssa. Mekaanista ehkäisymenetelmää on käytettävä toisen lääkkeen koko käyttöajan ajan ja 28 päivää sen loppumisen jälkeen. Jos toisen lääkkeen samanaikainen käyttö kestää renkaan 3 viikon sykliä pidempään, seuraava rengas on otettava käyttöön välittömästi ilman tavallista renkaatonta jaksoa.

Pitkäaikaishoito

Jos nainen saa pitkäaikaishoitona maksaentsyymejä indusoivia vaikuttavia aineita, hänelle suositellaan muun kuin hormonaalisen ehkäisymenetelmän käyttöä.

Kirjallisuudessa on raportoitu seuraavia yhteisvaikutuksia.

Aineet, jotka lisäävät hormonaalisten yhdistelmäehkäisyvalmisteiden poistumista elimistöstä

Yhteisvaikutuksia voi ilmetä sellaisten lääke- tai kasvirohdosvalmisteiden yhteydessä, jotka indusoivat mikrosomaalisia entsyymejä, etenkin sytokromi P450 -entsyymejä (CYP). Tämä voi lisätä hormonien poistumista elimistöstä, mikä tämä puolestaan vähentää sukupuolihormonien plasmapitoisuuksia ja saattaa heikentää hormonaalisten yhdistelmäehkäisymenetelmien, kuten Mithraring-renkaan, tehokkuutta. Näitä tuotteita ovat fenytoiini, fenobarbitaali, primidoni, bosentaani, karbamatsepiini, rifampisiini ja mahdollisesti myös okskarbatsepiini, topiramaatti, felbamaatti, griseofulviini, jotkin HIV-proteaaasin estäjät (esim. ritonaviiri) ja ei-nukleosidiset käänteiskopioijaentsyymien estäjät (esim. efavirensi) sekä mäkikuismaa sisältävät valmisteet.

Aineet, joilla on vaihtelevia vaikutuksia hormonaalisten yhdistelmäehkäisyvalmisteiden poistumiseen elimistöstä

Samanaikaisesti hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden kanssa käytettyinä monet HIV-proteaaasin estäjien (esim. nefinaviirin) ja ei-nukleosidisten käänteiskopioijaentsyymien estäjien (esim. nevirapiinin) yhdistelmät ja/tai niiden yhdistelmät C-hepatiittiviruksen (HCV) hoitoon käytettävien lääkevalmisteiden (esim. bosepreviirin, telapreviirin) kanssa saattavat lisätä tai vähentää progestageenin, mukaan lukien etonogestreeli, tai estrogeenin plasmapitoisuuksia. Näiden muutosten kokonaisvaikutus saattaa olla joissakin tapauksissa kliinisesti merkittävä.

Aineet, jotka vähentävät hormonaalisten yhdistelmäehkäisyvalmisteiden poistumista elimistöstä
Valmisteiden ja entsyymi-inhibiittoreiden välisten mahdollisten yhteisvaikutusten kliinistä merkitystä ei tunneta. Samanaikainen käyttö voimakkaiden CYP3A4-inhibiittoreiden (esim. ketokonatsolin, itrakonatsolin, klaritromysiinin) tai kohtalaisten CYP3A4-inhibiittoreiden (esim. flukonatsolin, diltiatseemin, erytromysiinin) kanssa saattaa lisätä seerumin estrogeeni- tai progestogeenipitoisuuksia, mukaan lukien etonogestreelin.

Renkaan rikkoutumista on raportoitu käytettäessä samanaikaisesti emättimeen annosteltavia valmisteita, kuten sienilääkkeitä, antibiootteja ja liukastusaineita (ks. kohta 4.4, *Renkaan rikkoutuminen*). Farmakokineettisten tietojen perusteella emättimen kautta annettavat sienilääkkeet ja siittiöitä tuhoavat valmisteet eivät todennäköisesti vaikuta Mithraring-renkaan ehkäisytehoon ja turvallisuuteen.

Hormonaaliset ehkäisyvalmisteet saattavat häiritä muiden lääkkeiden metaboliaa. Plasma- ja kudospitoisuudet voivat joko lisääntyä (esim. siklosporiini) tai vähentyä (esim. lamotrigiini).

Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

Samanaikainen käyttö ombitasviiria/paritapreviiria/ritonaviiria ja dasabuviiria (ribaviriinin kanssa tai ilman) sisältävien lääkevalmisteiden kanssa saattaa lisätä ALAT-arvon kohoamisriskiä (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Siksi Mithraring-renkaan käyttäjien on vaihdettava toiseen ehkäisymenetelmään (esim. pelkkää progestageenia sisältävään ehkäisyyn tai ei-hormonaalisiin menetelmiin) ennen tällaisten yhdistelmälääkevalmisteiden käytön aloittamista. Mithraring-renkaan käyttö voidaan aloittaa uudelleen kahden viikon kuluttua yhdistelmävalmisteen käytön lopettamisesta.

LABORATORIOKOKKEET

Steroidiehkäisyvalmisteiden käyttö saattaa vaikuttaa tiettyjen laboratorioskokeiden tuloksiin, kuten maksan, kilpirauhasen, lisämunuaisen ja munuaisten toimintakokeiden biokemiallisiin parametreihin, kantajaproteiinien (esim. kortikosteroideja sitovan globuliinin ja sukupuolihormoneja sitovan globuliinin) plasmapitoisuuksiin, lipidi-/lipoproteiinifraktioihin, hiilihydraattiaineenvaihdunnan parametreihin sekä koagulaatio- ja fibrinolyysiparametreihin. Arvojen muutokset ovat yleensä normaalialueella.

YHTEISVAIKUTUKSET TAMPONIEN KANSSA

Farmakokineettisten tietojen mukaan tamponien käytöllä ei ole vaikutusta Mithraring-renkaasta vapautuneiden hormonien systeemiseen imeytymiseen. Harvoissa tapauksissa Mithraring-rengas saattaa työntyä ulos tamponia poistettaessa (katso ohje *Jos rengas on tilapäisesti emättimen ulkopuolella*).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Hedelmällisyys

Mithraring on tarkoitettu raskauden ehkäisemiseen. Jos nainen haluaa lopettaa Mithraring-renkaan käytön siksi, että haluaa tulla raskaaksi, häntä on neuvottava odottamaan ensimmäisiä luonnollisia kuukautisia ennen kuin yrittää tulla raskaaksi, koska se auttaa häntä laskemaan lapsen odotetun syntymisajankohdan.

Raskaus

Mithraring-rengasta ei ole tarkoitettu käytettäväksi raskauden aikana. Jos raskaus havaitaan Mithraring-renkaan käytön aikana, rengas tulee poistaa. Laajoissa epidemiologisissa tutkimuksissa ei ole havaittu, että lapsen synnynäisten epämuodostumien riski olisi suurempi naisilla, jotka käyttävät yhdistelmäehkäisytabletteja ennen raskautta, eikä teratogeenisten vaikutusten riski olisi suurempi, jos nainen käyttää yhdistelmäehkäisytabletteja tahattomasti raskauden varhaisessa vaiheessa.

Pienelle osallistujamäärälle tehty kliininen tutkimus osoitti, että emättimensisäisestä käytöstä huolimatta steroidiehkäisyvalmisteiden kohdunsisäiset pitoisuudet olivat Mithraring-rengasta käyttävillä naisilla vastaavat kuin yhdistelmäehkäisytabletteja käyttävillä naisilla (ks. kohta 5.2). Mithraring-renkaalle altistuneiden, raskaana olevien naisten raskauden tuloksesta ei ole raportoitu kliinistä tietoa.

Mithraring-renkaan uudelleenkäyttöä aloitettaessa on otettava huomioon laskimotromboemolian lisääntynyt riski synnytyksen jälkeisenä aikana (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Imetys

Estrogeenit voivat vaikuttaa imetykseen, sillä ne voivat vähentää rintamaidon määrää ja muuttaa sen koostumusta. Siksi Mithraring-renkaan käyttöä ei yleensä pidä suositella, ennen kuin lapsi on vieroitettu kokonaan rintamaidosta. Pieniä määriä ehkäisyvalmisteiden steroideja ja/tai niiden metaboliitteja voi erittyä rintamaidon mukana, mutta tämän haitallisuudesta lapsen terveydelle ei ole näyttöä.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Mithraring-renkaalla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Mithraring-renkaan kliinisissä tutkimuksissa useimmin ilmoitetut haittavaikutukset olivat päänsärky, emätintulehdukset ja emätinerite, joita kutakin ilmoitti 5–6 % naisista.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Hormonaalisia yhdistelmäehkäisyvalmisteita käyttävillä naisilla on havaittu valtimon ja laskimon tromboottisten ja tromboemolisten tapahtumien lisääntynyt riski. Näihin tapahtumiin kuuluvat sydäninfarkti, aivohalvaukset, ohimenevät aivoverenkiertohäiriöt, laskimotromboosi ja keuhkoembolia, joita kuvataan tarkemmin kohdassa 4.4.

Hormonaalisia yhdistelmäehkäisyvalmisteita käyttävillä naisilla on ilmoitettu myös muita haittavaikutuksia, ja niitä kuvataan tarkemmin kohdassa 4.4.

Mithraring-renkaaseen liittyvissä kliinisissä tutkimuksissa, havainnoivissa tutkimuksissa tai markkinoille tulon jälkeen ilmoitetut haittavaikutukset esitetään seuraavassa taulukossa. Taulukossa on mainittu kutakin haittatapahtumaa parhaiten kuvaava MedDRA-termi.

Haittavaikutukset on luokiteltu elinjärjestelmän ja esiintymistiheyden mukaan: yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Elinjärjestelmä	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Tuntematon ¹
Infektiot	Emättimen infektio	Kohdunkaulan tulehdus, kystiitti, virtsatietulehdus		
Immuunijärjestelmä				Yliherkkyyssreaktiot, mukaan lukien angioedeema ja anafylaksia
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		Lisääntynyt ruokahalu		
Psykkiset häiriöt	Masennus, seksuaalinen haluttomuus	Affektilabiliteetti, mielialan muutokset, mielialan vaihtelut		
Hermosto	Päänsärky, migreeni	Huimaus, hypestesia		
Silmät		Näköhäiriöt		
Verisuonisto		Kuumat aallot	Laskimotromboembolia (VTE) Valtimotromboembolia (ATE)	
Ruoansulatuselimistö	Vatsakipu, pahoinvointi	Vatsan pingottuminen, ripuli, oksentelu, ummetus		
Iho ja ihonalainen kudokset	Akne	Alopesia, ekseema, pruritus, ihottuma		Maksäläiskät Nokkosihottuma
Luusto, lihakset ja sidekudos		Selkäkipu, lihasspasmit, raajassa kipu		

Munuaiset ja virtsatiet		Dysuria, virtsaamispakko, tihevirtsaisuus		
Sukupuolielimet rinnat	ja Rintojen arkuus, sukupuolielinten kutina naisilla, kuukautiskivut, lantiokipu, emätinerite	Kuukautisten poisjääminen, epämukava tunne rinnoissa, rintojen koon suureneminen, rinnan kudossa, kohdunkaulan polyyyppi, yhdynnän aikainen verenvuoto, yhdyntäkipu, kohdunsuun ektopia, fibrokystinen rintarauhasen sairaus, runsaat kuukautiset, epäsäännöllinen tai jatkuva kohtuverenvuoto, lantion epämukavuus, kuukautisia edeltävä oireyhtymä, kohdun spasmi, kirvelevä tunne emättimessä, haju emättimessä, kipu emättimessä, hävyn ja emättimen epämukavuus, hävyn ja emättimen kuivuus	Galaktorrea	Peniksen häiriöt
Yleisoireet antopaikassa todettavat haitat	ja	Väsytys, ärtyneisyys, huonovointisuus, turvotus, vierasesinetuntemus		Emätinkudoksen kasvaminen renkaan päälle
Tutkimukset	Painomousu	Kohonnut verenpaine		
Vammat myrkytykset	ja Emätinrenkaan aiheuttama epämukavuus, emätinrenkaan	Emätinrenkaan aiheuttama komplikaatio		Renkaan rikkoutumisee n liittyvä emättimen vaurio

	ekspulsio			
--	-----------	--	--	--

¹⁾ Haittatapahtumat on listattu spontaanien ilmoitusten mukaan.

Hormonaalisten yhdistelmäehkäisyvalmisteiden käytön yhteydessä on ilmoitettu hormoniriippuvaisista kasvaimista (esim. maksakasvaimet, rintasyöpä). Katso lisätietoja kohdasta 4.4.

Hyvin harvinaisissa tapauksissa Mithraringin on raportoitu auenneen liitoskohdasta käytön aikana (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Yhteisvaikutukset

Muiden lääkkeiden (entsyymien indusoijien) ja hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden väliset yhteisvaikutukset saattavat aiheuttaa läpäisyvuotoa ja/tai vaarantaa ehkäisyvaikutuksen (ks. kohta 4.5).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodyna miikka

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

Vaikutusmekanismi

Mithraring sisältää etonogestreeliä ja etinyliestradiolia. Etonogestreeli on 19-nortestosteronista johdettu progestageeni, jolla on suuri affiniteetti kohde-elinten progesteronireseptoreihin. Etinyliestradioli on ehkäisyvalmisteissa yleisesti käytetty estrogeeni. Etonogestreeliä/etinyliestradiolia sisältävän renkaan ehkäisyteho perustuu eri mekanismeihin, joista tärkein on ovulaation estyminen.

Kliininen teho ja turvallisuus

Valmisteella tehtiin maailmanlaajuisia (USA, EU ja Brasilia) kliinisiä tutkimuksia 18–40-vuotiaille naisille. Sen ehkäisyteho osoittautui vähintään yhtä hyväksi kuin suun kautta otettavien yhdistelmäehkäisyvalmisteiden teho. Seuraavassa taulukossa esitetään etonogestreeliä/etinyliestradiolia sisältävällä renkaalla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa todetut Pearl-indeksit (raskauksien määrä 100 naisvuotta kohden).

Analyysimenetelmä	Pearl-indeksi	95 %:n luottamusväli	Kiertojen lukumäärä
ITT (käyttäjämenetelmävirheet)	0,96	0,64–1,39	37 977
PP (menetelmävirhe)	0,64	0,35–1,07	28 723

Suurempiannoksisia yhdistelmäpillereitä (0,05 mg etinyliestradiolia) käytettäessä endometrium- ja munasarjasyövän riski vähenee. Tarvitaan vielä lisänäyttöä siitä, koskeeko sama pienempiannoksisia ehkäisyvalmisteita, kuten etonogestreeliä/etinyliestradiolia sisältävää rengasta.

VUOTOPROFIILI

Laajassa vertailututkimuksissa verrattiin 150 µg levonorgestreeliä ja 30 µg etinyliestradiolia sisältävien yhdistelmäehkäisytablettien (n = 512 vs. n = 518) käyttöön liittyvän emätinvuodon esiintyvyyttä 13 kierron ajan. Tulokset osoittivat vain vähän läpäisy- tai tiputteluvuotoa etonogestreeliä/etinyliestradiolia sisältävällä renkaalla (2,0–6,4 %). Lisäksi suurimmalla osalla naisista (58,8–72,8 %) emätinvuodot rajoittuivat pelkästään renkaattomalle jaksolle.

VAIKUTUS LUUNTIHEYTEEN

Etonogestreeliä/etinyliestradiolia sisältävän renkaan (n = 76) vaikutusta naisten luuntiheyteen verrattiin ei-hormonaaliseen kierukkaan (n = 31) kahden vuoden tutkimuksessa. Tutkimuksessa ei havaittu haitallisia vaikutuksia luumassaan.

Pediatriset potilaat

Etonogestreeliä/etinyliestradiolia sisältävän renkaan turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiailla nuorilla ei ole tutkittu.

5.2 Farmakokinetiikka

Etonogestreeli

Imeytyminen

Etonogestreeliä/etinyliestradiolia sisältävästä renkaasta vapautuva etonogestreeli imeytyy nopeasti emättimen limakalvoon. Etonogestreelin huippupitoisuus seerumissa on noin 1 700 pg/ml, joka saavutetaan noin viikon kuluttua renkaan asettamisesta. Seerumpitoisuuksissa esiintyy pieniä vaihteluita ja pitoisuudet laskevat hitaasti. Yhden viikon kuluttua pitoisuus on noin 1 600 pg/ml, kahden viikon kuluttua noin 1 500 pg/ml ja kolmen viikon kuluttua noin 1 400 pg/ml. Absoluuttinen biologinen hyötyosuus on noin 100 %, mikä on suurempi kuin suun kautta otettavien valmisteiden jälkeen. Kohdunkaulan ja kohdunsisäiset etonogestreelipitoisuudet mitattiin pieneltä määrältä naisia, jotka käyttivät etonogestreeliä/etinyliestradiolia sisältävää rengasta a tai 0,150 mg desogestreelia ja 0,020 mg etinyliestradiolia sisältävää ehkäisytablettia. Havaitut pitoisuudet olivat toisiinsa verrannollisia.

Jakautuminen

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

Biotransformaatio

Etonogestreeli metaboloituu tunnettujen steroidimetaboliareittien kautta. Näennäinen seerumin puhdistuma on noin 3,5 l/h. Suoraa yhteisvaikutusta samanaikaisesti annetun etinyliestradiolin kanssa ei ole havaittu.

Eliminaatio

Etonogestreelin pitoisuus seerumissa vähenee kaksivaiheisesti. Loppuvaiheen eliminaation puoliintumisaika on noin 29 tuntia. Etonogestreeli ja sen metaboliitit erittyvät virtsaan ja sappeen suhteessa 1,7:1. Metaboliittien erittymisen puoliintumisaika on noin 6 vuorokautta.

Etinyliestradioli

Imeytyminen

Mithraring-renkaasta vapautuva etinyliestradioli imeytyy nopeasti emättimen limakalvoon. Etinyliestradiolin huippupitoisuus seerumissa on noin 35 pg/ml, joka saavutetaan kolmen päivän kuluttua renkaan asettamisesta paikalleen. Pitoisuus vähenee tasolle 19 pg/ml viikon kuluttua, tasolle 18 pg/ml kahden viikon kuluttua ja tasolle 18 pg/ml kolmen viikon kuluttua. Kuukausittainen systeeminen etinyliestradiolialtistus ($AUC_{0-\infty}$) etonogestreeliä/etinyliestradiolia sisältävää rengasta käytettäessä on 10,9 ng.h/ml. Absoluuttinen biologinen hyötyosuus on noin 56 %, mikä on verrannollinen suun kautta otettavaan etinyliestradioliin. Kohdunkaulan ja kohdunsisäiset etinyliestradiolipitoisuudet mitattiin pieneltä määrältä naisia, jotka käyttivät Mithraring-rengasta tai 0,150 mg desogestreelia ja 0,020

mg etinyyliestradiolia sisältävää ehkäisytablettiä. Havaitut pitoisuudet olivat toisiinsa verrannollisia.

Jakautuminen

Etinyyliestradioli sitoutuu laajalti mutta epäspesifisesti seerumin albumiiniin. Määritetty näennäinen jakautumistilavuus oli 15 l/kg.

Biotransformaatio

Etinyyliestradioli metaboloituu pääasiassa aromaattisella hydroksylaatiolla, mutta aineenvaihduntatuotteina syntyy monia eri hydroksyloituja ja metyloituja metaboliitteja. Nämä ilmenevät joko vapaina tai konjugoituneina sulfaattien ja glukuronidien muodossa. Näennäinen puhdistuma on noin 35 l/h.

Eliminaatio

Etinyyliestradiolin pitoisuus seerumissa vähenee kaksivaiheisesti. Loppuvaiheen eliminaatiolle ovat tyypillisiä suuret yksilöiden väliset puoliintumisaikojen vaihtelut, ja mediaani puoliintumisaika on noin 34 tuntia. Muuttumaton etinyyliestradioli ei poistu elimistöstä, ja etinyyliestradiolin metaboliitit erittyvät virtsaan ja sappeen suhteessa 1,3:1. Metaboliittien erittymisen puoliintumisaika on noin 1,5 vuorokautta.

Erityisryhmät

Pediatriset potilaat

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

Munuaisten vajaatoiminnan vaikutus

Munuaistaudin vaikutusta etonogestreeliä/etinyyliestradiolia sisältävän renkaan farmakokinetiikkaan ei ole tutkittu.

Maksan vajaatoiminnan vaikutus

Maksataudin vaikutusta etonogestreeliä/etinyyliestradiolia sisältävän renkaan farmakokinetiikkaan ei ole tutkittu. Steroidihormonit voivat kuitenkin metaboloitua heikosti naisilla, joilla on maksan vajaatoimintaa.

Etniset ryhmät

Ei ole tehty virallisia tutkimuksia, joissa arvioidaan valmisteen farmakokinetiikkaa etnisissä ryhmissä.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Etinyliestradiolia ja etonogestreelia koskevat ei-kliiniset tiedot eivät osoita erityistä, aiemmin tuntematonta vaaraa ihmisille farmakologista turvallisuutta, toistuvien annosten toksisuutta, genotoksisuutta, karsinogeenisuutta ja lisääntymistoksisuutta koskevien perinteisten tutkimusten perusteella.

Ympäristöön kohdistuvien riskien arviointi

Tutkimukset ympäristöön kohdistuvien riskien arvioinnista ovat osoittaneet, että 17 α -etinyliestradioli ja etonogestreeli saattavat aiheuttaa riskin pintavesien eliöille (ks. kohta 6.6).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Etyleenivinyyliasetakopolymeeri, 28 % vinyyliasetakia

Etyleenivinyyliasetakopolymeeri, 9 % vinyyliasetakia

Magnesiumstearaatti

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

36 kuukautta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Pussi, jossa on yksi Mithraring-rengas. Pussi on valmistettu alumiinifoliosta, jonka sisäkerros on pientiheyspolyeteeniä ja ulkokerros polyeteenitereftalaattia (PET). Pussi voi olla uudelleensuljettava joissakin maissa. Pussi on pakattu painettuun pahvikoteloon yhdessä pakkausselosteen kanssa. Kussakin kotelossa on 1, 3 tai 6 rengasta.

Kaikkia pakkauskokoja ei ole välttämättä myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ks. kohta 4.2.

Mithraring-rengas on asetettava paikalleen ennen viimeistä käyttöpäivämäärää. Poistamisen jälkeen Mithraring-rengas on asetettava takaisin pussiin ja hävitettävä normaalin talousjätteen mukana siten, että vältetään tahatonta kontaktia muihin. Tämä lääkevalmiste saattaa olla vaarallinen ympäristölle (ks. kohta 5.3). Mithraring-rengasta ei saa huuhtoa alas WC-pöntöstä. Käyttämättömät (vanhentuneet) renkaat on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

37026

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 05.12.2019
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

30.07.2020

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Mithraring 0,120 mg/0,015 mg per 24 timmar, vaginalinlägg

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Mithraring innehåller 11,7 mg etonogestrel och 2,7 mg etinylestradiol. Ringen frisätter i genomsnitt 0,120 mg etonogestrel och 0,015 mg etinylestradiol per dygn, under en period på 3 veckor.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Vaginalinlägg.

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

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Antikonception.

Mithraring är avsedd för kvinnor i fertil ålder. Säkerhet och effekt för kvinnor i åldern 18 till 40 år har fastställts.

Vid beslut att förskriva Mithraring ska den enskilda kvinnans aktuella riskfaktorer beaktas, i synnerhet de för venös tromboembolism (VTE), och risken för VTE med Mithraring jämfört med andra kombinerade hormonella preventivmedel (CHC) (se avsnitt 4.3 och 4.4).

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

För att uppnå en effektiv antikonception måste Mithraring användas enligt anvisningarna (se ”Hur Mithraring används” och ”Hur man börjar med Mithraring”).

Pediatrisk population

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

Administreringsätt

HUR MITHRARING ANVÄNDS

Kvinnan kan själv sätta in Mithraring i slidan. Läkaren ska informera kvinnan om hur Mithraring ska sättas in och tas ut. Vid insättning ska kvinnan välja en ställning som är den mest bekväma

för henne, t.ex. stående med ena benet uppdraget, sittande på huk eller liggande. Mithraring ska pressas ihop och föras in i slidan tills det känns bekvämt. Den exakta positionen för Mithraring i slidan är inte avgörande för ringens antikonceptionseffekt (se figur 1–4).

När Mithraring har satts in (se *"Hur man börjar med Mithraring"*) ska den sitta kvar i slidan kontinuerligt i 3 veckor. Informera kvinnan att hon regelbundet kontrollera att Mithraring sitter kvar i slidan (till exempel före och efter samlag). Om Mithraring råkar stötas ut ska kvinnan följa anvisningarna i avsnitt 4.2, *"Vad som ska göras om ringen tillfälligt var utanför slidan"* (för mer information, se även avsnitt 4.4, *"Utstötning"*). Mithraring måste tas ut efter 3 veckors användning på samma veckodag som då ringen sattes in. Efter ett ringfritt intervall på en vecka sätts en ny ring in (t.ex. när Mithraring sätts in på en onsdag runt kl. 22.00 ska ringen tas ut på onsdagen 3 veckor senare runt kl. 22.00. Följande onsdag ska en ny ring sättas in). Mithraring kan avlägsnas genom att man tar tag med pekfingret om ringen eller genom att man griper tag i ringen med pekfingret och långfingret och drar ut den (figur 5). Den använda ringen ska placeras i dospåsen (förvaras utom räckhåll för barn och husdjur) och kasseras enligt anvisningarna i avsnitt 6.6. Bortfallsblödningen brukar börja 2–3 dagar efter uttagningen av Mithraring och har eventuellt inte upphört helt innan det är dags att sätta in nästa ring.

Användning tillsammans med andra vaginala barriärmetoder

Mithraring kan påverka korrekt placering och position för vissa vaginala barriärmetoder, såsom pessar, cervixpessar eller femidom. Dessa preventivmedel ska inte användas som komplement till Mithraring.

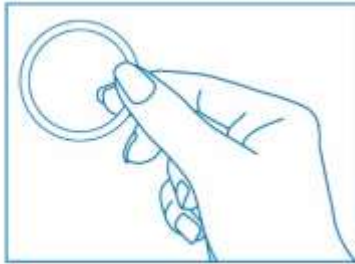


Bild 1

Ta ut Mithraring ur dospåsen

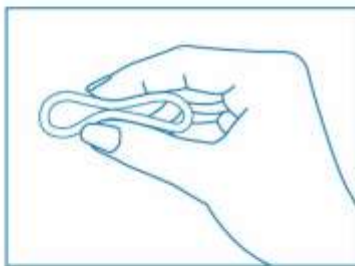


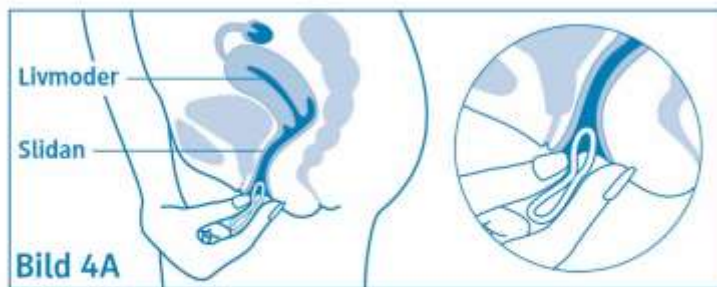
Bild 2

Pressa ihop ringen



Bild 3

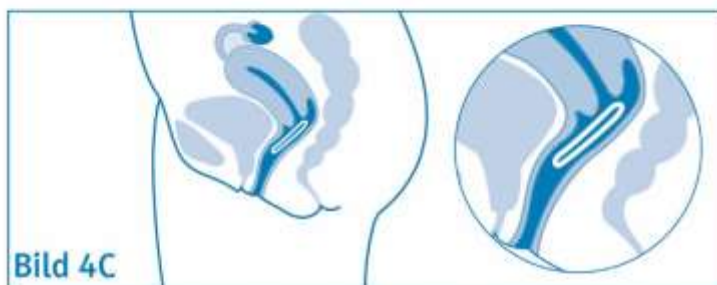
Välj en bekväm ställning för att sätta in ringen



Sätt in ringen i slidan med en hand (**Bild 4A**), vid behov kan man sära på blygdläpparna med den andra handen.



Tryck upp ringen i slidan tills det känns bekvämt (**Bild 4B**).



Låt ringen sitta på plats i 3 veckor (**Bild 4C**).



Bild 5
Mithring kan tas ut genom att man krokar fast pekfingeret i nederkanten på ringen eller genom att fatta tag i kanten med pek- och långfingeret och dra ut den.

HUR MAN BÖRJAR MED MITHRARING

Ingen användning av hormonella preventivmedel under den föregående cykeln

Mithring måste sättas in på den första dagen i kvinnans naturliga menscykel (dvs. den första dagen av menstruationsblödningen). Det är tillåtet att börja på dag 2–5, men under den första cykeln rekommenderas en barriärmetod som komplement under de första 7 dagarnas användning av Mithring.

Byte från ett kombinerat hormonellt preventivmedel

Kvinnan ska sätta in Mithraring senast dagen efter den vanliga tablettfria eller plåsterfria perioden eller perioden med placebotabletter för sitt föregående kombinerade hormonella preventivmedel.

Om kvinnan har använt sin tidigare metod utan avbrott och korrekt och om det är rimligt säkert att hon inte är gravid kan hon också byta från sitt tidigare kombinerade hormonella preventivmedel vilken dag som helst i cykeln.

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

Byte från en metod med endast progestagen (minipiller, p-implantat eller p-injektion), eller från ett progestagenfrisättande intrauterint system [IUS]

Kvinnan kan byta från minipiller vilken dag som helst (från ett p-implantat eller en gestagenfrisättande spiral samma dag som det tas bort, från ett p-injektionsmedel när det skulle vara dags för nästa injektion) men bör alla dessa fall använda en kompletterande barriärmetod under de första 7 dagarnamed Mithraring.

Efter en abort i första trimestern

Kvinnan kan börja omedelbart. Om hon gör det behövs inget kompletterande skydd. Om ett omedelbart byte inte anses önskvärt, ska kvinnan följa informationen som lämnats för ”*Ingen användning av hormonella preventivmedel under den föregående cykeln*”. Under tiden är det tillrådligt att hon använder en annan antikonceptionsmetod.

Efter förlossning eller abort i andra trimestern

För ammande kvinnor, se avsnitt 4.6.

Kvinnor ska rekommenderas att starta i den fjärde veckan efter förlossning eller abort i andra trimestern. Om hon startar senare ska kvinnan rekommenderas att använda en kompletterande barriärmetod under de första 7 dagarnas användning av Mithraring. Om kvinnan redan har haft samlag måste graviditet uteslutas, eller så måste hon invänta sin första menstruationsperiod innan hon börjar använda Mithraring.

AVVIKELSER FRÅN DEN REKOMMENDERADE REGIMEN

Antikonceptionseffekt och blödningscykelkontroll kan påverkas om kvinnan inte följer den rekommenderade regimen. För att undvika att antikonceptionseffekten går förlorad kan följande råd ges:

• Vad som ska göras vid en förlängd ringfri period

Kvinnan ska sätta in en ny ring så snart hon kommer ihåg det. En barriärmetod såsom en kondom för män ska användas som komplement under de kommande 7 dagarna. Om kvinnan har haft

samlag under den ringfria perioden måste risken för graviditet beaktas. Ju längre ringfri period, desto högre risk för graviditet.

• **Vad som ska göras om ringen tillfälligt var utanför slidan**

Mithraring ska sitta kvar i slidan kontinuerligt i 3 veckor. Om ringen råkar stötas ut kan den sköljas ren med kallt eller ljummet vatten (inte varmt) och sedan omedelbart sättas in igen.

Om Mithraring har varit utanför slidan i **mindre än 3 timmar** minskas inte antikonceptionseffekten. Kvinnan ska sätta in ringen så snart som möjligt, men inom högst 3 timmar.

Om Mithraring har varit utanför slidan, eller om det kan misstänkas att den varit utanför slidan i **mer än 3 timmar under den 1:a eller 2:a veckans** användning, kan antikonceptionseffekten ha minskat. Kvinnan ska sätta in ringen igen så snart hon kommer ihåg det. En barriärmetod såsom en kondom för män ska användas tills Mithraring har varit insatt i slidan kontinuerligt i 7 dagar. Ju längre tid Mithraring har varit utanför slidan och ju närmare det är till den ringfria perioden, desto högre är risken för en graviditet.

Om Mithraring har varit utanför slidan, eller om det kan misstänkas att den varit utanför slidan i **mer än 3 timmar under den 3:e veckan** i användningsperioden på tre veckor, kan antikonceptionseffekten ha minskat. Kvinnan ska kassera den ringen, och ett av följande två alternativ ska väljas:

1. Sätt in en ny ring omedelbart.

Obs! I och med insättning av en ny ring påbörjas nästa användningsperiod på tre veckor. Kvinnan kanske inte får någon bortfallsblödning från sin föregående cykel. Stänklödning eller genombrottsblödning kan dock förekomma.

2. Invänta en bortfallsblödning och sätt in en ny ring högst 7 dagar (7x24 timmar) från tidpunkten då den föregående ringen togs ut eller stöttes ut.

Obs! Detta alternativ ska bara väljas om ringen har använts utan avbrott under de föregående 7 dagarna.

Om Mithraring varit utanför slidan under okänd tid måste risken för graviditet beaktas. Ett graviditetstest ska göras innan en ny ring sätts in.

• **Vad som ska göras vid förlängd användning av ringen**

Även om detta inte är den rekommenderade regimen, så är antikonceptionseffekten fortfarande adekvat när Mithraring har använts i **högst 4 veckor**. Kvinnan kan fortsätta med sin ringfria period på en vecka och sedan sätta in en ny ring. Om Mithraring har fått sitta kvar **mer än**

4 veckor, kan antikonceptionseffekten ha minskat och graviditet ska uteslutas innan en ny Mithraring sätts in.

Om kvinnan inte har följt den rekommenderade regimen och därför inte fått någon bortfallsblödning under den följande ringfria perioden, måste graviditet uteslutas innan en ny Mithraring sätts in.

HUR MENSTRUATIONER KAN ÄNDRAS ELLER FÖRDRÖJAS

I undantagsfall kan en menstruation behöva **fördröjas** genom att kvinnan sätter in en ny ring utan att ha någon ringfri period. Nästa ring kan användas i upp till 3 veckor igen. Kvinnan kan få blödning eller stänklödning. Regelbunden användning av Mithraring återupptas sedan efter den vanliga ringfria perioden på en vecka.

Om kvinnan vill **ändra** sin menstruation till en annan veckodag än hon är van vid med sitt nuvarande schema, är det möjligt att förkorta den kommande ringfria perioden med så många dagar hon vill. Ju kortare ringfri period, desto högre risk för att hon inte får någon bortfallsblödning utan istället får genombrottsblödning och stänklödning under användningen av nästa ring.

4.3 Kontraindikationer

Kombinerade hormonella preventivmedel (CHC) ska inte användas vid nedanstående tillstånd. Om något av tillstånden skulle uppkomma för första gången under användningen av Mithraring ska ringen tas ut omedelbart.

- Förekomst av eller risk för venös tromboembolism (VTE)
 - o venös tromboembolism – pågående VTE (på antikoagulanter) eller anamnes med (t.ex. djup ventrombos [DVT] eller lungemboli [PE]).
 - o känd ärftlig eller förvärvad predisposition för venös tromboembolism, såsom APC-resistens (inklusive Faktor V Leiden), antitrombin III-brist, protein C-brist, protein S-brist.
 - o större operation med långvarig immobilisering (se avsnitt 4.4).
 - o en hög risk för venös tromboembolism på grund av förekomsten av multipla riskfaktorer (se avsnitt 4.4).
- Förekomst av eller risk för arteriell tromboembolism (ATE)
 - o arteriell tromboembolism – pågående arteriell tromboembolism, anamnes med arteriell tromboembolism (t.ex. myokardinfarkt) eller prodromalt tillstånd (t.ex. angina pectoris).
 - o cerebrovaskulär sjukdom – pågående stroke, anamnes med stroke eller prodromalt tillstånd (t.ex. transitorisk ischemisk attack, TIA).
 - o känd ärftlig eller förvärvad predisposition för venös tromboembolism, såsom hyperhomocysteinemi och antifosfolipidantikroppar (antikardiolipinantikroppar, lupus antikoagulant).
 - o anamnes med migrän med fokala neurologiska symtom.

- o en hög risk för venös tromboembolism på grund av förekomsten av multipla riskfaktorer (se avsnitt 4.4) eller förekomsten av en allvarlig riskfaktor såsom:
 - diabetes mellitus med vaskulära symtom
 - allvarlig hypertoni
 - allvarlig dyslipoproteinemi.
- Pankreatit eller en anamnes med detta tillstånd om det är associerat med svår hypertriglyceridemi.
- Förekomst av eller anamnes på allvarlig leversjukdom så länge levervärdena inte har normaliserats.
- Förekomst av eller anamnes med levertumörer (benigna eller maligna).
- Känd eller misstänkt könshormonberoende malignitet i genitalier eller bröstet.
- Odiagnostiserad vaginal blödning.
- Överkänslighet mot de aktiva substanser eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

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

4.4 Varningar och försiktighet

VARNINGAR

Om något av de tillstånd eller någon av de riskfaktorer som nämns nedan föreligger ska lämpligheten av Mithring diskuteras med kvinnan.

Om något/någon av dessa tillstånd eller riskfaktorer skulle förvärras eller uppkomma för första gången, ska kvinnan informeras om att kontakta sin läkare för att bestämma om användningen av Mithring bör fortsätta.

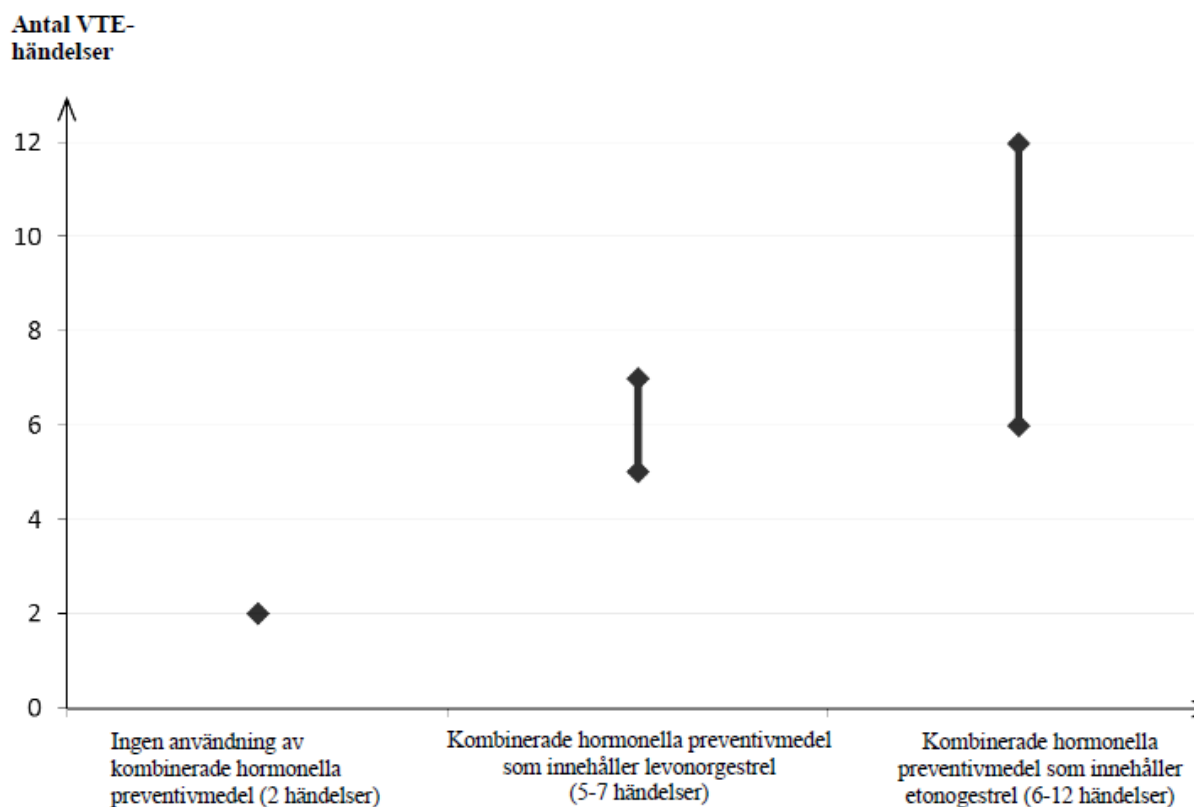
1. Cirkulationsrubbningar

Risk för venös tromboembolism (VTE)

- Användningen av ett kombinerat hormonellt preventivmedel (CHC) ökar risken för venös tromboembolism (VTE) jämfört med om inget sådant medel används. **Produkter som innehåller levonorgestrel, norgestimat eller noretisteron är förenade med den lägsta risken för VTE. Andra produkter såsom Mithring kan medföra en risk som är upp till två gånger större. Beslutet att använda en annan produkt än en med den lägsta VTE-risken ska inte fattas förrän efter en diskussion med kvinnan för att säkerställa att hon förstår risken för VTE med Mithring, hur hennes aktuella riskfaktorer påverkar denna risk, och att hennes VTE-risk är högst under det allra första användningsåret. Det finns även viss evidens för att risken ökar när CHC börjar tas igen efter ett uppehåll i användningen på 4 veckor eller mer.**
- Hos kvinnor som inte använder CHC och inte är gravida kommer cirka 2 av 10 000 att utveckla VTE under en ettårsperiod. Hos en enskild kvinna kan dock risken vara mycket högre, beroende på hennes bakomliggande riskfaktorer (se nedan).

- Det beräknas att av 10 000 kvinnor som använder en låg dos av CHC som innehåller levonorgestrel, så kommer cirka 6² att utveckla VTE under ett år. Oförenliga resultat angående risken för VTE med Mithraring jämfört med CHC som innehåller levonorgestrel har hittats (med relativa riskberäkningar som varierar mellan ingen ökning alls, RR=0,96, och en nästan 2-faldig ökning, RR=1,90). Detta motsvarar mellan cirka 6 och 12 VTEhändelser under ett år bland 10 000 kvinnor som använder Mithraring.
- I båda fallen är antalet VTE per år färre än antalet som väntas hos kvinnor under graviditet eller postpartumperioden.
- VTE kan vara dödligt i 1–2 % av fallen.

Antalet VTE-händelser per 10 000 kvinnor under ett år



- I extremt sällsynta fall har trombos rapporterats förekomma hos CHC-användare i andra blodkärl, t.ex. hepatiska, mesenteriska, renala eller retinala vener och artärer.

Risikfaktorer för VTE

Risken för venösa tromboemboliska komplikationer hos CHC-användare kan öka avsevärt hos en kvinna med ytterligare riskfaktorer, särskilt om det finns flera riskfaktorer (se tabell).

² Mittpunktsintervall på 5–7 per 10 000 kvinnoår, baserat på en relativ risk för CHC som innehåller levonorgestrel jämfört med icke-användning på cirka 2,3 till 3,6

Mithraring är kontraindikerat om en kvinna har flera riskfaktorer som utsätter henne för en hög risk för ventrombos (se avsnitt 4.3). Om en kvinna har fler än en riskfaktor är det möjligt att riskökningen är större än summan av de enskilda faktorerna – i detta fall ska hennes totala VTE-risk beaktas. Om förhållandet mellan nytta och risker anses vara negativt, ska CHC inte förskrivas (se avsnitt 4.3).

Tabell: Riskfaktorer för VTE

Riskfaktor	Kommentar
Fetma (kroppsmasseindex över 30 kg/m ²)	Risken ökar avsevärt i takt med ett ökat BMI. Särskilt viktigt att beakta om det även finns andra riskfaktorer.
Långvarig immobilisering, större operation, operationer i ben eller bäcken, neurokirurgi eller omfattande trauma Obs! Tillfällig immobilisering inklusive flygresor > 4 timmar kan också vara en riskfaktor för VTE, särskilt för kvinnor med andra riskfaktorer.	I dessa situationer är det tillrådligt att avbryta användningen av p-plåster/-piller/-ring (i fall av planerad operation minst fyra veckor i förväg) och att inte återuppta användningen förrän två veckor efter fullständig remobilisering. En annan preventivmetod bör användas för att undvika oavsiktlig graviditet. Antitrombosbehandling ska beaktas om användningen av Mithraring inte har avbrutits i förväg.
Positiv familjeanamnes (venös tromboembolism hos ett syskon eller en förälder, särskilt i relativt ung ålder, t.ex. före 50)	Om en ärftlig predisposition misstänks ska kvinnan remitteras till en specialist för rådgivning innan något beslut fattas om CHC-användning.
Andra medicinska tillstånd som associeras med VTE	Cancer, systemisk lupus erythematosus, hemolytiskt uremiskt syndrom, kronisk inflammatorisk tarmsjukdom (Crohns sjukdom eller ulcerös kolit) och sicklecellsjukdom.
Stigande ålder	Särskilt över 35 år.

- Det finns ingen konsensus om den eventuella betydelsen av varicer eller ytlig tromboflebit för uppkomst eller progressionen av ventrombos.
- Den ökade risken för tromboembolism under graviditet, och särskilt 6-veckorsperioden för puerperium, måste beaktas (för information om ”Graviditet och amning” se avsnitt 4.6).

Symtom på VTE (djup ventrombos och lungemboli)

I händelse av symtom ska kvinnor informeras om att genast söka läkare och informera hälso- och sjukvårdspersonalen om att hon tar CHC.

Symtom på djup ventrombos (DVT) kan inkludera:

- unilateral svullnad i benet och/eller föten eller längs en ven i benet
- smärta eller ömhet i benet vilket kan kännas av endast i stående eller gående
- ökad värme i det berörda benet; röd eller missfärgad hud på benet.

Symtom på lungemboli (PE) kan inkludera:

- plötslig, oförklarlig andfåddhet eller snabb andning
- plötslig hosta som kan förknippas med upphostning av blod
- stark bröstsmärta
- svår svindelkänsla eller yrsel
- snabba eller oregelbundna hjärtslag.

Vissa av dessa symtom (t.ex. ”andfåddhet”, ”hosta”) är ospecificerade och kan misstolkas som vanliga eller mindre allvarliga händelser (t.ex. luftvägsinfektioner).

Andra tecken på vaskulär ocklusion kan inkludera: plötslig smärta, svullnad och blåaktig missfärgning av en extremitet.

Om ocklusionen uppkommer i ögat kan symtomen variera från smärtfri dimsyn vilken kan leda till synförlust. Ibland kan synförlusten uppkomma nästan omedelbart.

Risk för arteriell tromboembolism (ATE)

Epidemiologiska studier har associerat användningen av CHC med en ökad risk för arteriell tromboembolism (myokardinfarkt) eller för cerebrovaskulär skada (t.ex. transitorisk ischemisk attack, stroke). Arteriella tromboembolihändelser kan vara dödliga.

Riskfaktorer för ATE

Risken för arteriella tromboemboliska komplikationer eller en cerebrovaskulär skada hos CHC-användare ökar hos kvinnor med riskfaktorer (se tabell). Mithring är kontraindicerat om en kvinna har en allvarlig riskfaktor eller flera riskfaktorer för ATE som utsätter henne för en hög risk för arteriell trombos (se avsnitt 4.3). Om en kvinna har fler än en riskfaktor är det möjligt att riskökningen är större än summan av de enskilda faktorerna – i detta fall ska hennes totala risk beaktas. Om förhållandet mellan nytta och risker anses vara negativt, ska CHC inte förskrivas (se avsnitt 4.3).

Tabell: Riskfaktorer för ATE

Riskfaktor	Kommentar
Stigande ålder	Särskilt över 35 år.
Rökning	Kvinnor ska informeras om att inte röka om de vill använda CHC. Kvinnor över 35 som fortsätter röka ska rekommenderas starkt att

	använda en annan antikonceptionsmetod.
Hypertoni	
Fetma (kroppsmasseindex över 30 kg/m ²)	Risken ökar avsevärt i takt med att BMI ökar. Särskilt viktigt för kvinnor med ytterligare riskfaktorer.
Positiv familjeanamnes (arteriell tromboembolism hos ett syskon eller en förälder, särskilt i relativt ung ålder, t.ex. under 50)	Om en ärftlig predisposition misstänks ska kvinnan remitteras till en specialist för rådgivning innan något beslut fattas om CHC-användning.
Migrän	En ökad frekvens eller allvarlighetsgrad av migrän under CHC-användning (vilket kan vara en förvarning om en cerebrovaskulär händelse) kan vara ett skäl till omedelbart avbrott.
Andra medicinska tillstånd i samband med skadliga vaskulära händelser	Diabetes mellitus, hyperhomocysteinemi, hjärtklaffsjukdom och förmaksflimmer, dyslipoproteinemi och systemisk lupus erythematosus.

Symtom på ATE

I händelse av symtom ska kvinnor informeras om att genast söka läkare och informera hälso- och sjukvårdspersonalen om att hon tar CHC.

Symtom på en cerebrovaskulär skada kan inkludera:

- plötslig domning eller svaghet i ansikte, arm eller ben, särskilt i ena kroppshalvan
- plötsliga problem med att gå, yrsel, förlust av balans eller koordination
- plötslig förvirring, talsvårigheter eller svårigheter att förstå
- plötsliga problem med synen på det ena eller båda ögonen
- plötslig, svår eller långvarig huvudvärk utan känd orsak
- medvetslöshet eller svimning med eller utan krampanfall.

Tillfälliga symtom tyder på att det rör sig om en transitorisk ischemisk attack (TIA).

Symtom på en myokardinfarkt (MI) kan inkludera:

- smärta, obehag, tryck, tyngd, känsla av åtstramning eller tryck i bröstkorgen, armen, eller under bröstbenet
- obehag som strålar ut i ryggen, käken, halsen, armen, magen
- mättnadskänsla, matsmältningsbesvär eller känsla av kvävning
- svettning, illamående, kräkning eller yrsel
- extrem svaghet, oro eller andfäddhet
- snabba eller oregelbundna hjärtslag.

- I fall av misstänkt eller bekräftad VTE eller ATE ska användningen av CHC avbrytas. Adekvat antikonception ska påbörjas på grund av antikoagulationsbehandlingens teratogena effekter (kumariner).

2. Tumörer

- Epidemiologiska studier indikerar att långvarig användning av orala preventivmedel uppvisar en riskfaktor för utvecklingen av livmoderhalscancer hos kvinnor som är infekterade med humant papillomvirus (HPV). Det råder dock fortfarande ovisshet angående i vilken utsträckning detta fynd har påverkats av störande effekter (t.ex. skillnader i antalet sexualpartners eller i användningen av barriärpreventivmedel). Inga epidemiologiska data om risken för livmoderhalscancer hos användare av Mithraring är tillgängliga (se ”Läkarundersökning/konsultation”).

- En metaanalys från 54 epidemiologiska studier rapporterade att det finns en något ökad relativ risk (RR = 1,24) för att få diagnosen bröstcancer hos kvinnor som för närvarande använder kombinerade orala preventivmedel (COC). Den ökade risken försvinner gradvis under loppet av de 10 åren efter avslutad COC-användning. Eftersom bröstcancer är sällsynt hos kvinnor under 40 år, är det ökade antalet bröstcancerdiagnoser hos aktuella och nyliga COC-användare litet i relation till den totala risken för bröstcancer. Bröstcancersjukdomar som diagnostiserats hos de som någon gång använt COC tenderar att vara mindre avancerade än de som diagnostiseras hos kvinnor som aldrig varit användare. Det observerade mönstret av ökad risk kan bero på en tidigare diagnos av bröstcancer hos COC-användare, de biologiska effekterna av COC eller en kombination av båda.

- I sällsynta fall har benigna levertumörer, och i ännu mer sällsynta fall maligna levertumörer, rapporterats hos COC-användare. I enstaka fall har dessa tumörer lett till livshotande intraabdominella blödningar. Därför ska en levertumör beaktas i differentialdiagnosen när svår övre buksmärta, leverförstoring eller tecken på intraabdominell blödning uppkommer hos kvinnor som använder Mithraring.

3. ALAT-förhöjningar

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

4. Andra tillstånd

- Kvinnor med hypertriglyceridemi, eller där detta förekommer i familjen, kan ha en förhöjd risk för pankreatit när de använder hormonella preventivmedel.

- Även om små förhöjningar av blodtrycket har rapporterats hos många kvinnor som använder hormonella preventivmedel, så är kliniskt relevanta förhöjningar sällsynta. Ett definitivt samband mellan användning av hormonella preventivmedel och klinisk hypertoni har inte fastställts. Om en varaktig kliniskt signifikant hypertoni skulle utvecklas under användningen av Mithraring bör dock läkaren avbryta användningen av ringen och behandla hypertoni. Om det bedöms lämpligt kan användningen av Mithraring återupptas om normaltrycksvärden kan uppnås med behandling mot hypertoni.

- Följande tillstånd har rapporterats uppkomma eller försämrats både i samband med graviditet och användningen av hormonella preventivmedel, men evidensen för ett samband med dess användning är inte otvetydig: gulsot och/eller klåda relaterad till kolestas; gallstensbildning; porfyri; systemisk lupus erythematosus; hemolytiskt uremiskt syndrom; Sydenhams korea; herpes gestationis; otosklerosrelaterad hörselnedsättning.

- Exogena östrogener kan inducera eller förvärra symtom på (ärflikt) angioödem.

- Akuta eller kroniska störningar i leverfunktionen kan kräva att användningen av Mithraring avbryts tills levervärdena har normaliserats. Återkommande kolestatisk gulsot och/eller klåda relaterad till kolestas, vilket först uppkom under graviditet eller tidigare användning av steroida könshormoner, kräver att användningen av ringen avbryts.

- Även om östrogener och progestagener kan påverka perifer insulinresistens och glukostolerans, så saknas evidens för ett behov av att förändra behandlingsregimen för diabetiker som använder hormonella preventivmedel. Kvinnor med diabetes måste dock övervakas noga medan de använder Mithraring, särskilt under de första månaderna

- Återfall eller försämring av Crohns sjukdom och ulcerös kolit har rapporterats förekomma vid användningen av hormonella preventivmedel, men evidensen för ett samband med dess användning är inte otvetydig.

- Melasma kan ibland uppkomma, särskilt hos kvinnor med tidigare chloasma gravidarum. Kvinnor med en tendens till melasma bör undvika exponering för sol eller ultraviolett strålning medan de använder Mithraring.

- Om en kvinna har något av följande tillstånd kanske hon inte kan sätta in Mithraring korrekt eller faktiskt förlora ringen: cervixprolaps, cystocele och/eller rektocel, svår eller kronisk förstoppning.

I mycket sällsynta fall har det rapporterats att Mithraring oavsiktligt förts in i urinröret och möjligen hamnat i blåsan. Därför måste felaktig positionering beaktas i differentialdiagnosen i fall av symtom på cystit.

- Under användningen av Mithraring kan kvinnor ibland drabbas av vaginit. Det finns inga indikationer på att effekten av Mithraring påverkas av behandlingen av vaginit, eller att användningen av Mithraring påverkar behandlingen av vaginit (se avsnitt 4.5).
- I mycket sällsynta fall har det rapporterats att ringen fastnat i slidvävnaden vilket krävt att ringen avlägsnas av hälso- och sjukvårdspersonal. I vissa fall när vävnaden hade växt över ringen skedde avlägsnandet genom att man skar av ringen utan att snitta i den överliggande slidvävnaden.
- Nedstämdhet och depression är välkända biverkningar av hormonella preventivmedel (se avsnitt 4.8). Depression kan vara allvarligt och är en välkänd riskfaktor för suicidalt beteende och suicid. Kvinnor ska rekommenderas att kontakta sin läkare om de upplever humörförändringar och depressiva symtom, även kort efter påbörjad behandling.

LÄKARUNDERSÖKNING/-KONSULTATION

Innan Mithraring sätts in eller sätts in på nytt måste en fullständig anamnes (inklusive familjehistorik) tas upp och graviditet uteslutas. Blodtrycket ska mätas och en läkarundersökning ska göras, med utgångspunkt från kontraindikationer (se avsnitt 4.3) och varningar (se avsnitt 4.4). Det är viktigt att uppmärksamma kvinnan på informationen om venös och arteriell trombos, inklusive risken med Mithraring jämfört med annan typ av CHC, symtomen på VTE och ATE, de kända riskfaktorerna och vad som ska göras i händelse av en misstänkt trombos. Kvinnan ska även instrueras att noga läsa bipacksedeln och att följa råden som ges. Undersökningarnas frekvens och natur ska grundas på vedertagen praxis och anpassas till den enskilda kvinnan.

Kvinnor ska informeras om att hormonella preventivmedel inte skyddar mot hiv-infektioner (AIDS) och andra sexuellt överförbara sjukdomar.

REDUCERAD EFFEKT

Effekten av Mithraring kan reduceras om anvisningarna inte följs (avsnitt 4.2) eller vid samtidig användning av läkemedel som minskar plasmakoncentrationen av etinylestradiol och/eller etonogestrel (avsnitt 4.5).

REDUCERAD CYKELKONTROLL

Oregelbunden blödning (stänklödning eller genombrottsblödning) kan förekomma under användningen av Mithraring. Om oregelbunden blödning uppkommer efter tidigare regelbundna cykler då Mithraring har använts enligt den rekommenderade regimen så måste icke-hormonella orsaker beaktas, och adekvata diagnostiska åtgärder är indikerade för att utesluta malignitet eller graviditet. Dessa kan innefatta skrapning.

Vissa kvinnor får ingen bortfallsblödning under den ringfria perioden. Om Mithraring har använts enligt anvisningarna i avsnitt 4.2 är det osannolikt att kvinnan är gravid. Om Mithraring inte har

använts enligt dessa anvisningar före den första missade bortfallsblödningen, eller om två bortfallsblödningar har missats, måste graviditet uteslutas innan användningen av Mithraring fortsätter.

MANLIG EXPONERING FÖR ETINYLESTRADIOL OCH ETONOGESTREL

Omfattningen av och den möjliga farmakologiska rollen för exponering via absorption av etinylestradiol och etonogestrel genom penis hos manliga sexualpartners har inte undersökts.

TRASIGA RINGAR

I mycket sällsynta fall har det rapporterats att Mithraring lossnar under användning (se avsnitt 4.5). Vaginala skador i samband med brustna ringar har rapporterats. Kvinnan ska ta ut den trasiga ringen och sätta in en ny ring snarast möjligt och använda en barriärmetod såsom kondom för män som komplement under de nästa 7 dagarna. Risker för graviditet ska beaktas och kvinnan ska kontakta sin läkare.

UTSTÖTNING

Det har rapporterats att Mithraring har stötts ut, till exempel om ringen inte har satts in på rätt sätt, under borttagning av en tampong, under samlag, eller vid svår eller kronisk förstoppning. Långvarig utstötning kan leda till att antikonceptionseffekten fallerar och/eller till genombrottsblödning. För att garantera effekt ska därför kvinnan informeras om att regelbundet kontrollera att Mithraring sitter på plats (till exempel före och efter samlag).

Om Mithraring råkar stötas ut och lämnas kvar utanför slidan i **mindre än 3 timmar** reduceras inte dess preventiva effekt. Kvinnan ska skölja ringen med kallt eller ljummet (inte varmt) vatten och sätta tillbaka ringen snarast möjligt, men inom högst 3 timmar.

Om Mithraring har varit utanför slidan, eller om det kan misstänkas att den har varit utanför slidan i **mer än 3 timmar**, kan antikonceptionseffekten ha minskat. I så fall ska de tillämpliga råden i avsnitt 4.2 ”Vad som ska göras om ringen tillfälligt var utanför slidan” följas.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

INTERAKTIONER MED ANDRA LÄKEMEDEL

Obs! Förskrivningsinformationen för samtliga läkemedel ska konsulteras så att möjliga interaktioner kan identifieras.

Effekter av andra läkemedel på Mithraring

Interaktioner kan uppkomma med läkemedel eller växtbaserade läkemedel som innehåller mikrosomala enzymer vilket kan leda till ökad clearance av könshormoner, somkan leda till genombrottsblödning och/eller att antikonceptionseffekten är otillräcklig.

Handhavande

Enzyminduktion kan observeras redan efter några dagars behandling. Maximal enzyminduktion ses i allmänhet inom några veckor. När läkemedelsbehandlingen upphört kan enzyminduktion kvarstå i cirka 4 veckor.

Kortvarig behandling

Kvinnor som behandlas med enzyminducerande läkemedel eller växtbaserade läkemedel ska temporärt använda en barriärmetod eller en annan antikonceptionsmetod som komplement till Mithring.

Obs! Mithring ska inte användas tillsammans med vaginalpessar, cervixpessar eller femidom. Barriärmetoden måste användas under hela behandlingen med samtida läkemedel och i 28 dagar efter dess slut. Om samtidig läkemedelsadministrering pågår längre än de 3 veckorna i en ringcykel ska nästa ring sättas in omedelbart, utan den vanliga ringfria perioden.

Långvarig behandling

För kvinnor som står på långvarig behandling med leverenzyminducerande aktiva substanser rekommenderas en annan pålitlig icke-hormonell antikonceptionsmetod.

Nedanstående interaktioner har rapporterats i litteraturen.

Substanser som ökar clearance av kombinerade hormonella preventivmedel

Interaktioner kan uppkomma med läkemedel eller växtbaserade läkemedel som inducerar mikrosomala enzymer, specifikt cytokrom P450-zymer (CYP), vilket kan leda till ökad clearance som reducerar plasmakoncentrationerna av könshormoner och kan minska effekten av kombinerade hormonella preventivmedel, inklusive Mithring. Dessa läkemedel inkluderar fenytoin, fenobarbital, primidon, bosentan, karbamazepin, rifampicin och eventuellt även oxkarbazepin, topiramat, felbamat, griseofulvin, vissa HIV-proteashämmare (t.ex. ritonavir) och omvänd transkriptashämmare av icke-nukleosid typ (t.ex. efavirenz) och läkemedel som innehåller växten johannesört.

Substanser med varierande effekter på clearance av kombinerade hormonella preventivmedel

Vid samtidig administrering med hormonella preventivmedel kan många kombinationer av HIV-proteashämmare (t.ex. nelfinavir) och omvänd transkriptashämmare av icke-nukleosid typ (t.ex. nevirapin), och/eller kombinationer med läkemedel mot hepatit C-virus (HCV) (t.ex. boceprevir, telaprevir), öka eller minska plasmakoncentrationer av progestagener, inklusive etonogestrel, eller östrogen. Nettoeffekten av dessa förändringar kan vara kliniskt relevanta i vissa fall.

Substanser som minskar clearance av kombinerade hormonella preventivmedel

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

Det har rapporterats om brustna ringar vid samtidig användning av intravaginala preparat, inkluderande antimykotika, antibiotika och glidmedel (se avsnitt 4.4 ”*Trasiga ringar*”).

Baserat på farmakokinetiska data är det osannolikt att vaginalt administrerade antimykotika och spermicider skulle påverka den preventiva effekten och säkerheten för Mithraring. användning av antimykotiska vagitorier kan risken för att ringen ska lossna vara något högre (se avsnitt 4.4, ”*Trasiga ringar*”).

Hormonella preventivmedel kan störa metabolismen av andra läkemedel. I enlighet med detta kan plasma- och vävnadskoncentrationer antingen öka (t.ex. ciklosporin) eller minska (t.ex. lamotrigin).

Farmakodynamiska interaktioner

Samtidig användning av läkemedel som innehåller ombitasvir/paritaprevir/ritonavir och dasabuvir, med eller utan ribavirin, kan öka risken för ALAT-förhöjningar (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Därför måste användare av Mithraring byta till en annan preventivmetod (t.ex. p-medel med endast progestagen eller icke-hormonella metoder) innan de inleder behandling med denna läkemedelskombination. Mithraring kan återupptas 2 veckor efter slutförandet av behandlingen med denna kombinationsläkemedelsregim.

LABORATORIETESTER

Användningen av antikonceptionssteroider kan påverka resultaten av vissa laboratorietester, inklusive biokemiska parametrar för lever-, tyreoida-, binjure- och njurfunktion, plasmanivåer av bärarproteiner, (t.ex. kortikosteroidbindande globulin och könshormonbindande globulin), lipid/lipoproteinfraktioner, parametrar för kolhydratmetabolism och parametrar för koagulation och fibrinolys. Förändringar ligger i allmänhet inom det normala laboratorieintervallet.

INTERAKTION MED TAMPONGER

Farmakokinetiska data visar att användningen av tamponger inte har någon effekt på den systemiska absorptionen av hormonerna som frisätts av Mithraring. Vid sällsynta tillfällen kan Mithraring stötas ut medan en tampong avlägsnas (se råd om ”*Vad som ska göras om ringen tillfälligt var utanför slidan*”).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertilitet

Mithraring är indikerat för att förhindra graviditet. Om kvinnan vill sluta använda Mithraring eftersom hon vill bli gravid bör hon vänta tills hon har en naturlig menstruation innan hon försöker bli gravid, eftersom detta hjälper henne att beräkna när barnet ska födas.

Graviditet

Mithraring är inte indikerat under graviditet. Om graviditet uppkommer med Mithraring in situ, ska ringen tas ut. Omfattande epidemiologiska studier har visat att det varken uppstod en ökad risk för medfödda missbildningar hos barn till kvinnor som använde COC före graviditet, eller en teratogen effekt när COC användes oavsiktligt under tidig graviditet.

En klinisk studie på ett litet antal kvinnor visade att trots den intravaginala administreringen, så är intrauterina koncentrationer av antikonnptionssteroider med Mithraring likartade med nivåerna som observerats hos COC-användare (se avsnitt 5.2). Klinisk erfarenhet av resultaten av graviditeter som exponerats för Mithraring har inte rapporterats.

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

Amning

Amningen kan påverkas av östrogener, eftersom de kan reducera mängden och ändra sammansättningen av bröstmjölk. Därför bör användningen av Mithraring i allmänhet inte rekommenderas förrän den ammande modern har avvant sitt barn helt. Små mängder av antikonnptionssteroiderna och/eller deras metaboliter kan utsöndras i mjölken men evidens saknas för att detta har någon skadlig påverkan på barnets hälsa.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Mithraring har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

De mest frekvent rapporterade biverkningarna i kliniska studier med Mithraring var huvudvärk och vaginala infektioner och vaginal flytning, vilka var och en rapporterades av 5–6 % av kvinnorna.

Beskrivning av utvalda biverkningar

En ökad risk för arteriella och venösa trombotiska och tromboemboliska händelser, inklusive myokardinfarkt, stroke, transitoriska ischemiska attacker, ventrombos och lungemboli har observerats hos kvinnor som använder CHC, vilket tas upp mer ingående i avsnitt 4.4.

Även andra biverkningar har rapporterats hos kvinnor som använder CHC: dessa tas upp mer ingående i avsnitt 4.4.

Läkemedelsbiverkningar som har rapporterats i kliniska studier, observationsstudier eller under användning efter godkännandet med Mithraring listas i tabellen nedan. Den lämpligaste MedDRA-termen för att beskriva en viss biverkning listas.

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

Klassificering av organsystem	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens ¹
Infektioner och infestationer	Vaginal infektion	Cervicit, Cystit, urinvägsinfektion		
Immunsystemet				Överkänslighetsreaktioner, inklusive angioödem och anafylaxi
Metabolism och nutrition		Ökad aptit		
Psykiska störningar	Depression, minskad libido	Affektlabilitet, humörförändringar, humörsvängningar		
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk, migrän	Yrsel, hypoestesi		
Ögon		Synstörning		
Blodkärl		Värmevallning	Venös tromboembolism Arteriell tromboembolism	
Magtarmsystemet	Buksmärta, illamående	Uppsvälld buk, diarré, kräkningar, förstoppning		
Hud och subkutan vävnad	Akne	Alopeci, eksem, klåda, hudutslag		Melasma Urtikaria
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Ryggsmärta, muskelspasmer, smärta i extremitet		
Njurar och urinvägar		Dysuri, urinträngningar, pollakiuri		
Reproduktionssystem och bröstkörtel	Ömhet i bröstet, genital klåda, dysmenorré, bäckensmärta, vaginal flytning	Amenorré, obehag i bröstet, förstoring av bröstet, bröstmassa, livmoderhalspolyp, blödning vid samlag, dyspareuni, ektropion	Galaktorré	Penisstörningar

		av cervix, fibrocystisk bröstsjukdom, menorrhagi, metrorragi, obehag i bäckenet, premenstruellt syndrom, livmoderspasm, brännande känsla i slidan, vaginal lukt, vaginal smärta, vulvovaginalt obehag, vulvovaginal torrhet		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Trötthet, irritabilitet, sjukdomskänsla, ödem, främmandekroppskänsla		Lokal vävnadsöverväxt av vaginalringen
Undersökningar	Viktökning	Förhöjt blodtryck		
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer	Vaginalringrelaterat obehag, Utstötning av vaginalring	Komplikationer med vaginalringen		Vaginala skador i samband med brusten ring

¹⁾ Lista över biverkningar baserat på spontana rapporter.

Hormonberoende tumörer (t.ex. levertumörer, bröstcancer) har rapporterats i samband med CHC-användning. För ytterligare information se avsnitt 4.4.

I mycket sällsynta fall har det rapporterats att Mithring brister vid användning (se avsnitt 4.4 och 4.5).

Interaktioner

Genombrottsblödning och/eller antikonceptionssvikt kan bli följden av interaktioner av andra läkemedel (enzyminducerare) med hormonella preventivmedel (se avsnitt 4.5).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret
PB 55
00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Det finns inga rapporter om allvariga skadliga effekter på grund av en överdosering av hormonella preventivmedel. Symtom som kan uppkomma i detta fall är: illamående, kräkningar och hos unga flickor en liten vaginal blödning. Det finns ingen antidot och vidare behandling ska vara symtomriktad.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Verkningsmekanism

Mithring innehåller etonogestrel och etinylestradiol. Etonogestrel är ett progestagen av typen 19-nortestosteronderivat och binds med hög affinitet till progesteronreceptorer i målorganen. Etinylestradiol är ett östrogen som används allmänt i preventivmedel. Antikonceptionseffekten av ring som innehåller etonogestrel/etinylestradiol baseras på olika mekanismer, varav den viktigaste är ovulationshämning.

Klinisk effekt och säkerhet

Kliniska studier har utförts över hela världen (USA, EU och Brasilien) på kvinnor mellan 18 och 40 år. Antikonceptionseffekten verkade vara åtminstone jämförbar med den som är känd för kombinerade orala preventivmedel. I nedanstående tabell visas Pearl Index (antal graviditeter per 100 kvinnoår av användning) som man fann i de kliniska studierna med ring som innehåller etonogestrel/etinylestradiol.

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

Med användning av COC i högre dos (0,05 mg etinylestradiol) minskar risken för endometrie- och ovariecancer. Om detta även stämmer för ett preventivmedel med lägre dos som ring som innehåller etonogestrel/etinylestradiol har ännu inte fastställts.

BLÖDNINGSMÖNSTER

I en stor jämförande studie med 150/30 µg levonorgestrel/etinylestradiol som p-piller (n=512 jämfört med n=518) som utvärderade vaginala blödningskaraktistika under 13 cykler visade låga incidenser av stänklödning eller genombrottsblödning för ring som innehåller etonogestrel/etinylestradiol (2,0–6,4 %). Dessutom var vaginal blödning exklusivt begränsad till den ringfria perioden för de flesta försökspersonerna (58,8–72,8 %).

EFFEKTER PÅ BENTÄTHET

Effekterna av ring som innehåller etonogestrel/etinylestradiol (n=76) på bentäthet (bone mineral density, BMD) studerades i jämförelse med en icke-hormonell intrauterin preventivmedel (IUD) (n=31) hos kvinnor under en period på två år. Inga skadliga effekter på benmassa har observerats.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för ring som innehåller etonogestrel/etinylestradiol för ungdomar under 18 år har inte studerats.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Etonogestrel

Absorption

Etonogestrel som frisätts av ring som innehåller etonogestrel/etinylestradiol absorberas snabbt av slemhinnan i slidan. Maximala serumkoncentrationer av etonogestrel på cirka 1 700 pg/ml uppnås cirka 1 vecka efter insättning. Serumkoncentrationen fluktuerar något och sjunker långsamt till cirka 1 600 pg/ml efter användning i 1 vecka, 1 500 pg/ml efter användning i 2 veckor och 1 400 pg/ml efter användning i 3 veckor. Absolut biotillgänglighet är cirka 100 %, vilken är högre än efter oral administrering. Cervikala och intrauterina etonogestrelnivåer mättes hos ett litet antal kvinnor som använde ring som innehåller etonogestrel/etinylestradiol eller ett oralt preventivmedel som innehöll 0,150 mg desogestrel och 0,020 mg etinylestradiol. De observerade nivåerna var jämförbara.

Distribution

Etonogestrel är bundet till serumalbumin och till könshormonbindande globulin (SHBG). Den märkbara distributionsvolymen av etonogestrel är 2,3 l/kg.

Metabolism

Etonogestrel metaboliseras genom de kända vägarna för steroidmetabolism. Märkbar clearance från serum är cirka 3,5 l/timme. Ingen direkt interaktion sågs med samtidigt administrerat etinylestradiol.

Eliminering

Serumnivåerna av etonogestrel minskar i två faser. Den terminala elimineringsfasen kännetecknas av en halveringstid på cirka 29 timmar. Etonogestrel och dess metaboliter utsöndras i ett förhållande mellan urin och galla på cirka 1.7:1. Halveringstiden för metabolitutsöndring är cirka 6 dagar.

Etinylestradiol

Absorption

Etinylestradiol som frisätts av ring som innehåller etonogestrel/etinylestradiol absorberas snabbt av slemhinnan i slidan. Maximala serumkoncentrationer på cirka 35 pg/ml uppnås 3 dagar efter insättning och sjunker till 19 pg/ml efter användning i 1 vecka, 18 pg/ml efter användning i 2 veckor och 18 pg/ml efter användning i 3 veckor. Den månatliga systemiska exponeringen för etinylestradiol ($AUC_{0-\infty}$) med ring som innehåller etonogestrel/etinylestradiol är 10,9 ng.h/ml. Absolut biotillgänglighet är cirka 56 %, vilket är jämförbart med oral administrering av etinylestradiol. Cervikala och intrauterina etinylestradiolnivåer mättes hos ett litet antal kvinnor som använde ring som innehåller etonogestrel/etinylestradiol eller ett oralt preventivmedel som innehöll 0,150 mg desogestrel och 0,020 mg etinylestradiol. De observerade nivåerna var jämförbara.

Distribution

Etinylestradiol är i hög grad men icke-specifikt bundet till serumalbumin. En märkbar distributionsvolym på cirka 15 l/kg bestämdes.

Metabolism

Etinylestradiol metaboliseras främst genom aromatisk hydroxylering men en stor variation av hydroxylerade och metylerade metaboliter bildas. Dessa förekommer som fria metaboliter och som sulfat- och glukuronidkonjugat. Märkbar clearance är cirka 35 l/timme.

Eliminering

Serumnivåerna av etinylestradiol minskar i två faser. Den terminala elimineringsfasen kännetecknas av en stor individuell variation i halveringstid, vilket leder till en medianhalveringstid på cirka 34 timmar. Oförändrat etinylestradiol utsöndras inte; etinylestradiolmetaboliter utsöndras i ett förhållande mellan urin och galla på 1.3:1. Halveringstiden för metabolitutsöndring är cirka 1,5 dagar.

Särskilda populationer

Pediatrisk population

Farmakokinetiken för ring som innehåller etonogestrel/etinylestradiol hos friska kvinnliga ungdomar efter menarke under 18 år har inte studerats.

Effekt av nedsatt njurfunktion

Inga studier har utförts för att utvärdera effekten av njursjukdom på farmakokinetiken för ring som innehåller etonogestrel/etinylestradiol.

Effekt av nedsatt leverfunktion

Inga studier har utförts för att utvärdera effekten av leversjukdom på farmakokinetiken för ring som innehåller etonogestrel/etinylestradiol. Steroidhormoner kan dock metaboliseras dåligt hos kvinnor med nedsatt leverfunktion.

Etniska grupper

Inga formella studier har utförts för att bedöma farmakokinetik i etniska grupper.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Prekliniska studier med etinylestradiol och etonogestrel avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet, karcinogenicitet och reproduktionseffekter visade inte några särskilda risker för människa, utöver de som redan är kända för människa.

Miljöriskbedömning

Miljöriskbedömningsstudier har visat att 17 α -etinylestradiol och etonogestrel kan utgöra en risk för ytvattenorganismer (se avsnitt 6.6).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Etenvinylacetatpolymer, 28 % vinylacetat
etenvinylacetatpolymer, 9 % vinylacetat
magnesiumstearat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

36 månader.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda temperaturanvisningar.
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Dospåse med en Mithraring. Dospåsen består av aluminiumfolie med ett inre skikt av lågdensitetspolyeten och ett yttre skikt av polyetentereftalat (PET). Beroende på land kan den påsen vara möjlig att återförsluta eller inte. Dospåsen är förpackad i en tryckt kartong tillsammans med bipacksedeln. Varje kartong innehåller 1, 3 eller 6 ringar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Se avsnitt 4.2.

Mithraring ska sättas före utgångsdatumet. Efter uttagning ska Mithraring läggas tillbaka i dospåsen och kastas i hushållssoporna på ett sådant sätt att kontakt med andra undviks. Denna medicinska produkt kan utgöra en risk för miljön (se avsnitt 5.3). Mithraring ska inte spolans ned i avloppet. Oanvända (utgångna) ringar ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

37026

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 05.12.2019

Datum för den senaste förnyelsen:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

30.07.2020