

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Mithraring 0,120 mg/0,015 mg cada 24 horas, sistema de liberación vaginal EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Mithraring contiene 11,7 mg de etonogestrel y 2,7 mg de etinilestradiol. El anillo libera etonogestrel y etinilestradiol en una cantidad promedio de 0,120 mg y 0,015 mg respectivamente por 24 horas, durante un periodo de 3 semanas.

Para la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Sistema de liberación vaginal.

Mithraring es un anillo flexible, transparente, e incoloro a casi incoloro, con un diámetro exterior de 54 mm y un diámetro de la sección transversal de 4 mm.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Anticoncepción.

Este medicamento se destina a mujeres en edad fértil. La seguridad y eficacia han sido establecidas en mujeres con edades entre los 18 a 40 años.

La decisión de prescribir este medicamento debe tener en cuenta los factores de riesgo actuales de cada mujer, sobretodo para la tromboembolia venosa (TEV), y cómo el riesgo de TEV con este medicamento se compara con otros anticonceptivos hormonales combinados (AHCs) (ver secciones 4.3 y 4.4).

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Para lograr la efectividad anticonceptiva, Mithraring debe ser usado como se indica (ver '*Cómo usar Mithraring*' y '*Cómo comenzar Mithraring*').

Población pediátrica

La seguridad y eficacia de Mithraring en adolescentes con menos de 18 años no han sido establecidas.

Forma de administración

CÓMO USAR MITHRARING

La mujer puede insertar Mithraring por ella misma en la vagina. El médico debe aconsejar a la mujer sobre cómo insertar y retirar Mithraring. Para la inserción, la mujer debe seleccionar una posición que le sea más cómoda, como por ejemplo parada con una pierna levantada, agachada o

acostada. Mithraring debe comprimirse e insertarse en la vagina hasta que se sienta cómodo. La posición exacta de Mithraring en la vagina no es esencial para el efecto anticonceptivo del anillo (ver Figuras 1-4).

Una vez que Mithraring ha sido insertado (ver '*Cómo comenzar Mithraring*'), se deja en la vagina continuamente por 3 semanas. Se le recomienda a las mujeres que verifiquen regularmente la presencia de Mithraring en la vagina (por ejemplo, antes y después del coito). Si Mithraring es accidentalmente expulsado, la mujer debe seguir las instrucciones dadas en la sección 4.2, '*Qué hacer si su anillo ha estado temporalmente fuera de la vagina*' (para más información, ver también la sección 4.4, '*Expulsión*'). Mithraring debe ser retirado después de 3 semanas de uso en el mismo día de la semana en que fue insertado. Después de un intervalo sin anillo de una semana, se inserta un nuevo anillo (por ej. si Mithraring se inserta un miércoles a las 22.00 horas, el anillo se debe retirar de nuevo un miércoles 3 semanas después más o menos a las 22.00 horas. El miércoles siguiente se debe insertar un nuevo anillo). Mithraring se puede retirar engancho el dedo índice debajo del anillo o agarrando el anillo entre el dedo índice y el dedo medio y tirando de él (Figura 5). El anillo usado se debe colocar en la bolsita (mantener fuera del alcance de los niños y mascotas) y desechar como se describe en la sección 6.6. El sangrado por deprivación normalmente comienza 2-3 días después de retirar Mithraring y puede que no haya terminado completamente antes de la próxima inserción del anillo.

Uso con otros métodos de barrera vaginal femeninos

Mithraring puede interferir con la colocación y posición correcta de ciertos métodos de barrera femeninos, tales como un diafragma, capuchón cervical o condón femenino. Estos métodos anticonceptivos no se deben usar como métodos de respaldo con Mithraring.



Figura 1

Retire Mithraring de su
sobret

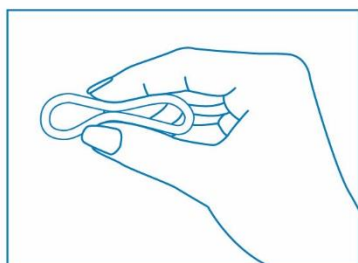


Figura 2

Presione el anillo

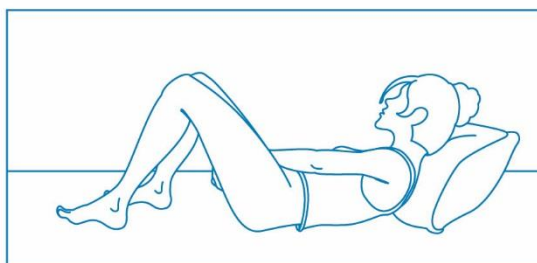
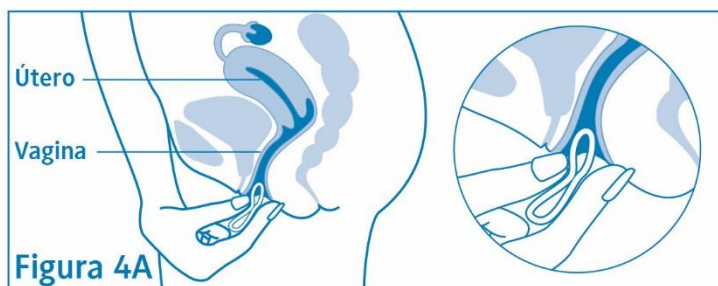
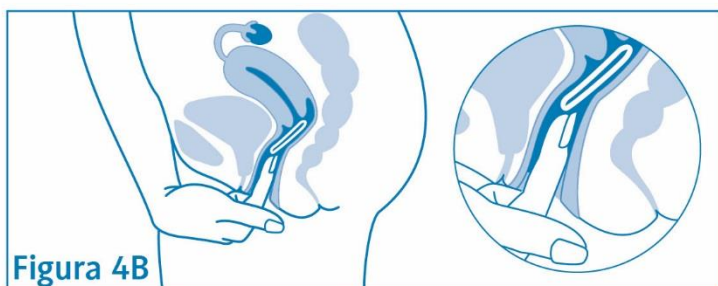


Figura 3

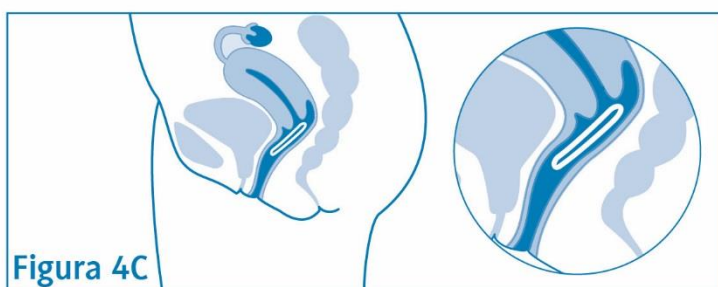
Escoja una posición cómoda para ponerse
el anillo



Póngase el anillo en la vagina con una mano (Figura 4A), si es necesario separe los labios de la vagina con la otra.



Empuje el anillo al interior de la vagina hasta que lo sienta cómodo (Figura 4B).



Deje el anillo en la vagina durante 3 semanas (Figura 4C).

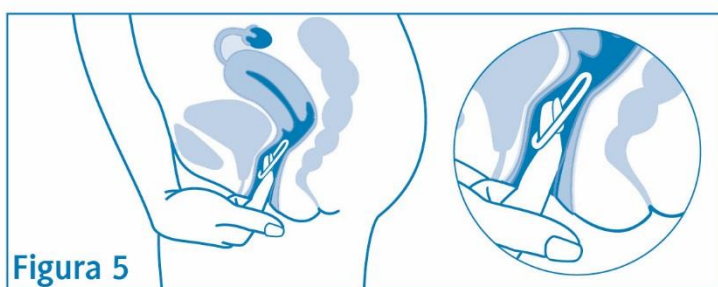


Figura 5
Mithraring puede retirarse engancho el anillo con el dedo índice o sujetando entre el índice y el dedo medio y estirando hacia fuera.

CÓMO COMENZAR MITHRARING

Sin uso de anticonceptivo hormonal en el ciclo anterior

Mithraring se debe insertar en el primer día del ciclo natural de la mujer (o sea, el primer día de su período menstrual). Se puede comenzar en los días 2-5, pero durante el primer ciclo se recomienda usar un método de barrera adicional para los primeros 7 días de uso de Mithraring.

Cambio de un anticonceptivo hormonal combinado

La mujer debe insertar Mithraring a más tardar en el día siguiente del intervalo sin píldora, sin parche o tableta de placebo de su anticonceptivo hormonal combinado anterior.

Si la mujer ha estado usando su método anterior de forma correcta y consistente y está razonablemente segura de que no está embarazada, también puede cambiar su anticonceptivo hormonal combinado anterior en cualquier día del ciclo.

El intervalo sin hormonas del método anterior nunca se debe extender más allá del tiempo recomendado.

Cambio de un método solo de progesterona (minipíldora, implante o inyección) o de un dispositivo intrauterino liberador de progesterona [DIU]

La mujer puede cambiar en cualquier día de la minipíldora (de un implante, o de un DIU en el día de su extracción, de una inyección en el día que sería su siguiente inyección) pero, en todos estos casos, debe usar un método de barrera para los primeros 7 días de uso de Mithraring.

Después de un aborto en el primer trimestre

La mujer puede comenzar de inmediato. Al hacerlo, no necesita tomar medidas anticonceptivas adicionales. Si se considera que no es deseable anticoncepción inmediata, la mujer debe seguir las recomendaciones dadas para "Sin uso de anticonceptivo hormonal en el ciclo anterior". Mientras tanto, se le recomienda que use un método anticonceptivo alternativo.

Después del parto o de un aborto en el segundo trimestre

Para las mujeres en periodo de lactancia, ver sección 4.6.

A las mujeres se les recomienda comenzar durante la cuarta semana después del parto o de un aborto en el segundo trimestre. Cuando se comienza después, se le recomienda a la mujer usar adicionalmente un método de barrera para los primeros 7 días de uso de Mithraring. Sin embargo, si ha tenido relaciones sexuales, el embarazo debe ser excluido o la mujer debe esperar por su primer período menstrual, antes de comenzar a usar Mithraring.

DESVIACIONES DEL RÉGIMEN RECOMENDADO

La eficacia anticonceptiva y el control del ciclo pueden verse comprometidos si la mujer se desvía del régimen recomendado. Para evitar la pérdida de la eficacia anticonceptiva en caso de una desviación, se pueden dar las siguientes recomendaciones:

• **Qué hacer en caso de un intervalo sin anillo alargado**

La mujer debe insertar un nuevo anillo tan pronto lo recuerde. Se debe usar un método de barrera adicional, como un condón masculino, para los próximos 7 días. Si hubo relaciones sexuales durante el intervalo sin anillo, se debe considerar la posibilidad de un embarazo. Cuanto más largo sea el intervalo sin anillo, mayor es el riesgo de un embarazo.

• **Qué hacer si el anillo ha estado temporalmente fuera de la vagina**

Mithraring se debe dejar en la vagina por un período continuo de 3 semanas. Si el anillo es accidentalmente expulsado, este se puede enjuagar con agua fría a tibia (no caliente) y se debe insertar de nuevo inmediatamente.

Si Mithraring ha estado fuera de la vagina por **menos de 3 horas**, la eficacia anticonceptiva no se reduce. La mujer debe insertar el anillo de nuevo lo antes posible, pero a más tardar dentro de las 3 horas.

Si Mithraring ha estado fuera de la vagina, o sospecha de ello, por **más de 3 horas durante la 1ra o 2da semana** de uso, la eficacia anticonceptiva se puede reducir. La mujer debe insertar de nuevo el anillo tan pronto lo recuerde. Se debe usar un método de barrera como un condón masculino hasta que Mithraring haya estado en la vagina continuamente por 7 días. Cuanto más tiempo Mithraring haya estado fuera de la vagina y cuanto más cerca esté del intervalo sin anillo, mayor es el riesgo de un embarazo.

Si Mithraring ha estado fuera de la vagina, o sospecha de ello, por **más de 3 horas durante la 3ra semana** del período de uso de tres semanas, la eficacia anticonceptiva puede reducirse. La mujer debe desechar ese anillo, y debe escoger una de las siguientes dos opciones:

1. Insertar un nuevo anillo de inmediato.

Tenga en cuenta que: Insertar un nuevo anillo empezará el próximo período de uso de tres semanas. Puede que la mujer no experimente un sangrado por privación de su ciclo anterior. Sin embargo, puede ocurrir un manchado o sangrado intermenstrual.

2. Tenga un sangrado por privación e inserte un nuevo anillo a más tardar 7 días (7x24 horas) a partir del momento en que el anillo anterior se retiró o se cayó.

Tenga en cuenta que: Esta opción solo se debe escoger si el anillo ha sido usado continuamente por los 7 días anteriores.

Si Mithraring estuvo fuera de la vagina por un período de tiempo desconocido, se puede considerar una posibilidad de embarazo. Haga una prueba de embarazo antes de insertar un nuevo anillo.

• Qué hacer en caso de un uso de anillo alargado

Aunque este no sea el régimen recomendado, siempre que Mithraring haya sido usado por un **máximo de 4 semanas**, la eficacia anticonceptiva sigue siendo adecuada. La mujer puede mantener su intervalo sin anillo de una semana y luego insertar un nuevo anillo. Si Mithraring ha quedado en su lugar por **más de 4 semanas**, la eficacia anticonceptiva puede reducirse y se debe descartar el embarazo antes de insertar un nuevo Mithraring.

Si la mujer no ha seguido el régimen recomendado y posteriormente no tiene un sangrado por privación en el siguiente intervalo sin anillo, se debe descartar el embarazo antes de insertar un nuevo Mithraring.

CÓMO CAMBIAR PERÍODOS O CÓMO RETRASAR UN PERÍODO

Si en casos excepcionales se necesita **retrasar** un período, la mujer puede insertar un nuevo anillo sin tener un intervalo sin anillo. El próximo anillo se puede usar hasta 3 semanas de nuevo. La mujer puede experimentar sangrado o manchado. El uso regular de Mithraring es entonces reanudado luego del intervalo sin anillo usual de una semana.

Para **cambiar** su período para otro día de la semana al que la mujer está acostumbrada con su esquema actual, se le puede recomendar acortar su próximo intervalo sin anillo tantos días como quiera. Cuanto más corto sea el intervalo sin anillo, mayor es el riesgo de no tener un sangrado por

deprivación y de experimentar un sangrado y manchado intermenstrual durante el uso del próximo anillo.

4.3. Contraindicaciones

Los AHCs no se deben usar en las siguientes condiciones. Si alguna de las condiciones aparece por primera vez durante el uso de Mithraring, se debe retirar de inmediato.

- Presencia o riesgo de tromboembolia venosa (TEV)
 - o Tromboembolia Venosa – TEV actual (en anticoagulantes) o historial de ello (por ej. trombosis venosa profunda [TVP] o embolia pulmonar [EP]).
 - o Predisposición hereditaria conocida o adquirida para tromboembolia venosa, tal como resistencia a la PCA (incluyendo Factor V Leiden), deficiencia de antitrombina – III, deficiencia de proteína C, deficiencia de proteína S.
 - o Cirugía mayor con inmovilización prolongada (ver sección 4.4).
 - o Un alto riesgo de tromboembolia venosa debido a la presencia de múltiples factores de riesgo (ver sección 4.4).
- Presencia o riesgo de tromboembolia arterial (TEA)
 - o Tromboembolia arterial – tromboembolia arterial actual, historial de tromboembolia arterial (por ej. infarto de miocardio) o pródromo (por ej. angina de pecho).
 - o Accidente cerebrovascular – derrame actual, historial de derrame o pródromo (por ej. accidente isquémico transitorio AIT).
 - o Predisposición hereditaria conocida o adquirida para tromboembolia arterial, tal como hiperhomocisteinemia y anticuerpos antifosfolípidos (anticuerpos anticardiolipinas, anticoagulante lúpico).
 - o Historial de migraña con síntomas neurológicos focales.
 - o Un alto riesgo de tromboembolia arterial debido a múltiples factores de riesgo (ver sección 4.4) o a la presencia de un factor de riesgo grave tal como:
 - diabetes mellitus con síntomas vasculares
 - hipertensión grave
 - dislipoproteinemias graves.
- Pancreatitis o historial de la misma si asociada con hipertrigliceridemia grave.
- Presencia o historial de enfermedad hepática grave siempre y cuando los valores de la función hepática no se hayan normalizado.
- Presencia o historial de tumores hepáticos (benignos o malignos).
- Condiciones malignas conocidas o sospechadas de los órganos genitales o de los senos si existe influencia de esteroides sexuales.
- Sangrado vaginal no diagnosticado.
- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Mithraring está contraindicado para el uso concomitante con productos sanitarios que contengan ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y dasabuvir, medicamentos que contengan glecaprevir / pibrentasvir o sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (ver sección 4.5).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

ADVERTENCIAS

Si algunas de las condiciones o factores de riesgo mencionados a continuación están presentes, la idoneidad de este medicamento debe discutirse con la mujer.

En caso de empeoramiento, o aparecimiento por primera vez de alguna de estas condiciones o factores de riesgo, se le recomienda a la mujer a contactar a su médico para determinar si el uso de este medicamento debe o no ser interrumpido.

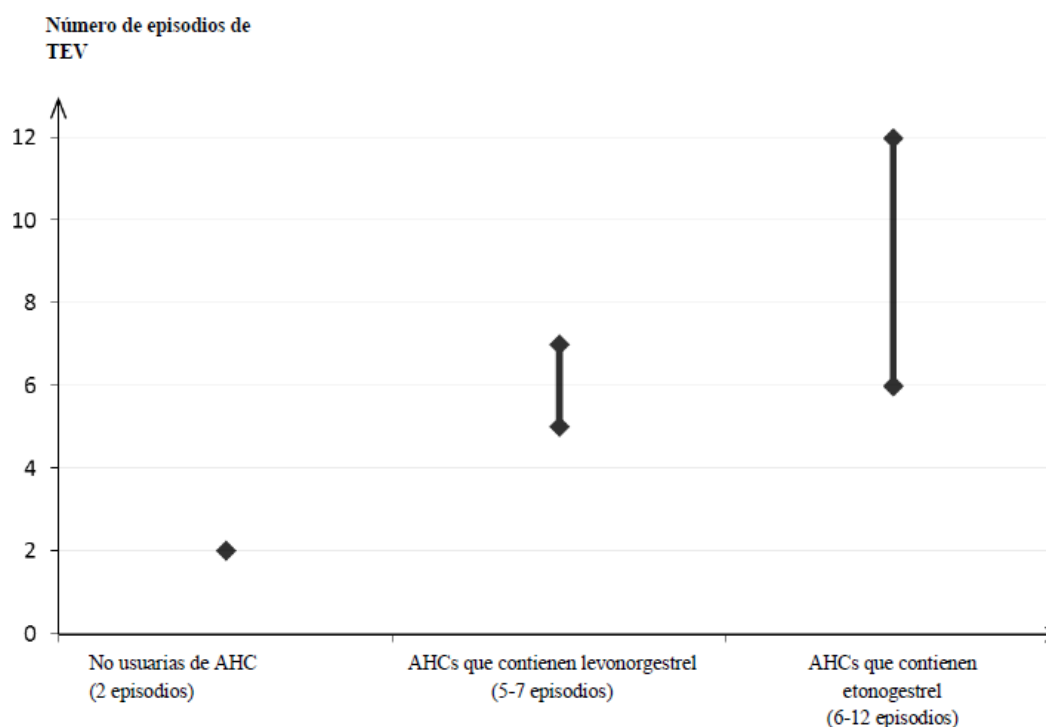
1. Trastornos circulatorios

Riesgo de tromboembolia venosa (TEV)

- El uso de cualquier anticonceptivo hormonal combinado (AHC) aumenta el riesgo de una tromboembolia venosa (TEV) comparado con no usarlo. **Los productos que contienen levonorgestrel, noretisterona o norgestimato se asocian a un menor riesgo de TEV. Otros productos tales como este medicamento puede tener hasta el doble de este nivel de riesgo. La decisión de usar cualquier otro producto que no sea el de menor riesgo de TEV debe tomarse solo después de una conversación con la mujer para asegurarse de que ella entiende el riesgo de TEV con este medicamento, de cómo sus actuales factores de riesgo influyen en este riesgo, y de que su riesgo de TEV es mayor en el primer año de uso. También existe algunas evidencias de que el riesgo aumenta cuando un AHC es tomado nuevamente después de una pausa de 4 semanas o más.**
- En mujeres que no usan un AHC y no están embarazadas, cerca de 2 en cada 10.000 desarrollarán una TEV en un período de un año. Sin embargo, en cualquier mujer individual, el riesgo puede ser mucho mayor, dependiendo de sus factores de riesgo subyacentes (ver a continuación).
- Se estima que de 10.000 mujeres que usan un AHC de baja dosis que contenga levonorgestrel, cerca de 6¹ desarrollarán una TEV en un año. Se han encontrado resultados inconsistentes en el riesgo de TEV con este medicamento comparado con AHCs que contienen levonorgestrel (con estimaciones de riesgo relativo que van desde ningún aumento, RR=0,96, a un aumento de casi el doble, RR=1,90). Esto corresponde a entre aproximadamente 6 y 12 TEVs en un año de cada 10.000 mujeres que usan este medicamento
- En ambos casos, el número de TEVs por año es menor que el número esperado en mujeres durante el embarazo o en el período de posparto.
- La TEV puede ser fatal en 1-2 % de los casos.

Número de episodios de TVE por cada 10.000 mujeres en un año

¹ Rango medio de 5-7 por 10.000 WY, basado en un riesgo relativo para AHCs que contienen levonorgestrel versus el no uso de aproximadamente 2.3 a 3.6



- Extremadamente raro, se ha reportado que la trombosis ocurre en usuarias de AHC en otros vasos sanguíneos, por ej. venas y arterias hepáticas, mesentéricas, renales o retinianas.

Factores de riesgo para TEV

El riesgo de complicaciones tromboembólicas venosas en usuarias de AHC puede aumentar significativamente en una mujer con factores de riesgo adicionales, sobretodo si existen múltiples factores de riesgo (ver tabla).

Este medicamento está contraindicado si una mujer tiene múltiples factores de riesgo que la coloque en riesgo de una trombosis venosa (ver sección 4.3). Si una mujer tiene más de un factor de riesgo, es posible que el aumento del riesgo sea mayor que la suma de los factores individuales - en este caso se debe considerar su riesgo total de TEV. Si el balance entre los beneficios y los riesgos es considerado negativo, no se debe prescribir un AHC (ver sección 4.3).

Tabla: Factores de riesgo para TEV

Factor de riesgo	Comentario
Obesidad (índice de masa corporal superior a 30 kg/m ²)	El riesgo aumenta significativamente a medida que el IMC aumenta. Es particularmente importante considerar si están presentes otros factores de riesgo.
La inmovilización prolongada, cirugía mayor, cualquier cirugía a las piernas o pelvis, neurocirugía, o trauma mayor Tenga en cuenta que: La inmovilización temporaria incluyendo los viajes aéreos > 4 horas también pueden ser un factor de riesgo	En estas situaciones, se recomienda interrumpir el uso del parche/píldora/anillo (en caso de cirugía electiva por lo menos cuatro semanas de antelación) y no reanudar hasta dos semanas después de adquirir total removilización. Debe ser usado otro método anticonceptivo para

para TEV, sobretodo en mujeres con otros factores de riesgo.	evitar el embarazo accidental. Debe ser considerada una terapia antitrombótica si este medicamento no ha sido interrumpido con antelación.
Antecedentes familiares positivos (algún caso de tromboembolia venosa en un hermano o padre sobretodo a una edad relativamente temprana, por ej. antes de los 50).	Si sospecha de predisposición hereditaria, la mujer debe ser referida a un especialista antes de decidir sobre el uso de cualquier AHC.
Otras condiciones médicas asociadas con la TEV	Cáncer, lupus eritematoso sistémico, síndrome urémico hemolítico, enfermedad intestinal inflamatoria grave (enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa) y anemia drepanocítica.
Aumento de la edad	Sobretodo mayores de 35 años.

- No existe consenso sobre el posible papel de las venas varicosas y la tromboflebitis superficial en el inicio o la progresión de la trombosis venosa.
- Se debe considerar el riesgo aumentado de tromboembolia en el embarazo, y sobretodo en el período de 6 semanas de puerperio (para información sobre "Embarazo y lactancia" ver sección 4.6)

Síntomas de TEV (trombosis venosa profunda y embolia pulmonar)

En caso de síntomas, se le recomienda a las mujeres buscar atención médica urgente e informar al profesional médico de que está tomando un AHC.

Los síntomas de una trombosis venosa profunda (TVP) pueden incluir:

- hinchazón unilateral de la pierna y/o pié o a lo largo de una vena de la pierna;
- dolor o sensibilidad en la pierna que se puede sentir solo cuando está parada o al caminar;
- aumento del calor en la pierna afectada; piel roja o decolorada en la pierna.

Los síntomas de una embolia pulmonar (EP) pueden incluir:

- inicio repentino de falta de aliento inexplicable o respiración rápida;
- tos repentina que puede estar asociada con hemoptisis;
- dolor agudo en el pecho;
- aturdimiento grave o mareos;
- ritmo cardíaco rápido o irregular;

Algunos de estos síntomas (por ej. "falta de aliento", "tos") no son específicos y pueden ser malinterpretados como eventos más comunes o menos graves (por ej. infecciones del tracto respiratorio).

Otras señales de oclusión vascular pueden incluir: dolor repentino, hinchazón y ligera decoloración azul de una extremidad.

Si la oclusión ocurre en un ojo, los síntomas pueden variar desde una visión borrosa sin dolor que puede progresar a la pérdida de la visión. Algunas veces la pérdida de la visión puede ocurrir casi inmediatamente.

Riesgo de tromboembolia arterial (TEA)

Estudios epidemiológicos han asociado el uso de AHCs con un mayor riesgo de tromboembolia arterial (infarto de miocardio) o de accidente cerebrovascular (por ej., ataque isquémico transitorio, derrame cerebral). Los eventos tromboembólicos arteriales pueden ser fatales.

Factores de riesgo para TEA

El riesgo de complicaciones tromboembólicas arteriales o de un accidente cerebrovascular en usuarias de AHC aumenta en mujeres con factores de riesgo (ver tabla). Este medicamento está contraindicado si una mujer tiene un factor de riesgo grave o múltiples factores de riesgo para TEA que la coloquen en un mayor riesgo de una trombosis arterial (ver sección 4.3). Si una mujer tiene más de un factor de riesgo, es posible que el aumento del riesgo sea mayor que la suma de los factores individuales - en este caso se debe considerar su riesgo total. Si el balance entre los beneficios y los riesgos es considerado negativo, no se debe prescribir un AHC (ver sección 4.3).

Tabla: Factores de riesgo para TEA

Factor de riesgo	Comentario
Aumento de la edad	Sobretudo mayores de 35 años.
Fumar	Se le recomienda a las mujeres no fumar si desean usar un AHC. A las mujeres mayores de 35 años que siguen fumando, se le recomienda fuertemente usar un método anticonceptivo diferente.
Hipertensión	
Obesidad (índice de masa corporal superior a 30 kg/m ²)	El riesgo aumenta significativamente a medida que el IMC aumenta. Particularmente importante en mujeres con factores de riesgo adicionales.
Antecedentes familiares positivos (algún caso de tromboembolia arterial en un hermano o padre sobretudo a una edad relativamente temprana, por ej. antes de los 50).	Si sospecha de predisposición hereditaria, la mujer debe ser referida a un especialista antes de decidir sobre el uso de cualquier AHC.
Migraña	Un aumento de la frecuencia o de la gravedad de la migraña durante el uso del AHC (el cual puede ser un pródromo de un evento cerebrovascular) puede ser una razón para la interrupción inmediata.
Otras condiciones médicas asociadas con eventos vasculares adversos.	Diabetes mellitus, hiperhomocisteinemia, valvulopatía y fibrilación atrial, dislipoproteinemias y lupus eritematoso sistémico.

Síntomas de una TEA

En caso de síntomas, se le recomienda a las mujeres buscar atención médica urgente e informar al profesional médico de que está tomando un AHC.

Los síntomas de un accidente cerebrovascular pueden incluir:

- debilidad repentina o adormecimiento de la cara, el brazo o la pierna, especialmente en un lado del cuerpo;
- problemas repentinos para caminar, mareos, pérdida del equilibrio o coordinación;
- confusión repentina, problemas para hablar o entender;
- problemas repentinos para ver en uno o ambos ojos;
- dolor de cabeza repentino, grave o prolongado sin causa conocida;
- pérdida de la conciencia o desmayo con o sin convulsión.

Síntomas temporales sugieren que el evento es un accidente isquémico transitorio (AIT).

Los síntomas de un infarto de miocardio (IM) pueden incluir:

- dolor, malestar, presión, pesadez, sensación de opresión o plenitud en el pecho, en el brazo o por debajo del esternón;
- malestar que se extiende a la espalda, mandíbula, garganta, brazo y estómago;
- sensación de estar lleno, indigestión o asfixia;
- sudoración, náuseas, vómitos o mareos;
- debilidad extrema, ansiedad o falta de aliento;
- ritmo cardíaco rápido o irregular.

• En caso de sospecha o confirmación de una TEV o TEA, el uso del AHC debe ser interrumpido. Se debe iniciar una anticoncepción adecuada debido a la teratogenicidad de la terapia anticoagulante (cumarinas).

2. Tumores

• Los estudios epidemiológicos indican que el uso a largo plazo de anticonceptivos orales representa un factor de riesgo para el desarrollo de cáncer de cuello uterino en mujeres infectadas con el virus del papiloma humano (VPH). Sin embargo, todavía hay incertidumbre sobre el grado en que este hallazgo está influenciado por los efectos de confusión (por ej. diferencias en el número de parejas sexuales o en el uso de anticonceptivos de barrera). No hay datos epidemiológicos disponibles sobre el riesgo de cáncer de cuello uterino en usuarias de este medicamento (ver '*Examen/consulta médica*').

• Un meta-análisis de 54 estudios epidemiológicos reportó que existe un riesgo relativo ligeramente mayor (RR = 1,24) del cáncer de mama ser diagnosticado en mujeres que usan actualmente AHCs. El exceso de riesgo desaparece gradualmente en el transcurso de 10 años después del cese del uso del AOC. Ya que el cáncer de mama es raro en mujeres con menos de 40 años, el número excesivo de diagnósticos de cáncer de mama en usuarias actuales y recientes de AOCs es menor en relación al riesgo general de sufrir cáncer de mama. Los diagnósticos de cáncer de mama en usuarias que siempre han usado AHCs tienden a ser menos avanzados clínicamente que los diagnósticos de cáncer en usuarias que nunca los han usado. El patrón observado del aumento de riesgo se puede deber a un diagnóstico temprano de cáncer de mama en usuarias de AOC, de los efectos biológicos de los AOCs o de una combinación de ambos.

- En casos raros, tumores hepáticos benignos, y en casos aún más raros, tumores hepáticos malignos han sido reportados en usuarias de AOCs. En casos aislados, estos tumores han provocado hemorragias intraabdominales que ponen en peligro la vida. Por consiguiente, se debe considerar un tumor hepático en el diagnóstico diferencial cuando ocurra dolor en la parte superior del abdomen, agrandamiento del hígado o señales de hemorragia intraabdominal en mujeres que usen este medicamento.

3. Otras condiciones

- Las mujeres con hiperhomocisteinemia, o con antecedentes familiares de la misma, puede tener un mayor riesgo de pancreatitis cuando usa anticonceptivos hormonales.

- Aunque muchas mujeres que usan anticonceptivos hormonales han reportado pequeños aumentos en la presión arterial, los aumentos clínicamente relevantes son raros. No se ha establecido una relación definitiva entre el uso de anticonceptivos hormonales y la hipertensión clínica. Sin embargo, si se desarrolla una hipertensión clínicamente significativa sostenida durante el uso de este medicamento, entonces es prudente para el médico suspender el uso del anillo y tratar la hipertensión. Cuando se considere apropiado, el uso de este medicamento se puede reanudar si los valores normotensos se pueden lograr con una terapia antihipertensiva.

- Las siguientes condiciones han sido reportadas que ocurren o empeoran tanto con el embarazo como durante el uso de anticonceptivos hormonales, pero la evidencia de una relación con su uso es inconclusa: ictericia y/o prurito relacionado con colestasis; formación de cálculos biliares; porfiria; lupus eritematoso sistémico; síndrome urémico hemolítico; corea de Sydenham; herpes gestationis; pérdida auditiva relacionada con la otoesclerosis.

- Los estrógenos exógenos pueden inducir o exacerbar los síntomas de angioedema hereditario y adquirido.

- Las alteraciones agudas o crónicas de la función hepática pueden requerir la interrupción del uso de este medicamento hasta que los marcadores de la función hepática vuelvan a la normalidad. La recurrencia de la ictericia colestásica y/o el prurito relacionado con la colestasis, que ocurrió primero durante el embarazo o el uso previo de esteroides sexuales, requiere la interrupción del anillo.

- Aunque los estrógenos y los progestágenos pueden tener un efecto sobre la resistencia a la insulina periférica y la tolerancia a la glucosa, no hay evidencia de la necesidad de alterar el régimen terapéutico en las diabéticas que usan anticonceptivos hormonales. Sin embargo, las mujeres diabéticas deben ser cuidadosamente vigiladas durante el uso de este medicamento sobretodo en los primeros meses.

- Se ha reportado que el inicio o el deterioro de la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa ocurren con el uso de anticonceptivos hormonales, pero la evidencia de una asociación con su uso no es concluyente.

El cloasma puede ocurrir ocasionalmente, sobretodo en mujeres con un historial de cloasma gravídico. Las mujeres con una tendencia para el cloasma deben evitar exponerse al sol o a la radiación ultravioleta durante el uso de este medicamento.

- Si una mujer tiene alguna de las siguientes condiciones, puede que no sea capaz de insertar este medicamento correctamente o puede, de hecho, perder el anillo: prolapso del cuello uterino, cistocele y/o rectocele, estreñimiento grave o crónico.

Muy raramente, se ha reportado que este medicamento se inserta inadvertidamente en la uretra y posiblemente termina en la vejiga. Por lo tanto, se debe considerar una posición incorrecta en el diagnóstico diferencial en caso de síntomas de cistitis.

- Durante el uso de este medicamento, las mujeres pueden ocasionalmente experimentar vaginitis. No existen indicios de que la eficacia de este medicamento sea afectada por el tratamiento de la vaginitis, o de que el uso de este medicamento afecte el tratamiento de la vaginitis (ver sección 4.5).

- Muy raramente, se ha reportado que el anillo se adhiere al tejido vaginal, necesitando ser retirado por un profesional médico. En algunos casos, cuando el tejido había crecido sobre el anillo, la remoción se lograba al cortar el anillo sin incidir el tejido vaginal suprayacente

- El estado de animo depresivo y la depresión son efectos secundarios bien conocidos del uso del anticonceptivo hormonal (ver sección 4.8). La depresión puede ser seria y es un factor de riesgo bien conocido para el comportamiento suicida y el suicidio. Se le recomienda a las mujeres contactar a su médico en caso de cambios de humor y síntomas depresivos, incluso poco después de iniciar el tratamiento.

EXAMEN/CONSULTA MÉDICA

Antes de iniciar o reiniciar el uso de este medicamento, se debe tomar un historial médico completo (incluyendo los antecedentes familiares) y se debe descartar el embarazo. Se debe medir la presión arterial y se debe realizar un examen físico, siguiendo las contraindicaciones (ver sección 4.3) y las advertencias (ver sección 4.4). Es importante llamar la atención de la mujer para la información sobre la trombosis venosa y arterial, incluyendo el riesgo de este medicamento comparado con otros AHCs, los síntomas de la TEV y la TEA, los factores de riesgo conocidos y qué hacer en caso de sospecha de una trombosis.

También se debe instruir a la mujer a leer cuidadosamente el prospecto y a seguir las recomendaciones dadas. La frecuencia y naturaleza de los exámenes deben basarse en las guías de práctica establecidas y adaptarse a cada mujer.

Las mujeres deben ser informadas de que los anticonceptivos hormonales no protegen contra las infecciones por VIH (SIDA) ni otras enfermedades de transmisión sexual.

EFICACIA REDUCIDA

La eficacia de este medicamento puede reducirse en caso del no cumplimiento (sección 4.2), o cuando son usados medicamentos concomitantes que disminuyen la concentración plasmática de etinilestradiol y/o etonogestrel.

CONTROL DE CICLO REDUCIDO

El sangrado irregular (manchado o sangrado intermenstrual) puede ocurrir durante el uso de este medicamento. Si los sangrados irregulares ocurren después de los ciclos previamente regulares durante el uso de este medicamento según el régimen recomendado, entonces deben considerarse causas no hormonales, y son indicadas medidas de diagnóstico adecuadas para excluir malignidad o embarazo. Estas pueden incluir el legrado.

En algunas mujeres un sangrado por privación puede no ocurrir durante el intervalo sin anillo. Si este medicamento ha sido usado según las instrucciones descritas en la sección 4.2, es improbable que la mujer quede embarazada. Sin embargo, si este medicamento no ha sido usado según estas instrucciones antes de la primera pérdida de sangrado por privación o si se han perdido dos sangrados por privación, el embarazo debe ser descartado antes de interrumpir el uso de este medicamento

EXPOSICIÓN MASCULINA AL ETINILESTRADIOL Y AL ETONOGESTREL

No se ha examinado el alcance y el posible papel farmacológico de la exposición de parejas sexuales masculinas al etinilestradiol y el etonogestrel a través de la absorción por el pene.

ANILLOS ROTOS

En ocasiones muy raras, se ha reportado que este medicamento se desconecta durante el uso (ver sección 4.5). Se ha notificado lesión vaginal asociada con la rotura de anillo. Se le recomienda a la mujer retirar el anillo roto e insertar un nuevo anillo lo antes posible y usar un método de barrera tal como un condón masculino por los próximos 7 días. Se debe considerar la posibilidad de un embarazo y la mujer debe contactar a su médico.

EXPULSIÓN

Ha sido reportado que este medicamento es expulsado, por ejemplo, si el anillo no ha sido insertado adecuadamente, durante la remoción de un tampón, durante las relaciones sexuales, o en caso de estreñimiento grave o crónico. La expulsión prolongada puede conducir a una falla anticonceptiva y/o a un sangrado intermenstrual. Por lo tanto, para asegurar la eficacia, se le recomienda a la mujer verificar regularmente la presencia de este medicamento (por ejemplo, antes y después del coito).

Si este medicamento ha sido accidentalmente expulsado y ha estado fuera de la vagina por **menos de 3 horas**, la eficacia anticonceptiva no se reduce. La mujer debe enjuagar el anillo en agua fría a tibia (no caliente) y debe insertar el anillo de nuevo lo antes posible, pero a más tardar dentro de las 3 horas.

Si este medicamento ha estado fuera de la vagina, o sospecha de ello, por **más de 3 horas**, la eficacia anticonceptiva puede reducirse. En ese caso, debe seguirse la recomendación aplicable dada en la sección 4.2 *'Qué hacer si el anillo ha estado temporalmente fuera de la vagina'*

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS

Tenga en cuenta que: Se debe consultar la información de prescripción de los medicamentos concomitantes para identificar posibles interacciones.

Efectos de otros medicamentos en Mithraring

Las interacciones pueden ocurrir con drogas o productos herbales que inducen enzimas microsomales que puede resultar en una mayor depuración de las hormonas sexuales y que puede conducir a un sangrado intermenstrual y/o falla anticonceptiva.

Gestión

La inducción enzimática ya se puede observar luego de pocos días de tratamiento. La inducción enzimática máxima se ve generalmente al cabo de pocas semanas. Tras el cese de la terapia farmacológica, la inducción enzimática se puede mantener durante cerca de 4 semanas.

Tratamiento a corto plazo

Las mujeres en tratamiento con inductores enzimáticos o productos herbales, deben usar temporalmente un método de barrera u otro método anticonceptivo adicional a este medicamento. Tenga en cuenta que: este medicamento no se debe usar con un diafragma, capuchón cervical o condón femenino. Se debe usar un método de barrera durante todo el tiempo de la terapia farmacológica concomitante y durante 28 días después de su interrupción. Si la administración de la droga concomitante se prolonga más allá de las 3 semanas de un ciclo con anillo, el próximo anillo se debe insertar inmediatamente sin tener el intervalo sin anillo habitual.

Tratamiento a largo plazo

A las mujeres en tratamiento a largo plazo con principios activos de inducción enzimática hepática se le recomienda el uso de otro método anticonceptivo confiable y no hormonal.

Las siguientes interacciones han sido reportadas en la literatura.

Principios que aumentan la depuración de los anticonceptivos hormonales combinados

Las interacciones pueden ocurrir con medicamentos o productos herbales que inducen enzimas microsomales, sobretodo enzimas del citocromo P450 (CIP), que puede resultar en una mayor depuración de las hormonas sexuales y que puede disminuir la efectividad de los anticonceptivos hormonales combinados, incluyendo Este medicamento. Estos productos incluyen fenitoína, fenobarbital, primidone, bosentán, carbamazepine, rifampicin, y posiblemente también oxcarbazepina, topiramato, felbamato, griseofulvina, algunos inhibidores de la proteasa del VIH (por ej., ritonavir) e inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (por ej., efavirenz), y productos que contienen el remedio natural de la hierba de San Juan.

Principios con efectos variables en la depuración de los anticonceptivos hormonales combinados

Cuando coadministrados con anticonceptivos hormonales, muchas combinaciones de inhibidores de la proteasa del VIH (por ej., nelfinavir) e inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (por ej., nevirapina), y/o combinaciones con productos médicos contra el virus de la Hepatitis C (VHC) (por ej., boceprevir, telaprevir), pueden aumentar o disminuir las concentraciones plasmáticas de progestágenos, incluyendo etonogestrel o estrógeno. El efecto neto de estos cambios pueden ser clínicamente relevantes en algunos casos.

Principios que disminuyen la depuración de los anticonceptivos hormonales combinados

La relevancia clínica de las posibles interacciones con inhibidores enzimáticos sigue siendo desconocido. La administración concomitante de inhibidores CYP3A4 fuertes (por ej., ketoconazole, itraconazole, clarithromycin) o moderados (por e., fluconazole, diltiazem, erythromycin) puede aumentar las concentraciones séricas de estrógenos o progestágenos, incluyendo etonogestrel.

Se han notificado casos de apertura del anillo durante el uso concomitante de preparados intravaginales, incluidos los antimicóticos, los antibióticos y los lubricantes (ver sección 4.4, 'Anillos rotos'). Con base en los parámetros farmacocinéticos, los antimicóticos y espermicidas administrados por vía vaginal son improbables de afectar la eficacia anticonceptiva y la seguridad de este medicamento.

Los anticonceptivos hormonales pueden interferir con el metabolismo de otras drogas. En consecuencia, las concentraciones plasmáticas y tisulares, tanto pueden aumentar (por ej., ciclosporina) como disminuir (por ej., lamotrigina).

Interacciones farmacodiámicas

Durante los ensayos clínicos con pacientes tratados por infecciones del virus de la hepatitis C (VHC) con medicamentos que contienen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y dasabuvir con o sin ribavirina, se produjeron aumentos en los niveles de transaminasas (ALT) 5 veces superiores al límite superior normal (LSN) con una frecuencia significativamente mayor en mujeres que utilizaban medicamentos que contenían etinilestradiol, como los anticonceptivos hormonales combinados (AHC). Además, también se observaron elevaciones de ALT en pacientes tratadas con glecaprevir/pibrentasvir o sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir, que utilizaban medicamentos que contenían etinilestradiol, como los anticonceptivos hormonales combinados (ver sección 4.3).

Por lo tanto, las usuarias de este medicamento deben cambiar para un método anticonceptivo alternativo (por ej., métodos anticonceptivos solo de progesterona o no hormonales) antes de comenzar la terapia con estos regímenes farmacológicos combinados. Este medicamento puede ser reiniciado 2 semanas después de completar el tratamiento con este régimen farmacológico combinado.

PRUEBAS DE LABORATORIO

El uso de anticonceptivos con esteroides puede influenciar los resultados de ciertas pruebas de laboratorio, incluyendo los parámetros bioquímicos del hígado, tiroides, función suprarrenal y renal, niveles plasmáticos de proteínas portadoras, (por ej., globulina fijadora de corticoesteroides y globulina fijadora de hormonas sexuales), fracciones lipídicas / lipoproteínas, parámetros del metabolismo glucídico y parámetros de coagulación y fibrinólisis. Los cambios generalmente se mantienen dentro del rango normal de laboratorio.

INTERACCIÓN CON TAMPONES

Los parámetros farmacocinéticos muestran que el uso de tampones no tiene efecto en la absorción sistémica de las hormonas liberadas por este medicamento. En raras ocasiones, este medicamento puede ser expulsado durante la extracción de un tampón (ver recomendación para "*Qué hacer si el anillo ha estado temporalmente fuera de la vagina*").

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Fertilidad

Este medicamento está indicado para la prevención del embarazo. Si la mujer desea parar de usar este medicamento porque desea salir embarazada, se le recomienda esperar hasta que tenga un período menstrual antes de intentar concebir ya que esto le ayudará a calcular cuándo nacerá el bebé.

Embarazo

Este medicamento no está indicado durante el embarazo. Si ocurre el embarazo con este medicamento colocado, se debe retirar el anillo. Amplios estudios epidemiológicos no han revelado ni un mayor riesgo de anomalías congénitas en los niños nacidos de mujeres que usaron AOCs antes del embarazo, ni un efecto teratogénico cuando los AOCs fueron usados inadvertidamente durante el embarazo temprano.

Un estudio clínico a un pequeño número de mujeres demostró que a pesar de la administración intravaginal, las concentraciones uterinas de anticonceptivos con esteroides con Mithraring son similares a los niveles observados en las usuarias de AOCs (ver sección 5.2). No se ha reportado experiencia clínica de los resultados de embarazos expuestos a este medicamento.

Se debe considerar un mayor riesgo de TEV durante el período de posparto cuando comienza este medicamento de nuevo (ver secciones 4.2 y 4.4).

Lactancia

La lactancia puede estar influenciada por los estrógenos, ya que pueden reducir la cantidad y cambiar la composición de la leche materna. Por lo tanto, no se recomienda generalmente el uso de este medicamento hasta que la madre lactante haya destetado completamente a su hijo. Pequeñas cantidades de esteroides anticonceptivos y/o sus metabolitos puede excretarse con la leche, pero no hay evidencia de que esto afecte negativamente la salud del bebé.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de este medicamento sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8. Reacciones adversas

Los efectos no deseados más frecuentemente reportados en los ensayos clínicos con este medicamento fueron dolor de cabeza e infecciones vaginales y flujo vaginal, cada uno reportado por 5-6% de las mujeres.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Se ha observado un mayor riesgo de eventos trombóticos y tromboembólicos arteriales y venosos, incluyendo infarto de miocardio, derrame cerebral, ataques isquémicos transitorios, trombosis venosa y embolia pulmonar, en mujeres que usan AHCs, los cuales son discutidos con más detalle en la sección 4.4.

También se han reportados otros efectos no deseados en mujeres que usan AHCs: estos son discutidos con más detalle en la sección 4.4.

Las reacciones adversas a drogas que han sido reportadas en ensayos clínicos, estudios observacionales o durante el uso posterior a la comercialización con este medicamento están enumerados en la Tabla a continuación. El término MedDRA más apropiado para describir un determinado evento adverso se encuentra en la lista.

Todas las reacciones adversas están enumeradas por clase y frecuencia de sistema de órgano; frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), y desconocido (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Sistema orgánico	Frecuente	Poco frecuente	Raro	Desconocido ¹
Infecciones e infestaciones.	Infección vaginal	Cervicitis, Cistitis, Infección del tracto urinario		
Trastornos del sistema inmunitario				Reacción de hipersensibilidad, incluido anafilaxia. Exacerbación de los síntomas de angioedema hereditario y adquirido.
Trastornos metabólicos y alimenticios		Aumento del apetito		
Trastornos psiquiátricos	Depresión, disminución del libido	Labilidad afectada, Estado de ánimo alterado, Cambios de humor		
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza, Migraña	Mareos, Hipoestesia		
Trastornos oculares		Disturbio visual		
Trastornos vasculares		Sofoco	Tromboembolia venosa Tromboembolia arterial	
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal, Nausea	Distensión abdominal, Diarrea, Vómitos, Estreñimiento		
Trastornos del tejido cutáneo y	Acné	Alopecia, Eczema, Prurito, Erupción,		Cloasma

subcutáneo		Urticaria		
Trastornos del tejido musculoesquelético y conectivo		Dolor de espalda; Espasmos musculares; Dolor en las extremidades		
Trastornos renales y urinarios		Disuria, Urgencia de micción, Polaquiuria		
Trastornos del sistema reproductor mamarios	Sensibilidad mamaria, Prurito genital femenino, Dismenorrea, Dolor pélvico, Flujo vaginal	Amenorrea, Malestar mamario, Aumento mamario, Masa mamaria, Pólipo cervical, Sangrado durante el coito, Dispareunia, Ectropión del cérvix, Enfermedad fibroquística de la mama, Menorragia, Metrorragia, Malestar pélvico, Síndrome premenstrual, Espasmo uterino, Sensación de ardor vaginal, Olor vaginal, Dolor vaginal, Malestar vulvovaginal, Sequedad vulvovaginal	Galactorrea	Trastornos del pene
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración		Fatiga, Irritabilidad, Indisposición, Edema, Sensación de cuerpo extraño		Crecimiento excesivo del tejido vaginal en sitio del anillo
Investigaciones	Aumento de peso	Aumento de la presión arterial		
Lesión, intoxicaciones y complicaciones de procedimiento	Molestia por el anillo vaginal, Expulsión del anillo vaginal	Complicación relativa al anillo vaginal		Lesión vaginal asociada con la rotura de anillo

¹⁾ Lista de los eventos adversos basados en el reporte espontaneo.

Han sido reportados tumores hormonodependientes (por ej., tumores hepáticos, cáncer de mama) asociados con el uso de AHCs. Para mayor información ver sección 4.4.

Interacciones

El sangrado intermenstrual y/o la falla anticonceptiva pueden ser el resultado de interacciones de otros medicamentos (inductores enzimáticos) con anticonceptivos hormonales (ver sección 4.5).

En muy raras ocasiones se ha observado que el anillo de Mithraring se abre por su soldadura durante su uso (ver secciones 4.4 y 4.5).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es

4.9. Sobredosis

No ha habido informes de graves efectos nocivos debido a una sobredosis de anticonceptivos hormonales. Los síntomas que pueden ocurrir en este caso son: náusea, vómitos y, en mujeres jóvenes, ligero sangrado vaginal. No existen antídotos y el tratamiento adicional debe ser sintomático.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Otros anticonceptivos ginecológicos, intravaginales, anillo vaginal con progestágeno y estrógeno, código ATC: G02BB01.

Mecanismo de acción

Este medicamento contiene etonogestrel y etinilestradiol. El etonogestrel es un progestágeno derivado de la 19-nortestosterona y se une con alta afinidad a los receptores de progesterona en los órganos objetivo. El etinilestradiol es un estrógeno ampliamente usado en productos anticonceptivos. El efecto anticonceptivo de anillo que contiene etonogestrel/etinilestradiol se basa en varios mecanismos, siendo el más importante la inhibición de la ovulación.

Eficacia clínica y seguridad Fueron realizados estudios clínicos en todo el mundo (EE.UU., UE, y Brasil) en mujeres entre los 18 y los 40 años. La eficacia anticonceptiva parecía ser al menos comparable con aquella conocida para los anticonceptivos orales combinados. La siguiente tabla muestra los Índices de Pearl (números de embarazos por cada 100 mujeres en un año de uso) encontrados en los estudios clínicos con anillo que contiene etonogestrel/etinilestradiol.

Método de análisis	Índice de Pearl	95 % IC	Nº de Ciclos
ITT (fallos de usuaria + método)	0,96	0,64 – 1,39	37.977

PP (fallos de método)	0,64	0,35 – 1,07	28.723
------------------------------	------	-------------	--------

Con el uso de AOCs de dosis más alta (0,05 mg de etinilestradiol) el riesgo de cáncer de endometrio y de ovario se reduce. Aun no está determinado si esto también se aplica a un anticonceptivo de dosis más baja como anillo que contiene etonogestrel/etinilestradiol.

PATRÓN DE SANGRADO

Un gran estudio comparativo con AO de 150/30 µg levonorgestrel/etinilestradiol (n=512 vs n=518) evaluando las características del sangrado vaginal en más de 13 ciclos demostró bajos índices de manchado y sangrado intermenstrual para anillo que contiene etonogestrel/etinilestradiol (2,0-6,4%). Además, el sangrado vaginal se restringió exclusivamente al intervalo sin anillo para la mayoría de los sujetos (58,8-72,8 %).

EFFECTOS SOBRE LA DENSIDAD MINERAL ÓSEA

Los efectos de anillo que contiene etonogestrel/etinilestradiol (n=76) sobre la densidad mineral ósea (DMO) fueron estudiados en comparación con un dispositivo intrauterino no hormonal (DIU) (n=31) en mujeres durante un período de dos años. No se observó ningún efecto adverso sobre la masa ósea.

Población pediátrica

La seguridad y eficacia de anillo que contiene etonogestrel/etinilestradiol en adolescentes con menos de 18 años no han sido estudiadas.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Etonogestrel

Absorción

El etonogestrel liberado por anillo que contiene etonogestrel/etinilestradiol es absorbido rápidamente por la mucosa vaginal. Las concentraciones séricas máximas de etonogestrel de aproximadamente 1.700 pg/mL son alcanzadas en cerca de 1 semana después de la inserción. Las concentraciones séricas muestran pequeñas fluctuaciones y lenta disminución de aproximadamente 1.600 pg/mL después de 1 semana, 1.500 pg/mL después de 2 semanas y 1.400 pg/mL después de 3 semanas de uso. La biodisponibilidad absoluta es de aproximadamente 100% la cual es mayor que después de la administración oral. Los niveles de etonogestrel cervical e intrauterino fueron medidos en un pequeño número de mujeres que usaban anillo que contiene etonogestrel/etinilestradiol o un anticonceptivo oral conteniendo 0,150 mg de desogestrel y 0,020 mg de etinilestradiol. Los niveles observados fueron comparables.

Distribución

El etonogestrel está unido a la albúmina sérica y a la globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG). El volumen aparente de la distribución del etonogestrel es de 2,3 L/kg.

Biotransformación

El etonogestrel se metaboliza por las vías conocidas del metabolismo de los esteroides. La aclaramiento sérico aparente es cerca de 3,5 L/h. No se encontró ninguna interacción directa con el etinilestradiol coadministrado.

Eliminación

Los niveles séricos de etonogestrel disminuyen en dos fases. La fase de eliminación terminal se caracteriza por una vida media de aproximadamente 29 horas. El etonogestrel y su metabolitos son excretados en una proporción urinaria a biliar de cerca de 1,7:1. La vida media de la excreción de los metabolitos es cerca de 6 días.

Etinilestradiol

Absorción

El etinilestradiol liberado por anillo que contiene etonogestrel/etinilestradiol es absorbido rápidamente por la mucosa vaginal. Las concentraciones séricas máximas de casi 35 pg/mL son alcanzadas 3 días después de la inserción y disminuyen a 19 pg/mL después de 1 semana, a 18 pg/mL después de 2 semanas y a 18 pg/mL después de 3 semanas de uso. La exposición sistémica mensual al etinilestradiol ($AUC_{0-\infty}$) con anillo que contiene etonogestrel/etinilestradiol es de 10,9 ng.h/mL. La biodisponibilidad absoluta es de aproximadamente 56% la cual es comparable con la administración ora del etinilestradiol. Los niveles de etinilestradiol cervical e intrauterino fueron medidos en un pequeño número de mujeres que usaban anillo que contiene etonogestrel/etinilestradiol o un anticonceptivo oral conteniendo 0,150 mg de desogestrel y 0,020 mg de etinilestradiol. Los niveles observados fueron comparables.

Distribución

El etinilestradiol está altamente unido mas no específicamente a la albumina sérica. Se determinó un volumen aparente de la distribución de casi 15 L/kg.

Biotransformación

El etinilestradiol se metaboliza principalmente por hidroxilación aromática, pero se forma una amplia variedad de metabolitos hidroxilados y metilados. Estos están presentes como metabolitos libres y como conjugados de sulfato y glucurónidos. La depuración aparente es de casi 35 L/h.

Eliminación

Los niveles séricos de etinilestradiol disminuyen en dos fases. La fase de eliminación terminal se caracteriza por una amplia variación individual en vida media, resultando en una mediana de vida media de aproximadamente 34 horas. El etinilestradiol sin alterar no es excretado; sus metabolitos son excretados en una proporción urinaria a biliar de cerca de 1,3:1. La vida media de la excreción de los metabolitos es cerca de 1,5 días.

Poblaciones especiales

Población pediátrica

Los parámetros farmacocinéticos de anillo que contiene etonogestrel/etinilestradiol en adolescentes femeninas postmenárgicas saludables con menos de 18 años no han sido estudiados.

Efecto de la insuficiencia renal

No se realizaron estudios para evaluar el efecto de la enfermedad renal en los parámetros farmacocinéticos de anillo que contiene etonogestrel/etinilestradiol.

Efecto de la insuficiencia hepática

No se realizaron estudios para evaluar el efecto de la enfermedad hepática en los parámetros farmacocinéticos de anillo que contiene etonogestrel/etinilestradiol. Sin embargo, hormonas esteroides pueden ser mal metabolizadas en mujeres con insuficiencia hepática.

Grupos étnicos

No se realizaron estudios formales para evaluar los parámetros farmacocinéticos en grupos étnicos.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos no clínicos con etinilestradiol y etonogestrel no revelan peligros especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de la farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico y toxicidad para la reproducción, además de los ya conocidos para los seres humanos.

Evaluación de Riesgos Medioambiental (ERA)

Los estudios de la evaluación de riesgos ambientales han demostrado que 17 α -etinilestradiol y etonogestrel pueden suponer un riesgo para los organismos de agua superficial (ver sección 6.6).

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Copolimero de etileno y acetato de vinilo, 28% acetato de vinilo;
Copolimero de etileno y acetato de vinilo, 9% acetato de vinilo;
Estearato de magnesio.

6.2. Incompatibilidades

No se aplica.

6.3. Periodo de validez

36 meses.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Antes de la entrega:

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

La bolsita contiene un este medicamento. La bolsita está hecha de papel de aluminio con una capa interna de polietileno lineal de baja densidad (LLDPE) y una capa externa de tereftalato de polietileno (PET). Dependiendo del país, tiene o no cierre zip. La bolsita está embalada en una caja de cartón impresa junto con el prospecto de embalaje. Cada caja contiene 1, 3 o 6 anillos. No todos los tamaños del paquete pueden ser comercializados.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ver sección 4,2.

Este medicamento debe insertarse antes de la fecha de caducidad. Después de retirarlo, este medicamento debe ser colocado de nuevo en la bolsita y debe ser desechado en la basura doméstica normal de forma a evitar el contacto accidental con terceros. El producto sanitario puede suponer un riesgo para el ambiente (ver sección 5.3). Este medicamento no se debe tirar al inodoro. Cualquier anillo no usado (caducado) debe ser eliminado de acuerdo con los requisitos locales.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Novalon S.A.
Rue Saint-Georges, 5
4000 Liege
Bélgica

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

84449

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Enero 2020

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Diciembre 2022

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) www.aemps.gob.es