

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Ornibel 0,120/0,015 mg za 24 hodín vaginálny inzert

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Ornibel obsahuje 11,0 mg etonogestrelu a 3,474 mg etinylestradiolu. Krúžok uvoľňuje za 24 hodín v priemere 0,120 mg etonogestrelu a 0,015 mg etinylestradiolu počas obdobia 3 týždňov.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Vaginálny inzert.

Ornibel je ohybný, priehľadný a bezfarebný až takmer bezfarebný krúžok s vonkajším priemerom 54 mm a priemerom v priereze 4 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Kontraceptívum.

Ornibel je určený pre ženy vo fertilnom veku. Bezpečnosť a účinnosť bola preukázaná u žien vo veku 18 až 40 rokov.

Pri rozhodovaní o predpísaní lieku Ornibel sa majú zväziť aktuálne rizikové faktory u danej ženy, najmä tie, ktoré sú spojené s venóznou tromboembóliou (VTE), a ako je riziko vzniku VTE pri používaní Ornibelu porovnateľné s inými kombinovanými hormonálnymi kontraceptívami (Combined Hormonal Contraceptives, CHC) (pozri časti 4.3 a 4.4).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Na dosiahnutie antikoncepcnej účinnosti sa musí Ornibel používať podľa pokynov (pozri „AKO POUŽÍVAŤ Ornibel“ a „AKO ZACĀŤ POUŽÍVAŤ Ornibel“).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Ornibelu u dospievajúcich mladších ako 18 rokov neboli skúmané.

Spôsob podávania

AKO POUŽÍVAŤ Ornibel

Ornibel si môže do pošvy zaviesť žena sama. Lekár má ženu poučiť ako Ornibel zaviesť a ako ho vybrať. Na zavedenie si má žena zvoliť polohu, ktorá je pre ňu najpohodľnejšia, napr. v stoji s podopretou jednou nohou, v podpore alebo v ľahu. Ornibel sa musí stlačiť a zaviesť do pošvy tak,

aby sa po jeho zavedení cítila žena pohodlne. Pre kontraceptívny účinok Ornibelu nie je dôležitá jeho presná poloha v pošve (*pozri obrázky 1-4*).

Akonáhle sa Ornibel zavedie (*pozri „AKO ZAČAŤ POUŽÍVAŤ Ornibel“*), ponechá sa v pošve nepretržite počas 3 týždňov. Ženám treba odporučiť, aby si pravidelne kontrolovali prítomnosť Ornibel v pošve (napríklad pred a po pohlavnom styku). Ak dôjde k náhodnému vypudeniu Ornibelu, žena má postupovať podľa pokynov uvedených v časti 4.2 „Čo robiť, ak je krúžok dočasne mimo pošvy“ (viac informácií pozri tiež v časti 4.4 „VYPUDENIE“). Ornibel sa musí vybrať po 3 týždňoch používania počas toho istého dňa v týždni, kedy sa zaviedol. Po období bez krúžku počas jedného týždňa sa zavedie nový krúžok (napr. *ak sa Ornibel zaviedol v stredu približne o 22:00 hod., krúžok sa má vybrať v stredu o 3 týždne neskôr približne o 22:00 hod. Nasledujúcu stredu sa má zaviesť nový krúžok*). Ornibel sa môže vybrať pomocou ukazováka, ktorým sa krúžok podoberie alebo sa krúžok uchopí medzi ukazovák a prostredník a vytiahne sa (*obrázok 5*). Použitý krúžok sa má vložiť do vrečka (má sa uchovať mimo dosahu detí a domácich zvierat) a zlikvidovať, ako je opísané v časti 6.6. Ku krvácaniu z vysadenia zvyčajne dochádza 2 – 3 dni po vybratí Ornibelu a pred ďalším zavedením nového krúžku sa krvácanie nemusí úplne zastaviť.

Použitie s inými ženskými vaginálnymi bariérovými metódami

Ornibel môže interferovať so správnym umiestnením a polohou určitých ženských bariérových metód, ako je diafragma, klobúčik na krčok maternice alebo ženský kondóm. Tieto antikoncepcné metódy sa nemajú používať ako záložné metódy s liekom Ornibel.

Obrázok 1



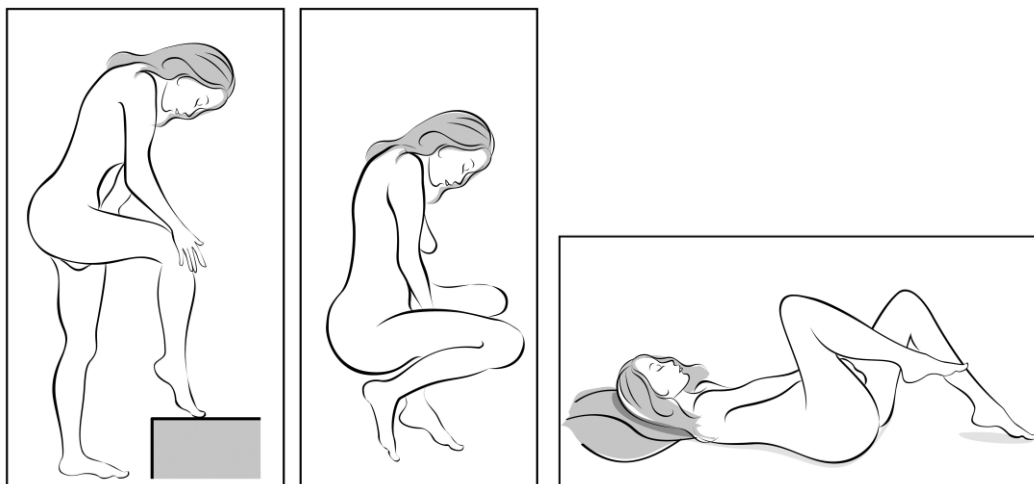
Vybratie Ornibelu z obalu

Obrázok 2



Stlačenie krúžku

Obrázok 3



Pre zavedenie krúžku zvolí žena pohodlnú polohu.

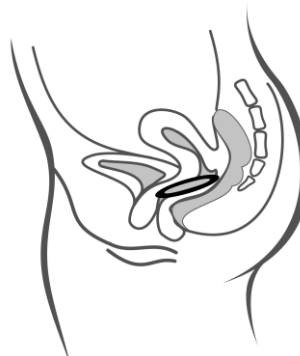
Obrázok 4A



Obrázok 4B



Obrázok 4C



Zavedenie krúžku do pošvy jednou rukou (obrázok 4A), v prípade potreby je potrebné rozťahnúť lábiá druhou rukou. Zavedenie krúžku pohodlne do pošvy (obrázok 4B). Ponechanie krúžku v pošve 3 týždne (obrázok 4C).

Obrázok 5



Ornibel môže byť vytiahnutý zaháknutím ukazováku za krúžok alebo uchopením krúžku medzi ukazovák a prostredník a vytiahnutím.

AKO ZAČAŤ POUŽÍVAŤ Ornibel

Bez použitia hormonálneho kontraceptíva v predchádzajúcom cykle

Ornibel sa má zaviesť v prvý deň prirodzeného cyklu ženy (t.j. prvý deň menštruačného krvácania ženy). S používaním sa môže začať aj na 2. – 5. deň, ale počas prvého cyklu sa odporúča používať doplnkovú bariérovú metódu počas prvých 7 dní používania Ornibelu.

Prechod z kombinovaného hormonálneho kontraceptíva

Žena si musí zaviesť Ornibel najneskôr v dni nasledujúcom po zvyčajnom období bez tabliet, bez náplasti alebo po období s tabletami obsahujúcimi placebo jej predchádzajúceho kombinovaného hormonálneho kontraceptíva.

Ak žena používala svoju predchádzajúcu metódu dôsledne a správne a ak je dostatočne jasné, že nie je gravidná, zo svojho predchádzajúceho kombinovaného hormonálneho kontraceptíva môže tiež prejsť v ktoromkoľvek dni cyklu.

Obdobie bez hormónov pri predchádzajúcej metóde nesmie nikdy presiahnuť odporúčanú dĺžku trvania.

Prechod z metódy obsahujúcej len gestagén (minitableta, implantát alebo injekcia) alebo z intrauterinného systému uvoľňujúceho gestagén (IUS)

Žena môže prejsť z minitablety v hociktorý deň (z implantátu alebo IUS v deň jeho odstránenia, z injekcie v čase, kedy by sa mala podať ďalšia injekcia), ale vo všetkých týchto prípadoch musí použiť doplnkovú bariérovú metódu počas prvých 7 dní používania Ornibelu.

Po potrate v prvom trimestri

Žena môže začať ihneď. V prípade, že tak urobí, nie je potrebné, aby prijala doplnkové antikoncepčné opatrenia. Ak sa okamžitý prechod považuje za nevhodný, žena musí postupovať podľa odporúčania uvedeného pri „*Bez použitia hormonálneho kontraceptíva v predchádzajúcom cykle*“. Medzitým má byť žena poučená, aby používala alternatívnu metódu antikoncepcie.

Po pôrode alebo potrate v druhom trimestri

Dojčiace ženy, pozri časť 4.6.

Ženy musia byť poučené, aby s používaním začali počas štvrtého týždňa po pôrode alebo po potrate v druhom trimestri. Ak sa s používaním začína neskôr, žena má byť poučená, aby používala doplnkovú bariérovú metódu počas prvých 7 dní používania Ornibelu. Ak už však došlo k pohlavnému styku, má sa vylúčiť gravidita alebo pred začiatkom používania Ornibelu musí žena počkať na svoju prvú menštruáciu.

ODCHÝLKY OD ODPORÚČANÉHO REŽIMU

Ak sa žena odchyli od odporúčaného režimu, môže sa znížiť kontraceptívna účinnosť a kontrola cyklu. Aby sa v prípade odchýlky predišlo strate kontraceptívnej účinnosti, môže sa poradiť nasledovné:

- **Čo robiť v prípade predĺženého obdobia bez krúžku**

Žena si musí zaviesť do pošvy nový krúžok hneď, ako si spomenie. Ako doplnok sa musí použiť bariérová metóda, napr. mužský prezervatív, počas nasledujúcich 7 dní. Ak počas obdobia bez krúžku došlo k pohlavnému styku, musí sa vziať do úvahy možnosť gravidity. Čím dlhšie je obdobie bez krúžku, tým väčšie je riziko gravidity.

- **Čo robiť, ak bol krúžok dočasne mimo pošvy**

Ornibel sa musí nechať v pošve počas nepretržitého obdobia 3 týždňov. Ak dôjde k náhodnému vypudeniu Ornibelu, môže sa opláchnuť studenou až vlažnou (nie horúcou) vodou a musí sa okamžite opätovne zaviesť.

Ak bol Ornibel mimo pošvy **menej ako 3 hodiny**, kontraceptívna účinnosť sa neznížila. Žena si musí opätovne zaviesť krúžok hneď, ako to bude možné, ale najneskôr do 3 hodín.

Ak bol Ornibel mimo pošvy **viac ako 3 hodiny počas 1. alebo 2. týždňa** používania alebo existuje podozrenie, že bol mimo pošvy viac ako 3 hodiny počas 1. alebo 2. týždňa používania, kontraceptívna účinnosť sa môže znížiť. Žena si musí opätovne zaviesť krúžok hneď, ako si spomenie. Kým Ornibel nebude v pošve nepretržite 7 dní, musí sa používať bariérová metóda, ako napr. prezervatív. Čím dlhší čas bol Ornibel mimo pošvy a čím bližšie je to k obdobiu bez krúžku, tým vyššie je riziko gravidity.

Ak bol Ornibel mimo pošvy **viac ako 3 hodiny počas 3. týždňa** v období trojtýždňového používania alebo existuje podozrenie, že bol mimo pošvy viac ako 3 hodiny počas 3. týždňa, kontraceptívna účinnosť sa môže znížiť. Žena musí tento krúžok zlikvidovať a musí sa zvoliť jedna z nasledujúcich dvoch možností:

1. Okamžite zaviesť nový krúžok
Poznámka: Zavedením nového krúžku sa začne nové obdobie trojtýždňového používania. U ženy sa nemusí objaviť krvácanie z vysadenia z jej predchádzajúceho cyklu. Môže sa však objaviť medzimenštruačné špinenie alebo krvácanie.
2. Umožniť krvácanie z vysadenia a zaviesť nový krúžok najneskôr 7 dní (7 x 24 hodín) od času vybratia alebo vypudenia predchádzajúceho krúžku.
Poznámka: Táto možnosť sa má zvoliť len vtedy, ak sa krúžok používal nepretržite počas posledných 7 dní.

Ak nie je známe, ako dlho bol Ornibel mimo pošvy, musí sa vziať do úvahy možnosť gravidity. Pred zavedením nového krúžku sa má vykonať tehotenský test a konzultovať lekára.

- **Čo robiť v prípade predĺženého používania krúžku**

Hoci to nie je odporúčaný režim, pokiaľ sa Ornibel používal počas **maximálne 4 týždňov**, kontraceptívna účinnosť je ešte stále dostatočná. Žena môže dodržať týždňové obdobie bez krúžku a následne si zaviesť nový krúžok. Ak bol Ornibel ponechaný v pošve **viac ako 4 týždne**, kontraceptívna účinnosť sa môže znížiť a pred zavedením nového Ornibelu sa musí vylúčiť gravidita.

Ak žena nedodržala odporúčaný režim a následne sa u nej neobjavilo krvácanie z vysadenia v nasledujúcom období bez krúžku, pred zavedením nového Ornibelu sa musí vylúčiť gravidita.

AKO POSUNÚŤ ALEBO ODDIALIŤ MENŠTRUÁCIU

Vo výnimočných prípadoch, ak je potrebné **oddialiť** menštruáciu, si žena môže zaviesť nový krúžok bez obdobia bez krúžku. Ďalší krúžok sa môže opäť používať počas 3 týždňov. U ženy sa môže objaviť krvácanie alebo špinenie. V pravidelnom používaní Ornibelu sa pokračuje po zvyčajnom týždňovom období bez krúžku.

Na **posun** menštruácie na iný deň v týždni, ako ten, na ktorý je žena zvyknutá s jej doterajším rozvrhom, sa žene môže poradiť, aby skrátila nasledujúce obdobie bez krúžku o toľko dní, o koľko si želá. Čím kratšie je obdobie bez krúžku, tým vyššie je riziko, že nedôjde ku krvácaniu z vysadenia a objaví sa u nej medzimenštruačné krvácanie a špinenie počas používania ďalšieho krúžku.

4.3 Kontraindikácie

CHC sa nemajú používať v nasledujúcich podmienkach. Ak sa objaví niektorý z týchto stavov po prvýkrát počas používania Ornibelu, krúžok sa musí okamžite vybrať.

- Prítomnosť alebo riziko vzniku venózneho tromboembólie (VTE)

- Venózna tromboembólia – prítomná VTE (liečená antikoagulanciami) alebo v anamnéze (napr. trombóza hĺbkových žíl [DVT] alebo pľúcna embólia [PE]).
- Známa dedičná alebo získaná predispozícia na vznik venózne tromboembólie, ako napríklad rezistencia voči APC (vrátane faktora V Leiden), deficiencia antitrombínu-III, deficiencia proteínu C, deficiencia proteínu S.
- Závažný chirurgický zákrok s dlhodobou imobilizáciou (pozri časť 4.4).
- Vysoké riziko vzniku venózne tromboembólie z dôvodu prítomnosti viacerých rizikových faktorov (pozri časť 4.4).
- Prítomnosť alebo riziko vzniku arteriálnej tromboembólie (ATE)
 - Arteriálna tromboembólia – prítomná arteriálna tromboembólia, arteriálna tromboembólia v anamnéze (napr. infarkt myokardu) alebo stav, ktorý je jej skorým príznakom (napr. *angina pectoris*).
 - Cievne mozgové ochorenie – prítomná cievna mozgová príhoda, cievna mozgová príhoda v anamnéze alebo stav, ktorý je jej skorým príznakom (napríklad prechodný ischemický záchvat, TIA).
 - Známa dedičná alebo získaná predispozícia na vznik arteriálnej tromboembólie, ako napríklad hyperhomocysteinémia a antifosfolipidové protilátky (antikardiolipínové protilátky, lupusové antikoagulum).
 - Migréna s ložiskovými neurologickými príznakmi v anamnéze.
 - Vysoké riziko vzniku arteriálnej tromboembólie z dôvodu viacerých rizikových faktorov (pozri časť 4.4) alebo prítomnosti jedného závažného rizikového faktora, ako napríklad:
 - diabetes mellitus s cievny príznakmi,
 - závažná hypertenzia,
 - závažná dyslipoproteinémia.
- Pankreatitída alebo pankreatitída v anamnéze, ak súvisela so závažnou hypertriglyceridémiou.
- Závažné ochorenie pečene v prítomnosti alebo v anamnéze, kým sa hodnoty funkcie pečene nevrátia do normálu.
- Nádory pečene (benígne alebo malígne) v prítomnosti alebo v anamnéze.
- Diagnostikované alebo podozrenie na zhubné ochorenia pohlavných orgánov alebo prsníkov, ak sú ovplyvnené pohlavnými steroidmi.
- Nediagnostikované vaginálne krvácanie.
- Precitlivosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok Ornibelu uvedených v časti 6.1.

Ornibel je kontraindikovaný na súbežné používanie s liekmi obsahujúcimi ombitasvir/paritaprevir/ritonavir a dasabuvir, liekmi obsahujúcimi glekaprevir / pibrentasvir alebo sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (pozri časť 4.5).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

UPOZORNENIA

Ak je prítomný ktorýkoľvek zo stavov alebo rizikových faktorov uvedených nižšie, vhodnosť používania Ornibelu sa má s danou ženou prekonzultovať.

Ženu treba upozorniť, že ak dôjde k zhoršeniu alebo prvému prejavu ktoréhokoľvek z týchto stavov alebo rizikových faktorov, má sa obrátiť na svojho lekára, ktorý určí, či má ukončiť používanie Ornibelu.

1. Poruchy obehovej sústavy

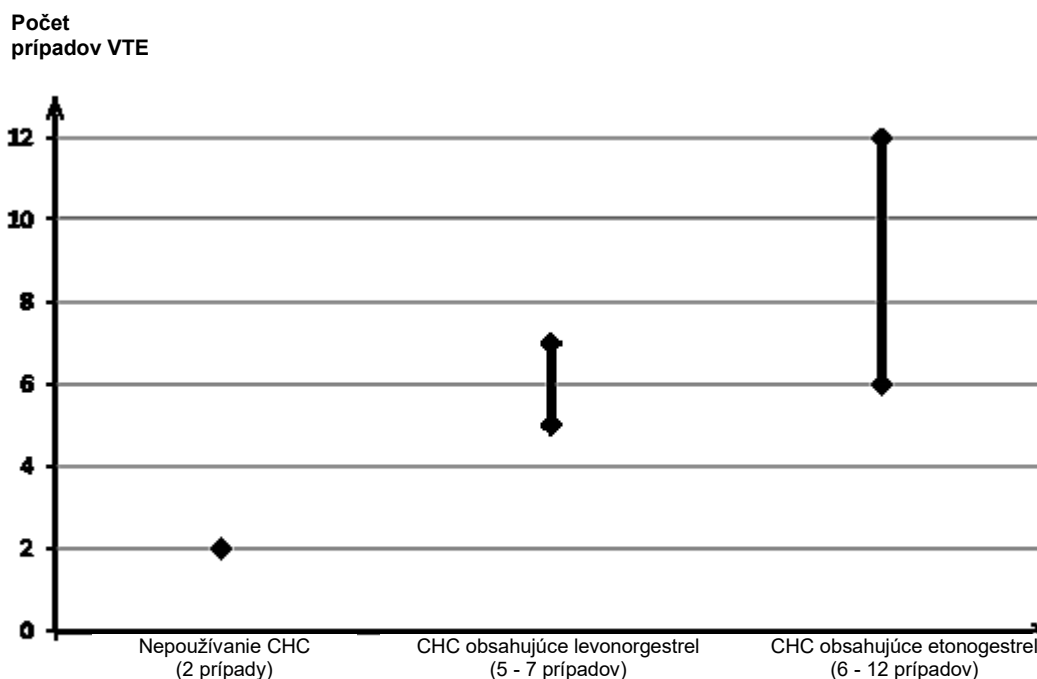
Riziko vzniku venózne tromboembólie (VTE)

- Používanie ktoréhokoľvek kombinovaného hormonálneho kontraceptíva (CHC) zvyšuje riziko venózne tromboembólie (VTE) v porovnaní s jeho nepoužívaním. **Lieky, ktoré obsahujú levonorgestrel, norgestimát alebo noretisterón, sú spojené s najnižším rizikom vzniku VTE. Ostatné lieky, ako je Ornibel, môžu toto riziko zvyšovať dvojnásobne. Rozhodnutie**

používať ktorýkoľvek iný liek, ako liek s najnižším rizikom výskytu VTE, sa má urobiť len po konzultácii s danou ženou, aby sa zaručilo, že rozumie riziku výskytu VTE pri používaní Ornibelu, ako jej aktuálne rizikové faktory ovplyvňujú toto riziko, a že jej riziko vzniku VTE je najvyššie v prvom roku používania CHC. Sú taktiež aj určité dôkazy o tom, že sa toto riziko zvyšuje pri opätovnom začatí používania CHC po prerušení používania trvajúcom 4 týždne alebo dlhšie.

- U približne 2 z 10 000 žien, ktoré nepoužívajú CHC a nie sú gravidné, vznikne VTE v priebehu jedného roka. Avšak u každej jednej ženy môže byť toto riziko oveľa vyššie v závislosti od prítomných rizikových faktorov (pozri nižšie).
- Odhaduje sa, že VTE sa vyskytne v priebehu jedného roka u približne 6¹ žien z 10 000 žien, ktoré používajú nízкодávkové CHC obsahujúce levonorgestrel. Zistili sa nekonzistentné výsledky týkajúce sa rizika vzniku VTE pri používaní krúžku s obsahom etonogestrelu/etinylestradiolu v porovnaní s CHC obsahujúcimi levonorgestrel (s odhadmi relatívneho rizika v rozsahu od žiadneho zvýšenia s hodnotou RR = 0,96 až po takmer dvojnásobné zvýšenie s hodnotou RR = 1,90). To zodpovedá približne 6 až 12 výskytom VTE za rok z 10 000 žien používajúcich krúžok s obsahom etonogestrelu/etinylestradiolu.
- V oboch prípadoch je počet výskytov VTE za rok nižší než počet očakávaný u žien počas gravidity alebo v období po pôrode.
- VTE sa môže v 1 až 2 % prípadov skončiť smrťou.

Počet prípadov VTE na 10 000 žien v priebehu jedného roka



- U používateľiek CHC bol mimoriadne zriedkavo hlásený výskyt trombózy v iných krvných cievach, napr. v pečenných, mezenterických, obličkových alebo sietnicových žilách a tepnách.

¹ Stredný bod rozpätia 5 – 7 (prípadov) na 10 000 ženských rokov (ŽR), založený na relatívnom riziku kombinovaného hormonálneho kontraceptíva (CHC) obsahujúceho levonorgestrel oproti 2,3 až 3,6 u neužívateľiek.

Rizikové faktory pre vznik VTE

Riziko vzniku venózných tromboembolických komplikácií u používateľiek CHC sa môže značne zvýšiť u ženy s ďalšími rizikovými faktormi, najmä ak má viacero rizikových faktorov (pozri tabuľku).

Ornibel je kontraindikovaný, ak má žena viacero rizikových faktorov, ktoré ju vystavujú vysokému riziku vzniku venóznej trombózy (pozri časť 4.3). Ak má žena viac ako jeden rizikový faktor, zvýšenie rizika môže byť väčšie než súčet jednotlivých faktorov – v takomto prípade sa má zvážiť jej celkové riziko výskytu VTE. Ak sa pomer prínosov a rizík považuje za negatívny, CHC sa nemá predpisovať (pozri časť 4.3).

Tabuľka: Rizikové faktory pre vznik VTE

Rizikový faktor	Komentár
Obezita (index telesnej hmotnosti (BMI) nad 30 kg/m ²)	Riziko sa výrazne zvyšuje so zvyšovaním BMI. Obzvlášť dôležité je zvážiť, ak sú prítomné aj ďalšie rizikové faktory.
Dlhodobá imobilizácia, závažný chirurgický zákrok, akýkoľvek chirurgický zákrok na nohách alebo panve, neurochirurgický zákrok alebo závažný úraz Poznámka: dočasná imobilizácia vrátane cestovania leteckou dopravou trvajúcou > 4 hodiny môže byť tiež rizikovým faktorom pre vznik VTE, najmä u žien s ďalšími rizikovými faktormi.	V týchto prípadoch sa odporúča prerušiť používanie náplasti/tablety/kružku (v prípade plánovaného chirurgického zákroku najmenej štyri týždne pred zákrokom) a pokračovať v ňom najskôr dva týždne po úplnom obnovení pohyblivosti. Má sa používať iná metóda antikoncepcie, aby sa zabránilo neželanej gravidite. Ak sa používanie Ornibelu nepreruší včas, má sa zvážiť antitrombotická liečba.
Pozitívna rodinná anamnéza (akýkoľvek výskyt venóznej tromboembólie u súrodenca alebo rodiča, najmä v relatívne skorom veku, napr. do 50 rokov).	Ak existuje podozrenie na dedičnú predispozíciu, žena sa má pred rozhodnutím o používaní ktoréhokoľvek CHC poradiť s odborným lekárom.
Iné zdravotné stavy spojené s VTE	Rakovina, systémový lupus erythematosus, hemolyticko-uremický syndróm, chronické zápalové ochorenie čriev (Crohnova choroba alebo ulcerózna kolitída) a kosáčikovitá anémia.
Zvyšujúci sa vek	Najmä nad 35 rokov

- Neexistuje žiadna zhoda ohľadom novej úlohy krčových žíl a povrchovej tromboflebitídy pri vzniku alebo progresii venóznej trombózy.
- Musí sa zvážiť zvýšené riziko vzniku tromboembólie počas gravidity a najmä počas 6-týždňového obdobia šestonedelia (informácie o „gravidite a laktácii“ pozri v časti 4.6).

Príznaky VTE (trombóza hĺbkových žíl a pľúcna embólia)

Žena má byť poučená, aby v prípade príznakov vyhľadala okamžitú lekársku pomoc a informovala zdravotníckeho pracovníka, že používa CHC.

Príznaky trombózy hĺbkových žíl (DVT) môžu zahŕňať:

- jednostranný opuch nohy a/alebo chodidla alebo pozdĺž žily v nohe;
- bolesť alebo citlivosť v nohe, ktorú možno pociťovať iba v stoji alebo pri chôdzi;
- zvýšené teplo v postihnutej nohe; sčervenanie alebo zmena sfarbenia pokožky na nohe.

Príznaky pľúcnej embólie (PE) môžu zahŕňať:

- náhly nástup nevysvetliteľnej dýchavičnosti alebo rýchleho dýchania;
- náhly kašeľ, ktorý môže súvisieť s hemoptýzou;
- ostrú bolesť v hrudníku;
- závažný pocit točenia hlavy alebo závrat;
- rýchly alebo nepravidelný srdcový rytmus.

Niektoré z týchto príznakov (napríklad „dýchavičnosť“, „kašeľ“) sú nešpecifické a môžu byť nesprávne interpretované ako častejšie alebo menej závažné udalosti (napríklad infekcie dýchacích ciest).

Medzi ďalšie prejavy vaskulárnej oklúzie môžu patriť: náhla bolesť, opuch a mierne zmodranie niektorej končatiny.

Ak dôjde k oklúzii v oku, medzi príznaky môžu patriť bezbolestné rozmazané videnie, ktoré môže postupne prechádzať až do straty zraku. Niekedy môže dôjsť k strate zraku takmer okamžite.

Riziko vzniku arteriálnej tromboembólie (ATE)

Epidemiologické štúdie spájajú používanie CHC so zvýšeným rizikom vzniku arteriálnej tromboembólie (infarkt myokardu) alebo cievnej mozgovej udalosti (napr. prechodný ischemický záchvat, cievna mozgová príhoda). Arteriálne tromboembolické udalosti sa môžu končiť smrťou.

Rizikové faktory vzniku ATE

Riziko vzniku arteriálnych tromboembolických komplikácií alebo cievnej mozgovej príhody u používateľiek CHC sa zvyšuje u žien s rizikovými faktormi (pozri tabuľku). Ornel je kontraindikovaný, ak má žena jeden závažný alebo viacero rizikových faktorov vzniku ATE, ktoré ju vystavujú vysokému riziku vzniku arteriálnej trombózy (pozri časť 4.3). Ak má žena viac než jeden rizikový faktor, zvýšenie rizika môže byť väčšie než súčet jednotlivých faktorov – v takomto prípade sa má zvážiť jej celkové riziko. Ak sa pomer prínosov a rizík považuje za negatívny, CHC sa nemá predpisovať (pozri časť 4.3).

Tabuľka: Rizikové faktory pre vznik ATE

Rizikový faktor	Komentár
Zvyšujúci sa vek	Najmä nad 35 rokov
Fajčenie	Ženám sa má odporučiť, aby nefajčili, ak chcú používať CHC. Ženám vo veku nad 35 rokov, ktoré pokračujú vo fajčení, sa má dôrazne odporučiť, aby používali inú metódu antikoncepcie.
Hypertenzia	
Obezita (index telesnej hmotnosti nad 30 kg/m ²)	Riziko sa výrazne zvyšuje so zvyšovaním BMI. To je dôležité najmä u žien s ďalšími rizikovými faktormi.
Pozitívna rodinná anamnéza (akýkoľvek výskyt arteriálnej tromboembólie u súrodenca alebo rodiča, najmä v relatívne mladom veku, napr. do 50 rokov).	Ak existuje podozrenie na dedičnú predispozíciu, ženu musí pred rozhodnutím o používaní ľubovoľnej CHC vyšetriť odborný lekár.
Migréna	Zvýšenie frekvencie alebo závažnosti migrény v priebehu používania CHC (čo môžu byť skoré príznaky cievnej mozgovej príhody) môže byť dôvodom na okamžité prerušenie používania lieku.

Ďalšie zdravotné stavy spojené s nežiaducimi vaskulárnymi udalosťami	Diabetes mellitus, hyperhomocysteinémia, ochorenie srdcových chlopní a atriálna fibrilácia, dyslipoproteínémia a systémový lupus erythematosus.
--	---

Príznaky ATE

V prípade príznakov sa má žene odporučiť, aby bezodkladne vyhľadala lekársku pomoc a informovala zdravotníckeho pracovníka, že používa CHC.

Príznaky cievnej mozgovej príhody môžu zahŕňať:

- náhla strata citlivosti alebo slabosť tváre, ruky alebo nohy, najmä na jednej strane tela;
- náhle problémy s chôdzou, závrat, strata rovnováhy alebo koordinácie;
- náhla zmätenosť, problémy s rečou alebo jej porozumením;
- náhle problémy so zrakom v jednom alebo oboch očiach;
- náhla, závažná alebo dlhodobá bolesť hlavy bez známej príčiny;
- strata vedomia alebo mdloba so záchvatom alebo bez neho.

Dočasné príznaky naznačujú, že udalosťou je prechodný ischemický záchvat (TIA).

Príznaky infarktu myokardu (MI) môžu zahŕňať:

- bolesť, nepohodlie, tlak, ťažoba, pocit stláčania alebo plnosti v hrudi, ruke alebo pod hrudnou kosťou;
- nepohodlie vyžarujúce do chrbta, čeľuste, hrdla, ruky, žalúdka;
- pocit plnosti, zažívacích problémov alebo dusenia sa;
- potenie, nevoľnosť, vracanie alebo závrat;
- extrémna slabosť, úzkosť alebo dýchavičnosť;
- rýchly alebo nepravidelný srdcový rytmus.

- V prípade podozrenia alebo potvrdenia VTE alebo ATE sa musí používanie CHC ukončiť. Pre teratogénne účinky liečby antikoagulantami (kumaríny) sa má začať s používaním vhodnej kontracepcie.

2. *Nádory*

- Epidemiologické štúdie naznačujú, že dlhodobé užívanie perorálnych kontraceptív predstavuje rizikový faktor pre vznik rakoviny krčka maternice u žien infikovaných ľudským papilomavírusom (HPV). Stále však pretrváva neistota o rozsahu, v akom sú tieto nálezy ovplyvnené sprievodnými účinkami (napr. rozdiely v počte sexuálnych partnerov alebo v používaní bariérových kontraceptív). K dispozícii nie sú žiadne epidemiologické údaje o riziku pre vznik rakoviny krčka maternice u žien, ktoré používajú Ornibel (pozri „LEKÁRSKE VYŠETRENIE/KONZULTÁCIA“).
- V metaanalýze 54 epidemiologických štúdií sa hlásilo, že existuje mierne zvýšené relatívne riziko (RR = 1,24) diagnostikovania rakoviny prsníka u žien, ktoré v súčasnosti užívajú COC. Zvýšené riziko sa postupne v priebehu 10 rokov po ukončení užívania COC stráca. Vzhľadom na to, že rakovina prsníka je u žien mladších ako 40 rokov zriedkavá, je zvýšený počet diagnóz rakoviny prsníka u žien, ktoré v súčasnosti užívajú alebo v nedávnej minulosti užívali COC, malý v porovnaní s celkovým rizikom pre vznik rakoviny prsníka. Rakoviny prsníka diagnostikované u žien, ktoré niekedy užívali COC, majú tendenciu byť menej klinicky pokročilé ako u žien, ktoré nikdy neužívali COC. Príčinou pozorovaného modelu zvýšeného rizika môže byť diagnóza rakoviny prsníka v skorom štádiu u žien užívajúcich COC, biologické účinky COC alebo kombinácia oboch.
- U žien užívajúcich COC sa v zriedkavých prípadoch hlásili benígne nádory pečene a ešte zriedkavejšie malígne nádory pečene. V ojedinelých prípadoch viedli tieto nádory k život ohrozujúcim krvácaniam do brucha. Preto sa má pri silnej bolesti v hornej časti brucha, zväčšení pečene alebo pri objavení sa znakov krvácania do brucha u žien používajúcich Ornibel vziať v rámci diferenciálnej diagnózy do úvahy nádor pečene.

3. Iné stavy

- U žien s hypertriglyceridémiou alebo jej výskytom v rodinnej anamnéze sa môže vyskytovať zvýšené riziko pankreatitídy, ak užívajú hormonálne kontraceptíva.
- Hoci sa u mnohých žien užívajúcich hormonálne kontraceptíva hlásili malé zvýšenia krvného tlaku, klinicky významné zvýšenia sú zriedkavé. Definitívny vzťah medzi užívaním hormonálneho kontraceptíva a klinickou hypertenziou sa nestanovil. Ak sa však počas používania Ornibelu objaví klinicky významná hypertenzia, rozumné je, aby lekár prerušil používanie krúžku a liečil hypertenziu. Ak sa to bude považovať za vhodné, používanie Ornibelu sa môže opäť obnoviť, ak je liečbou antihypertenzívami možné dosiahnuť normálne hodnoty krvného tlaku.
- Počas gravidity a aj počas používania hormonálnych kontraceptív sa hlásil výskyt alebo zhoršenie nasledujúcich stavov, ale dôkaz o súvisi s používaním hormonálnych kontraceptív nie je dostatočný pre vyvodenie záveru: žltacka a/alebo pruritus súvisiaci s cholestázou; tvorba žlčových kameňov; porfýria; systémový lupus erythematosus; hemolyticko-uremický syndróm; Sydenhamova chorea; *herpes gestationis*; strata sluchu súvisiaca s otosklerózou.
- Exogénne estrogény môžu vyvolať alebo zhoršovať príznaky dedičného a získaného angioedému.
- Akútne alebo chronické poruchy funkcie pečene môžu vyžadovať prerušenie používania Ornibelu dovtedy, kým sa hodnoty funkcie pečene nevrátia do normálu. Opätovný výskyt cholestatickej žltacky a/alebo pruritu súvisiaceho s cholestázou, ktorý sa po prvýkrát objavil počas gravidity alebo pri predchádzajúcom užívaní pohlavných steroidov, si vyžaduje prerušenie používania krúžku.
- Hoci môžu estrogény a gestagény ovplyvňovať periférnu inzulínovú rezistenciu a glukózovú toleranciu, neexistuje dôkaz o potrebe zmeny terapeutického režimu u diabetičiek používajúcich hormonálne kontraceptívum. Počas používania Ornibelu, najmä počas prvých mesiacov používania, sa však ženy s diabetes mellitus majú starostlivo sledovať.
- Pri používaní hormonálnych kontraceptív bol hlásený nový nástup alebo zhoršenie Crohnovej choroby a ulceróznej kolitídy, ale dôkaz o súvislosti s ich používaním nie je presvedčivý.
- Príležitostne sa môže objaviť chloazma, najmä u žien s chloazma gravidarum v anamnéze. Počas používania Ornibelu sa ženy so sklonom ku chloazme majú vyhýbať expozícii slnku alebo ultrafialovému žiareniu.
- Ak sa u ženy vyskytuje ktorýkoľvek z nasledujúcich stavov, môže sa stať, že nebude schopná správne si zaviesť Ornibel alebo môže krúžok stratiť: prolaps krčka maternice, cystokéla a/alebo rektokéla, závažná alebo chronická zápcha. Veľmi zriedkavo sa hlásilo, že Ornibel bol neúmyselne zavedený do močovej rúry a pravdepodobne uviazol v močovom mechúre. Preto sa v rámci diferenciálnej diagnózy v prípade príznakov cystitídy má vziať do úvahy nesprávne umiestnenie.
- Počas používania Ornibelu sa u ženy môže príležitostne objaviť vaginitída. Neexistujú žiadne náznaky, že účinnosť Ornibelu je ovplyvnená liečbou vaginitídy, alebo že používanie Ornibelu ovplyvňuje liečbu vaginitídy (pozri časť 4.5).
- Veľmi zriedkavo sa hlásilo priľnutie krúžku na tkanivo pošvy, ktoré si vyžaduje odstránenie zdravotníckym pracovníkom. V niektorých prípadoch, keď tkanivo prerástlo cez krúžok, sa odstránenie dosiahlo odrezaním krúžku bez narezania pokrývajúceho vaginálneho tkaniva.

Depresívna nálada a depresia sú známe nežiaduce účinky, ktoré sa vyskytujú pri používaní hormonálnej antikoncepcie (pozri časť 4.8). Depresia môže byť závažná a je všeobecne známym rizikovým faktorom pre samovražedné správanie a samovraždu. Ženám je potrebné odporučiť, aby v prípade výskytu zmien nálady a príznakov depresie kontaktovali svojho lekára, vrátane prípadov, kedy sa tieto príznaky objavia krátko po začatí liečby.

LEKÁRSKE VYŠETRENIE/KONZULTÁCIA

Pred začatím používania alebo opätovným nasadením Ornibelu sa má vyšetriť kompletná zdravotná anamnéza (vrátane rodinnej anamnézy) a musí sa vylúčiť gravidita. Má sa zmerať krvný tlak a vykonať zdravotná prehliadka na základe kontraindikácií (pozri časť 4.3) a upozornení (pozri

časť 4.4). Je dôležité ženu upozorniť na informácie o venóznei a arteriálnej trombóze vrátane rizika používania Ornibel v porovnaní s inými CHC, o príznakoch VTE a ATE, o známych rizikových faktoroch a o tom, čo robiť v prípade podozrenia na trombózu.

Žena má byť poučená, aby si pozorne prečítala písomnú informáciu pre používateľku a dodržiavala odporúčania uvedené v nej. Frekvencia a druh vyšetrení sa majú robiť na základe stanovených postupov a majú sa prispôbiť individuálnym potrebám ženy.

Ženy majú byť upozornené, že hormonálne kontraceptíva nechránia pred infekciami vírusom HIV (AIDS) ani inými ochoreniami prenášanými pohlavným stykom.

ZNÍŽENÁ ÚČINNOSŤ

Účinnosť Ornibelu sa môže znížiť v prípade nesprávneho používania (časť 4.2) alebo súbežným používaním liekov, ktoré znižujú plazmatické koncentrácie etinylestradiolu a/alebo etonogestrelu (časť 4.5).

ZNÍŽENÁ KONTROLA CYKLU

Pri používaní Ornibelu sa môže objaviť nepravidelné krvácanie (špinenie alebo medzimenštruačné krvácanie). Ak sa nepravidelnosti v krvácaní objavia po predchádzajúcich pravidelných cykloch, pričom sa Ornibel používal podľa odporúčaného režimu, je potrebné zvážiť nehormonálne príčiny a sú indikované vhodné diagnostické opatrenia na vylúčenie zhubného ochorenia alebo gravidity. Tieto opatrenia môžu zahŕňať kyretáž.

U niektorých žien sa počas obdobia bez krúžku nemusí objaviť krvácanie z vysadenia. Ak sa Ornibel používal podľa pokynov opísaných v časti 4.2, je nepravdepodobné, že je žena gravidná. Ak sa však Ornibel nepoužíval podľa týchto pokynov pred prvým vynechaním krvácania z vysadenia alebo ak došlo k vynechaniu dvoch krvácaní z vysadenia, pred pokračovaním v používaní Ornibelu je potrebné vylúčiť graviditu.

EXPOZÍCIA ETINYLESTRADIOLU A ETONOGESTRELU U MUŽA

Rozsah a možná farmakologická úloha expozície etinylestradiolu a etonogestrelu u sexuálnych partnerov mužského pohlavia prostredníctvom absorpcie penisom sa neskúmali.

POŠKODENÉ KRÚŽKY

Bolo hlásené rozpojenie Ornibelu počas používania (pozri časť 4.5). Bolo hlásené zranenie pošvy súvisiace so zlomením krúžku. Ženu je potrebné poučiť, aby si hneď ako to bude možné, vybrala poškodený krúžok a opätovne zaviedla nový krúžok a aby počas ďalších 7 dní používala doplnkovú bariérovú metódu, ako napr. mužský prezervatív. Musí sa zvážiť možnosť gravidity a žena má kontaktovať svojho lekára.

VYPUDENIE

Zaznamenali sa prípady vypudenia Ornibelu, napríklad ak sa krúžok nezaviedol správne, počas vyberania menštruačného tampónu, počas pohlavného styku alebo pri silnej alebo chronickej zápche. Dlhodobé vypudenie môže viesť k zlyhaniu kontraceptívneho účinku a/alebo ku krvácaniu z vysadenia. Na zabezpečenie účinnosti treba žene odporučiť, aby si pravidelne kontrolovala prítomnosť Ornibelu (napríklad pred a po pohlavnom styku).

Ak bol Ornibel náhodne vypudený a bol mimo pošvy **menej ako 3 hodiny**, kontraceptívny účinok sa neznižil. Žena musí vypudený krúžok opláchnuť studenou až vlažnou vodou (nie horúcou) a čo najskôr si krúžok opäť zaviesť, ale najneskôr do 3 hodín.

Ak bol Ornibel mimo pošvy **dlhšie ako 3 hodiny** alebo existuje podozrenie, že bol mimo pošvy dlhšie ako 3 hodiny, kontraceptívny účinok sa môže znížiť. V takom prípade je potrebné postupovať podľa príslušnej rady uvedenej v časti 4.2 „Čo robiť, ak bol krúžok dočasne mimo pošvy“.

4.5 Liekové a iné interakcie

INTERAKCIE S INÝMI LIEKMI

Poznámka: na určenie potenciálnych interakcií je potrebné sa oboznámiť s odbornými informáciami o súbežne používaných liekoch.

Účinky iných liekov na Ornibel

Môžu sa objaviť interakcie s liekmi alebo rastlinnými prípravkami, ktoré indukujú mikrozomálne enzýmy, čo môže mať za následok zvýšený klírens pohlavných hormónov a môže to viesť k medzimenštruačnému krvácaniu a/alebo k zlyhaniu kontraceptíva.

Manažment

Indukcia enzýmov sa môže objaviť už po niekoľkých dňoch liečby. Maximálna indukcia enzýmov je zvyčajne sledovaná počas niekoľkých týždňov. Po prerušení liečby môže indukcia enzýmov pretrvávať približne 4 týždne.

Krátkodobá liečba

Ženy liečené liekmi indukujúcimi enzýmy alebo rastlinnými prípravkami majú ako doplnok k Ornibelu dočasne používať bariérovú metódu alebo inú metódu antikoncepcie. Poznámka: Ornibel sa nemá používať s diafragmou, s klobúčikom na krčok maternice alebo so ženským kondómom. Bariérová metóda sa musí používať počas celého obdobia súbežnej liečby a počas 28 dní po jej ukončení. Ak súbežné podávanie lieku presiahne 3-týždňový cyklus krúžku, ďalší krúžok sa má zaviesť okamžite, bez zvyčajného obdobia bez krúžku.

Dlhodobá liečba

U žien, ktoré sa dlhodobo liečia liečivami indukujúcimi pečňové enzýmy, sa odporúča iná spoľahlivá nehormonálna metóda antikoncepcie.

V literatúre sa hlásili nasledujúce interakcie.

Látky zvyšujúce klírens kombinovaných hormonálnych kontraceptív

Môžu sa objaviť interakcie s liekmi alebo rastlinnými prípravkami, ktoré indukujú mikrozomálne enzýmy, konkrétne enzýmy cytochrómu P450 (CYP), čo môže viesť k zvýšenému klírnsu a tým k zníženiu plazmatických koncentrácií pohlavných hormónov a účinnosť kombinovaných hormonálnych kontraceptív, vrátane Ornibelu, sa môže znížiť. Medzi tieto lieky patria fenytoín, fenobarbital, primidón, bosentan, karbamazepín, rifampicín a prípadne tiež oxkarbazepín, topiramát, felbamát, grizeofulvín, niektoré inhibitory HIV proteázy (napr. ritonavir) a nenukleozidové inhibitory reverznej transkriptázy (napr. efavirenz) a rastlinné prípravky obsahujúce ľubovník bodkovaný.

Látky s premenlivými účinkami na klírens kombinovaných hormonálnych kontraceptív

Mnohé kombinácie inhibítorov HIV proteázy (napr. nelfinavir) a nenukleozidových inhibítorov reverznej transkriptázy (napr. nevirapín) a/alebo kombinácie s liekmi proti HCV (napr. boceprevir, telaprevir) môžu pri súbežnom podávaní s hormonálnymi kontraceptívami zvýšiť alebo znížiť plazmatické koncentrácie gestagénov, vrátane etonogestrelu, alebo estrogénu. V niektorých prípadoch môže byť čistý účinok týchto zmien klinicky relevantný.

Látky znižujúce klírens kombinovaných hormonálnych kontraceptív

Klinická významnosť potenciálnych interakcií s inhibítormi enzýmov zostáva neznáma. Súbežné podávanie silných (napr. ketokonazol, itrakonazol, klaritromycín) alebo stredne silných (napr. flukonazol, diltiazem, erytromycín) inhibítorov CYP3A4 môže zvyšovať sérové koncentrácie estrogénov alebo gestagénov, vrátane etonogestrelu.

Počas súbežného používania intravaginálnych prípravkov, vrátane antimykotických, antibiotických a lubrikačných prípravkov, boli hlásené prípady rozpojenia krúžku (pozri časť 4.4 „POŠKODENÉ KRÚŽKY“). Na základe farmakokinetických údajov nie je pravdepodobné, že by vaginálne podávané antimykotiká a spermicídy ovplyvňovali kontraceptívnu účinnosť a bezpečnosť Ornibelu.

Hormonálne kontraceptíva môžu interferovať s metabolizmom iných liekov. Na základe toho sa môžu plazmatické a tkanivové koncentrácie mierne zvýšiť (napr. cyklosporín) alebo znížiť (napr. lamotrigín).

Farmakodynamické interakcie

Počas klinických skúšaní s pacientkami liečenými na infekcie vírusom hepatitídy C (HCV) liekmi obsahujúcimi ombitasvir/paritaprevir/ritonavir a dasabuvir s ribavirínom alebo bez ribavirínu sa zvýšenie transamináz (ALT) vyššie ako 5-násobok hornej hranice normy (ULN) vyskytlo významne častejšie u žien užívajúcich lieky obsahujúce etinylestradiol, ako je kombinovaná hormonálna antikoncepcia (CHC). Okrem toho, aj u pacientok liečených glekaprevirom/pibrentasvirom alebo sofosbuvirom/velpatasvirom/voxilaprevirom sa pozorovalo zvýšenie ALT u žien užívajúcich lieky obsahujúce etinylestradiol, ako sú CHC (pozri časť 4.3).

Používateľky Ornibel preto musia pred začatím liečby s týmito kombinovanými liečebnými režimami, prejsť na alternatívnu metódu antikoncepcie (napr. antikoncepcia obsahujúca len gestagén alebo nehormonálne metódy). Ornibel sa môže opätovne zaviesť 2 týždne po ukončení liečby s týmito kombinovanými liečebnými režimami.

LABORATÓRNE VYŠETRENIA

Používanie steroidov s kontraceptívnym účinkom môže ovplyvniť výsledky niektorých laboratórnych vyšetrení vrátane biochemických parametrov funkcie pečene, štítnej žľazy, nadobličiek a obličiek, plazmatických hladín transportných proteínov (napr. globulín viažuci kortikosteroidy a globulín viažuci pohlavné hormóny), frakcií lipidov/lipoproteínov, ukazovateľov metabolizmu cukrov a parametrov koagulácie a fibrinolýzy. Zmeny vo všeobecnosti zostávajú v rámci normálnych rozmedzí laboratórnych hodnôt.

INTERAKCIA S MENŠTRUAČNÝMI TAMPÓNMI

Farmakokinetické údaje ukazujú, že používanie menštruačných tampónov nemá účinok na systémovú absorpciu hormónov uvoľňovaných Ornibelom. V zriedkavých prípadoch sa pri vyberaní menštruačného tampónu môže uvoľniť Ornibel (pozri pokyny v časti „Čo robiť, ak bol krúžok dočasne mimo pošvy“).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Fertilita

Ornibel je určený na predchádzanie gravidite. Ak si žena želá ukončiť používanie Ornibelu pretože si želá otehotnieť, odporúča sa, aby mala prirodzenú menštruáciu predtým, ako sa bude snažiť počať dieťa, pretože jej to pomôže vypočítať si dátum pôrodu dieťaťa.

Gravidita

Ornibel sa počas gravidity nepoužíva. Ak dôjde ku gravidite s Ornibelom *in situ*, krúžok sa má vybrať. Rozsiahle epidemiologické štúdie neodhalili ani zvýšené riziko vrodených chýb u detí narodených ženám, ktoré užívali COC pred graviditou, ani teratogénny účinok, ak sa COC užívala nechtiac počas skorého štádia gravidity.

Klinická štúdia s malým počtom žien ukázala, že napriek intravaginálnemu spôsobu podávania sú intrauterinné koncentrácie antikoncepčných steroidov pri používaní Ornibelu podobné hladinám pozorovaným u žien užívajúcich COC (pozri časť 5.2). Dosiaľ sa nehlásila klinická skúsenosť s výsledkami gravidít, ktoré boli vystavené účinku Ornibelu.

Pri opätovnom začatí používania Ornibelu treba vziať do úvahy zvýšené riziko VTE v období po pôrode (pozri časti 4.2 a 4.4).

Dojčenie

Estrogény môžu ovplyvniť laktáciu, keďže môžu znížiť množstvo materského mlieka a zmeniť jeho zloženie. Preto sa používanie Ornibelu vo všeobecnosti neodporúča, pokiaľ dojčiaca matka úplne neprestane dojčiť svoje dieťa. Do mlieka sa môžu vylučovať malé množstvá kontraceptívnych steroidov a/alebo ich metabolitov, ale neexistuje dôkaz o tom, že to nepriaznivo ovplyvňuje zdravie dieťaťa.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Na základe farmakodynamického profilu Ornibel nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Najčastejšie hlásené nežiaduce účinky v klinických skúšaníach s Ornibelom boli bolesť hlavy, vaginálne infekcie a vaginálny výtok, každý z nich bol hlásený u 5-6 % žien.

Popis vybraných nežiaducich reakcií

U žien používajúcich CHC sa pozorovalo zvýšené riziko vzniku arteriálnych a venózných trombotických a tromboembolických udalostí vrátane infarktu myokardu, cievnej mozgovej príhody, prechodných ischemických záchvatov, venózne trombózy a pľúcnej embólie, ktoré sú podrobnejšie uvedené v časti 4.4.

Aj ďalšie nežiaduce účinky boli hlásené u žien používajúcich CHC: tieto sú podrobnejšie uvedené v časti 4.4.

Nežiaduce liekové reakcie, ktoré boli hlásené v klinických skúšaníach a observačných štúdiách s Ornibelom alebo počas jeho používania po uvedení na trh, sú uvedené v tabuľke nižšie. Na popis určitých nežiaducich udalostí sa uvádzajú najvhodnejšie termíny podľa MedDRA.

Všetky nežiaduce reakcie sú uvedené podľa triedy orgánových systémov a frekvencie; časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$) a neznáme (z dostupných údajov).

Trieda orgánových systémov	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Neznáme ¹
Infekcie a nákazy	vaginálna infekcia	cervicitída, cystitída, infekcia močových ciest		
Poruchy imunitného systému				reakcie z precitlivosti vrátane angioedému a anafylaxie, exacerbácia symptómov dedičného a získaného angioedému
Poruchy metabolizmu a výživy		zvýšená chuť do jedla		

Trieda orgánových systémov	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Neznáme ¹
Psychické poruchy	depresia, znížené libido	afektívna labilita, zmena nálady, výkyvy nálady		
Poruchy nervového systému	bolesť hlavy, migréna	závrat, hypostézia		
Poruchy oka		porucha zraku		
Poruchy ciev		nával horúčavy	venózna tromboembólia arteriálna tromboembólia	
Poruchy gastrointestinálneho traktu	bolesť brucha, nauzea	abdominálna distenzia, hnačka, vracanie, zápcha		
Poruchy kože a podkožného tkaniva	akné	alopécia, ekzém, pruritus, vyrážka, žihľavka		chloazma
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		bolesť chrbta, svalové spazmy, bolesť v končatine		
Poruchy obličiek a močových ciest		dyzúria, nutkanie na močenie, polakizúria		

Trieda orgánových systémov	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Neznáme ¹
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	citlivosť prsníkov, pruritus na ženských pohlavných orgánoch, dysmenorea, bolesť panvy, vaginálny výtok	amenorea, diskomfort prsníkov, zväčšenie prsníkov, zväčšenie objemu prsníkov, cervikálny polyp, koitálne krvácanie, dyspareunia, ektrópium cervixu, fibrocystické ochorenie prsníkov, menorágia, metrorágia, diskomfort panvy, predmenštruačný syndróm, uterinný spazmus, pocit pálenia v pošve, vaginálny zápach, vaginálna bolesť, vulvovaginálny diskomfort, vulvovaginálna suchosť	galaktorea	poruchy penisu
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		únava, podráždenosť, malátnosť, edém, pocit cudzieho telesa		zarastanie vaginálneho krúžku do tkaniva
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	zvýšenie telesnej hmotnosti	zvýšený krvný tlak		
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	nepríjemný pocit zo zavedeného vaginálneho krúžku, vypudenie vaginálneho krúžku	ťažkosti s vaginálnym krúžkom		vaginálne poranenie súvisiace so zlomením vaginálneho krúžku

¹⁾ Uvádzanie nežiaducich udalostí vychádza zo spontánneho hlásenia.

V súvislosti s používaním CHC sa hlásili nádory závislé od hormónov (napr. nádory pečene, rakovina prsníka). Pre ďalšie informácie pozri časť 4.4.

Bolo hlásené, že sa Ornibel počas používania rozpojil (pozri časti 4.4 a 4.5).

Interakcie

Interakcie iných liekov (induktorov enzýmov) s hormonálnymi kontraceptívami môžu viesť k medzimenštruačnému krvácaniu a/alebo k zlyhaniu kontraceptív (pozri časť 4.5).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Nezaznamenali sa žiadne závažné škodlivé účinky z predávkovania hormonálnymi kontraceptívami. Príznaky, ktoré sa v tomto prípade môžu objaviť, sú: nauzea, vracanie a u mladých dievčat slabé vaginálne krvácanie. Neexistujú žiadne antidotá a ďalšia liečba má byť symptomatická.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Iné gynekologiká, intravaginálne kontraceptíva, ATC kód: G02BB01.

Mechanizmus účinku

Ornibel obsahuje etonogestrel a etinylestradiol. Etonogestrel je gestagén odvodený od 19-nortestosterónu a v cieľových orgánoch sa viaže vysokou afinitou na progesterónové receptory. Etinylestradiol je estrogén, ktorý sa vo veľkej miere používa v kontraceptívnych liekoch. Kontraceptívny účinok krúžku s etonogestrelom/etinylestradiolom je založený na rôznych mechanizmoch, z ktorých najdôležitejší je inhibícia ovulácie.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Klinické štúdie sa vykonali na celom svete (Spojené štáty americké, štáty Európskej únie a Brazília) u žien vo veku od 18 do 40 rokov. Zdá sa, že kontraceptívna účinnosť je prinajmenšom porovnateľná s kontraceptívnou účinnosťou pri kombinovaných perorálnych kontraceptívach. Nasledovná tabuľka uvádza Pearllove indexy (počet gravidít na 100 pacientorokov používania), ktoré sa zistili počas klinických štúdií s krúžkom obsahujúcim etonogestrel/etinylestradiol.

Analytická metóda	Pearlov index	95 % IS	Počet cyklov
ITT (používateľka + zlyhanie metódy)	0,96	0,64 – 1,39	37 977
PP (zlyhanie metódy)	0,64	0,35 – 1,07	28 723

Užívaním COC vo vyšších dávkach (0,05 mg etinylestradiolu) sa riziko karcinómu endometria a ovárií znižuje. Či sa to týka aj kontraceptíva v nízkej dávke, ako krúžok obsahujúci etonogestrel/etinylestradiol, je potrebné ešte potvrdiť.

CYKLUS KRVÁCANIA

Veľká porovnávacía štúdia s 150/30 µg OC obsahujúcim levonorgestrel/etinylestradiol (n = 512 oproti n = 518) hodnotiacia charakteristiky vaginálneho krvácania počas 13 cyklov preukázala pri krúžku s obsahom etonogestrel/etinylestradiol nízke výskyty medzimenštruačného špinenia alebo krvácania (2,0 – 6,4 %). Navyše, pri väčšine žien bolo vaginálne krvácanie výlučne obmedzené na obdobie bez krúžku (58,8 – 72,8 %).

ÚČINKY NA KOSTNÚ MINERÁLNU DENZITU

U žien sa počas dvoch rokov skúmali účinky krúžku s obsahom etonogestrelu/etinylestradiolu (n = 76) na kostnú minerálnu denzitu (BMD) v porovnaní s nehormonálnym vnútromaternicovým telieskom (IUD) (n = 31). Nepozorovali sa žiadne nežiaduce účinky na kostnú hmotu.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Ornibelu u dospievajúcich mladších ako 18 rokov sa neskúmali.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Etonogestrel

Absorpcia

Etonogestrel, ktorý sa uvoľňuje z krúžku s obsahom etonogestrelu/etinylestradiolu, sa rýchlo absorbuje vaginálnou sliznicou. Maximálne sérové koncentrácie etonogestrelu približne 1 700 pg/ml sa dosahujú približne za 1 týždeň po zavedení. Sérové koncentrácie vykazujú malé fluktuácie a pomaly klesajú na približne 1 600 pg/ml po 1 týždni, 1 500 pg/ml po 2 týždňoch a na 1 400 pg/ml po 3 týždňoch používania. Absolútna biologická dostupnosť je približne 100 % a je vyššia ako po perorálnom podaní. Cervikálne a intrauterinné hladiny etonogestrelu sa merali pri malom počte žien, ktoré používali krúžok s obsahom etonogestrelu/etinylestradiolu alebo perorálne kontraktívum obsahujúce 0,150 mg dezogestrelu a 0,020 mg etinylestradiolu. Zistené hladiny boli porovnateľné.

Distribúcia

Etonogestrel sa viaže na sérový albumín a na globulín viažuci pohlavné hormóny (SHBG). Zdanlivý objem distribúcie etonogestrelu je 2,3 l/kg.

Biotransformácia

Etonogestrel sa metabolizuje známymi cestami metabolizmu steroidov. Zdanlivý klírens zo séra je asi 3,5 l/hod. Nebola zistená žiadna interakcia so súbežne podávaným etinylestradiolom.

Eliminácia

Sérové hladiny etonogestrelu klesajú v dvoch fázach. Terminálna fáza eliminácie je charakterizovaná polčasom približne 29 hodín. Etonogestrel a jeho metabolity sa vylučujú močom a žľou v pomere približne 1,7:1. Polčas vylučovania metabolitu je približne 6 dní.

Etinylestradiol

Absorpcia

Etinylestradiol, ktorý sa uvoľňuje z krúžku s obsahom etonogestrelu/etinylestradiolu, sa rýchlo absorbuje vaginálnou sliznicou. 3 dni po zavedení sa dosiahnu maximálne sérové koncentrácie približne 35 pg/ml a klesajú na 19 pg/ml po 1 týždni, 18 pg/ml po 2 týždňoch a na 18 pg/ml po 3 týždňoch používania. Mesačná systémová expozícia etinylestradiolu ($AUC_{0-\infty}$) s krúžkom s obsahom etonogestrelu/etinylestradiolu je 10,9 ng.hod/ml. Absolútna biologická dostupnosť je približne 56 %, čo je porovnateľné s perorálnym podávaním etinylestradiolu. Cervikálne a intrauterinné hladiny etinylestradiolu sa merali iba pri malom počte žien, ktoré používali krúžok s obsahom etonogestrelu/etinylestradiolu alebo perorálne kontraktívum obsahujúce 0,150 mg dezogestrelu a 0,020 mg etinylestradiolu. Zistené hladiny boli porovnateľné.

Distribúcia

Etinylestradiol sa silne, ale nie špecificky, viaže na sérový albumín. Zdanlivý objem distribúcie bol určený na približne 15 l/kg.

Biotransformácia

Etinylestradiol sa primárne metabolizuje aromatickou hydroxyláciou, ale tvorí sa široké spektrum hydroxylovaných a metylovaných metabolitov. Sú prítomné ako voľné metabolity a ako sulfátové a glukuronidové konjugáty. Zdanlivý klírens je približne 35 l/hod.

Eliminácia

Hladiny etinylestradiolu v sére sa znižujú v dvoch fázach. Konečná fáza je charakterizovaná veľkou individuálnou rozličnosťou polčasu, čo vedie k strednému polčasu približne 34 hodín. Nezmenený etinylestradiol sa nevylučuje; metabolity etinylestradiolu sa vylučujú močom a žľou v pomere 1,3:1. Polčas vylučovania metabolitov je okolo 1,5 dňa.

Osobitné populácie pacientov

Pediatrická populácia

Farmakokinetika krúžku s obsahom etonogestrelu/etinylestradiolu u zdravých dospievajúcich dievčat mladších ako 18 rokov po prvej menštruácii sa neskúmala.

Vplyv poruchy funkcie obličiek

Na zhodnotenie vplyvu ochorenia obličiek na farmakokinetiku krúžku s obsahom etonogestrelu/etinylestradiolu sa nevykonali žiadne štúdie.

Vplyv poruchy funkcie pečene

Na zhodnotenie vplyvu ochorenia pečene na farmakokinetiku krúžku s obsahom etonogestrelu/etinylestradiolu sa nevykonali žiadne štúdie. U žien s poruchou funkcie pečene sa však steroidné hormóny môžu slabo metabolizovať.

Etnické skupiny

Nevykonali sa žiadne formálne štúdie na zhodnotenie farmakokinetiky v etnických skupinách.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje s etinylestradiolom a etonogestrelom získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, genotoxicity, karcinogénneho potenciálu a reprodukčnej toxicity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Hodnotenie environmentálneho rizika (ERA, Environmental Risk Assessment)

Štúdie na hodnotenie environmentálneho rizika preukázali, že 17 α -etinylestradiol a etonogestrel predstavujú riziko pre organizmy povrchových vôd (pozri časť 6.6).

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

kopolymér etylénu s vinylacetátom (28 % vinylacetát),
polyuretán

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie.
Uchovávajú sa v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Vrečko obsahujúce jeden Ornibel. Vrečko je vyrobené z PET/Al/LDPE. Vrečko chráni pred svetlom a vlhkosťou. Vrečko je zabalené v potlačenej papierovej škatuli spolu s písomnou informáciou pre používateľku a nálepkami do kalendára, ktoré uľahčujú žene zapamätať si, kedy je potrebné krúžok vložiť a odstrániť. Každé balenie obsahuje 1, 3 alebo 6 krúžkov.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Pozri časť 4.2.

Ornibel sa má zaviesť najneskôr jeden mesiac pred uplynutím dátumu expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a na vrecku za skratkou EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje k poslednému dňu uvedeného mesiaca.

Tento liek môže predstavovať riziko pre životné prostredie (pozri časť 5.3). Po vybratí má byť Ornibel umiestnený do vrečka a správne uzatvorený. Uzatvorené vrecko má byť zlikvidované v súlade s národnými požiadavkami, napr. s bežným domácim odpadom alebo odnesením naspäť do lekárne. Akýkoľvek nespotrebovaný Ornibel (alebo liek po dátume expirácie) zlikvidujte v súlade s národnými požiadavkami. Nesplachujte Ornibel do toalety, ani ho nevyhadzujte do systému kvapalných odpadov.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Exeltis Slovakia s.r.o.
Prievozská 4/D
82109 Bratislava
Slovenská republika

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

17/0224/17-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 07. augusta 2017

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

02/2023