

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Ornibel 0,120 mg/0,015 mg za 24 hodin vaginální inzert

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Ornibel obsahuje 8,25 mg etonogestrelu a 2,60 mg ethinylestradiolu.

Kroužek uvolňuje průměrně 0,120 mg etonogestrelu a 0,015 mg ethinylestradiolu za 24 hodin po dobu 3 týdnů.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Vaginální inzert.

Ornibel je ohebný, průhledný, bezbarvý až téměř bezbarvý kroužek, který má zevní průměr 54 mm a průměr průřezu 4 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Kontraceptivum.

Ornibel je určen pro ženy ve fertilním věku. Bezpečnost a účinnost byly prokázány u žen ve věku od 18 do 40 let.

Rozhodnutí předepsat přípravek Ornibel by mělo být provedeno po zvážení jednotlivých současných rizikových faktorů ženy, zvláště rizikových faktorů pro žilní tromboembolismus (VTE), a toho, jaké je riziko VTE u přípravku Ornibel v porovnání s dalšími kombinovanými hormonálními kontraceptivy (CHC) (viz body 4.3 a 4.4).

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Aby bylo dosaženo kontracepční účinnosti, Ornibel musí být používán podle pokynů (viz „Jak používat přípravek Ornibel“ a „Jak zahájit používání přípravku Ornibel“).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Ornibel u dospívajících ve věku do 18 let nebyla studována.

Způsob podání

JAK POUŽÍVAT PŘÍPRAVEK ORNIBEL

Žena si může zavádět do pochvy přípravek Ornibel sama. Lékař by jí měl poradit, jak jej zavádět a jak jej odstraňovat. K zavádění by si žena měla vybrat polohu, která je pro ni nejpohodlnější, např. vestoje s jednou nohou zvednutou, ve dřepu nebo vleže. Přípravek Ornibel by se měl stlačit a zavést do pochvy tak, aby žena měla po zavedení dobrý pocit. Přesná poloha přípravku Ornibel v pochvě není rozhodující pro antikoncepční účinek kroužku (viz obrázky 1-4).

Jakmile byl přípravek Ornibel zaveden (viz „Jak zahájit používání přípravku Ornibel“), je ponechán v pochvě trvale po 3 týdny. Ženě je potřeba doporučit, aby si zvykla ověřovat si pravidelně přítomnost přípravku Ornibel v pochvě (například před a po pohlavním styku). Jestliže je přípravek Ornibel náhodně vypuzen, měla by žena následovat instrukce v bodě 4.2 „Co dělat, když byl kroužek po nějakou dobu mimo pochvu” (pro více informací viz také bod 4.4 „Vypuzení”). Po 3 týdnech používání musí být přípravek Ornibel odstraněn ve stejný den v týdnu, kdy byl zaveden. Po jednodenní přestávce bez kroužku se zavádí nový kroužek (např. jestliže je přípravek Ornibel zaveden ve středu asi ve 22 hodin, pak by měl být odstraněn opět ve středu o 3 týdny později, také asi ve 22 hodin. Následující středu by pak měl být zaveden nový kroužek). Přípravek Ornibel může být vytažen zaháknutím ukazováčku za kroužek nebo uchopením kroužku ukazováčkem a prostředníkem a vytažením (Obrázek 5). Použitý kroužek by se měl vložit do sáčku (uchovávejte mimo dosah dětí a domácích zvířat) a být zlikvidován tak, jak je to popsáno v bodě 6.6. Za 2-3 dny po odstranění přípravku Ornibel dojde obvykle ke krvácení z vysazení, které nemusí úplně skončit do doby, kdy je třeba zavést nový kroužek.

Použití s jinými ženskými vaginálními bariérovými metodami

Přípravek Ornibel může zasahovat do správného umístění a pozice některých ženských bariérových metod, jako je poševní diafragma, cervikální klobouček nebo dámský kondom. Tyto antikoncepční metody nemají být používány jako záložní metody k přípravku Ornibel.

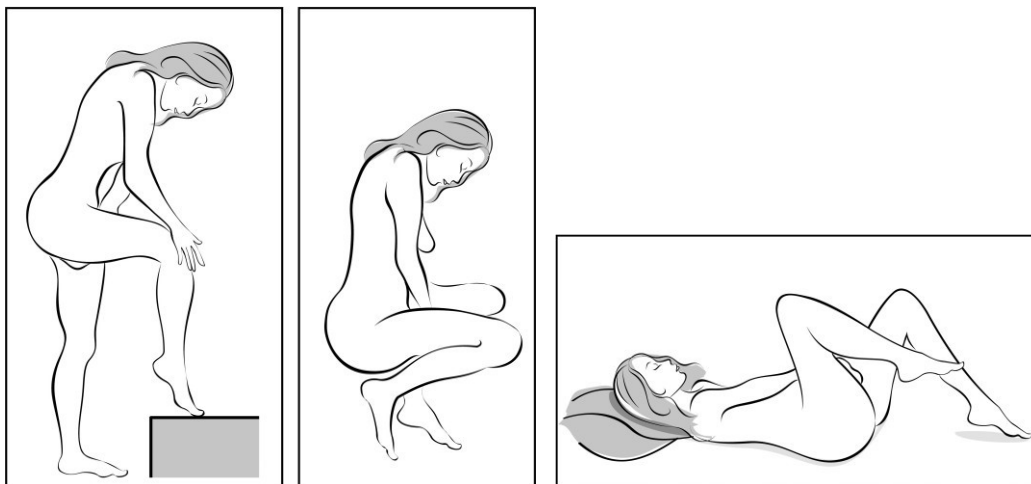
Obrázek 1



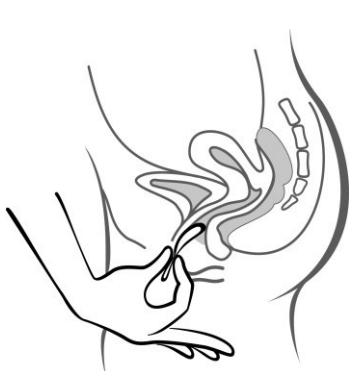
Vyjměte přípravek Ornibel ze sáčku Obrázek 2

Zmáčknete kroužek Obrázek 3





Pro zavedení kroužku si zvolte pohodlnou polohu.



Obrázek 4A



Obrázek 4B



Obrázek 4C

Zaveďte kroužek do pochvy jednou rukou (Obrázek 4A), v případě potřeby roztáhněte stydké pysky druhou rukou. Zasuňte kroužek do pochvy tak, abyste se po jeho zavedení cítila dobře (Obrázek 4B). Ponechte kroužek v pochvě po 3 týdny (Obrázek 4C).

Obrázek 5:



Ornibel může být vytažen zaháknutím ukazováčku za kroužek nebo uchopením kroužku ukazováčkem a prostředníkem a vytažením.

JAK ZAHÁJIT POUŽÍVÁNÍ PŘÍPRAVKU ORNIBEL

Žádná hormonální kontracepce v předchozím cyklu

Ornibel má být zaveden první den přirozeného cyklu (tj. první den menstruačního krvácení). Zavedení kroužku Ornibel 2. až 5. den je možné, ale během prvního cyklu je po dobu prvních 7 dnů doporučeno navíc používání bariérové metody kontracepce.

Přechod z kombinované hormonální kontracepce

Žena si má zavést přípravek Ornibel nejpozději v den, který následuje po období bez tablet, náplasti nebo den po poslední placebové tabletě své předchozí kombinované hormonální kontracepce.

Pokud žena (po)užívala svou předcházející metodu důsledně a správně, a jestliže je tedy jisté, že není těhotná, může také přejít ze své předchozí kombinované hormonální kontracepce kterýkoli den cyklu. Interval bez hormonů předchozí kontracepce nemá být nikdy delší, než je jeho doporučené trvání.

Přechod z čistě gestagenní metody (minipilulka, implantát nebo injekce) nebo z nitroděložního systému uvolňujícího gestagen (IUD).

U minipilulky může žena přejít na používání kroužku kdykoliv (u implantátu nebo IUD to lze učinit v den jejich odstranění a u injekcí tehdy, když by měla následovat další injekce), ale ve všech těchto případech má žena v prvních 7 dnech navíc používat bariérovou metodu kontracepce.

Po potratu v prvním trimestru

Žena může začít okamžitě. V tom případě nemusí používat žádná další kontracepční opatření. Pokud je okamžité zahájení kontracepce pokládáno za nežádoucí, měla by se žena řídit pokyny uvedenými v odstavci „Žádná hormonální kontracepce v předchozím cyklu“. Až do zavedení kroužku by pak měla používat jinou kontracepční metodu.

Po porodu nebo potratu ve druhém trimestru

Kojící ženy viz bod 4.6.

Ženě by mělo být doporučeno, aby si zavedla kroužek čtvrtý týden po porodu nebo po potratu ve druhém trimestru. Pokud začne později, pak by v prvních 7 dnech po zavedení přípravku Ornibel měla používat navíc bariérovou metodu kontracepce. Jestliže však již došlo k pohlavnímu styku, musí být vyloučeno těhotenství nebo je třeba před zavedením kroužku vyčkat do první menstruace.

ODCHYLKY OD DOPORUČENÉHO REŽIMU

Kontracepční účinnost a kontrola cyklu může být ohrožena, jestliže se žena odchýlí od doporučeného režimu. Aby se v případě takové odchylky vyhnula ztrátě kontracepční účinnosti, je vhodné jí dát následující radu:

- **Co dělat, když je období bez zavedeného kroužku delší**

V tom případě by si žena měla zavést kroužek ihned, jak si na to vzpomene. V následujících 7 dnech by měla navíc používat bariérovou metodu, jako např. pánský kondom. Pokud došlo v období, kdy neměla zavedený kroužek, k pohlavnímu styku, je třeba uvážit možnost otěhotnění. Čím delší je období bez kroužku, tím vyšší je riziko otěhotnění.

- **Co dělat, když byl kroužek po nějakou dobu mimo pochvu**

Přípravek Ornibel má být ponechán v pochvě po celé období 3 týdnů. Jestliže je kroužek náhodně vypuzen, může být opláchnut studenou nebo vlažnou vodou (ne horkou) a okamžitě opět zaveden.

Jestliže byl přípravek Ornibel mimo pochvu **méně než 3 hodiny**, pak není kontracepční účinnost snížena. Žena si má znovu kroužek zavést, hned jak je to možné, ale nejpozději do 3 hodin.

Jestliže přípravek Ornibel byl, nebo se domníváte, že by mohl být, mimo pochvu **déle než 3 hodiny během 1. nebo 2. týdne** používání, pak jeho kontracepční účinek může být snížen. Žena si má kroužek znovu zavést ihned, jak si to uvědomí. Po dobu prvních 7 dnů nepřetržitého používání přípravku Ornibel pak má používat bariérovou metodu např. kondom. Čím déle je přípravek Ornibel mimo pochvu a čím blíže je to k běžnému

období bez kroužku, tím vyšší je riziko otěhotnění.

Jestliže přípravek Ornibel byl, nebo se domníváte, že mohl být, mimo pochvu **déle než 3 hodiny během**

3. týdne, z celkového třítýdenního období, pak jeho kontracepční účinek může být snížen. Žena by měla kroužek zneškodnit a použít jednu z těchto dvou možností:

1. Okamžitě si zavést nový kroužek

Poznámka: Zavedením nového kroužku začíná nové třítýdenní období. Žena nemusí mít krvácení z vysazení v období svého cyklu. Nicméně špinění nebo krvácení z průniku se mohou objevit.

2. Ponechá pauzu na krvácení z vysazení a zavede nový kroužek, avšak ne později než za 7 dní (7 x 24 hodin) od odstranění nebo vypuzení minulého kroužku.

Poznámka: Tato možnost se může použít pouze tehdy, jestliže kroužek byl používán soustavně v předešlých 7 dnech.

Jestliže byl Ornibel mimo pochvu po dobu, jejíž délka není známa, nemusíte být chráněna před otěhotněním. Před zavedením nového kroužku si udělejte těhotenský test.

- **Co dělat v případě prodlouženého používání kroužku**

Ačkoliv toto není doporučený režim, tak jestliže byl přípravek Ornibel používán **maximálně po 4 týdny**, je jeho kontracepční působení ještě dostačující. Žena může dodržet týdenní interval bez kroužku, a pak si zavést nový kroužek. Pokud ale měla kroužek zavedený **déle než 4 týdny**, může být jeho kontracepční účinnost snížena a před zavedením dalšího přípravku Ornibel je třeba vyloučit těhotenství.

Jestliže se žena neřídila doporučeným režimem, a poté u ní nedošlo k následnému krvácení z vysazení v období bez zavedeného kroužku, je rovněž třeba před zavedením dalšího kroužku vyloučit těhotenství.

JAK ODDÁLIT NEBO POSUNOUT MENSTRUACI

Ve výjimečných případech, kdy je potřeba **oddálit** menstruaci, si může žena zavést nový kroužek ihned po odstranění starého, aniž by dodržela týdenní interval bez kroužku. Nový kroužek může být opět používán až po dobu 3 týdnů. V té době může dojít ke krvácení nebo špinění. Pravidelné používání přípravku Ornibel je pak zahájeno po obvyklé týdenní přestávce bez kroužku.

Aby mohla **posunout** menstruaci na jiný den týdne, než ve kterém ji dostává v současnosti, je možné ženě poradit, aby zkrátila následující období bez kroužku o požadovaný počet dní. Čím kratší je interval bez zavedeného kroužku, tím větší je pravděpodobnost, že u ní nedojde ke krvácení z vysazení a že se naopak objeví krvácení z průniku nebo špinění při použití dalšího kroužku.

4.3 Kontraindikace

CHC se nesmí používat u následujících stavů. Pokud by se některý z těchto stavů objevil poprvé v průběhu používání přípravku Ornibel, je třeba kroužek ihned odstranit

- Přítomnost nebo riziko žilního tromboembolismu (VTE)
 - Žilní tromboembolismus - současný žilní tromboembolismus (léčený pomocí antikoagulancií) nebo anamnéza VTE (např. hluboká žilní trombóza [DVT] nebo plicní embolie [PE]).
 - Známá dědičná nebo získaná predispozice pro žilní tromboembolismus, jako je rezistence na APC (včetně faktoru V Leiden), deficit antitrombinu III, deficit proteinu C, deficit proteinu S.
 - Velký chirurgický zákrok s déletrvající imobilizací (viz bod 4.4).
 - Vysoké riziko žilního tromboembolismu v důsledku přítomnosti více rizikových faktorů (viz bod 4.4).
- Přítomnost nebo riziko arteriálního tromboembolismu (ATE)
 - Arteriální tromboembolismus - současný arteriální tromboembolismus, anamnéza arteriálního tromboembolismu (např. infarkt myokardu) nebo prodromální stav (např. angina pectoris);
 - Cerebrovaskulární onemocnění - současná cévní mozková příhoda, anamnéza cévní mozkové příhody nebo prodromálního stavu (např. tranzitorní ischemická ataka, TIA);

- Známá hereditární nebo získaná predispozice k arteriálnímu tromboembolismu, jako je hyperhomocysteinemie a antifosfolipidové protilátky (antikardiolipinové protilátky, lupus antikoagulans);
- Anamnéza migrény s fokálními neurologickými příznaky;
- Vysoké riziko arteriálního tromboembolismu v důsledku vícečetných rizikových faktorů (viz bod 4.4) nebo přítomnosti jednoho závažného rizikového faktoru, jako je:
 - diabetes mellitus s cévními příznaky;
 - závažná hypertenze;
 - závažná dyslipoproteinemie.
- Pankreatitida současná nebo v anamnéze, pokud byla spojena s těžkou hypertriglyceridemií.
- Závažné onemocnění jater současné nebo v anamnéze, pokud se hodnoty jaterních funkcí nevrátily k normálu.
- Nádory jater (benigní nebo maligní) současné nebo v anamnéze.
- Známé malignity pohlavních orgánů nebo prsů či podezření na ně, pokud jsou ovlivněny pohlavními steroidy.
- Vaginální krvácení neznámého původu.
- Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku přípravku Ornibel uvedenou v bodě 6.1.

Přípravek Ornibel je kontraindikován při současném užívání léčivých přípravků obsahujících ombitasvir/paritaprevir/ritonavir a dasabuvir, léčivých přípravků obsahujících glekaprevir/pibrentasvir nebo sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (viz bod 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

UPOZORNĚNÍ

Pokud jsou přítomna jakákoli onemocnění nebo rizikové faktory uvedené níže, měla by být vhodnost přípravku Ornibel s ženou prodiskutována.

V případě zhoršení nebo prvního výskytu jakéhokoli z těchto stavů nebo rizikových faktorů by mělo být ženě doporučeno, aby kontaktovala svého lékaře, který stanoví, zda by měla používání přípravku Ornibel ukončit.

1. Oběhové poruchy

Riziko žilního tromboembolismu (VTE)

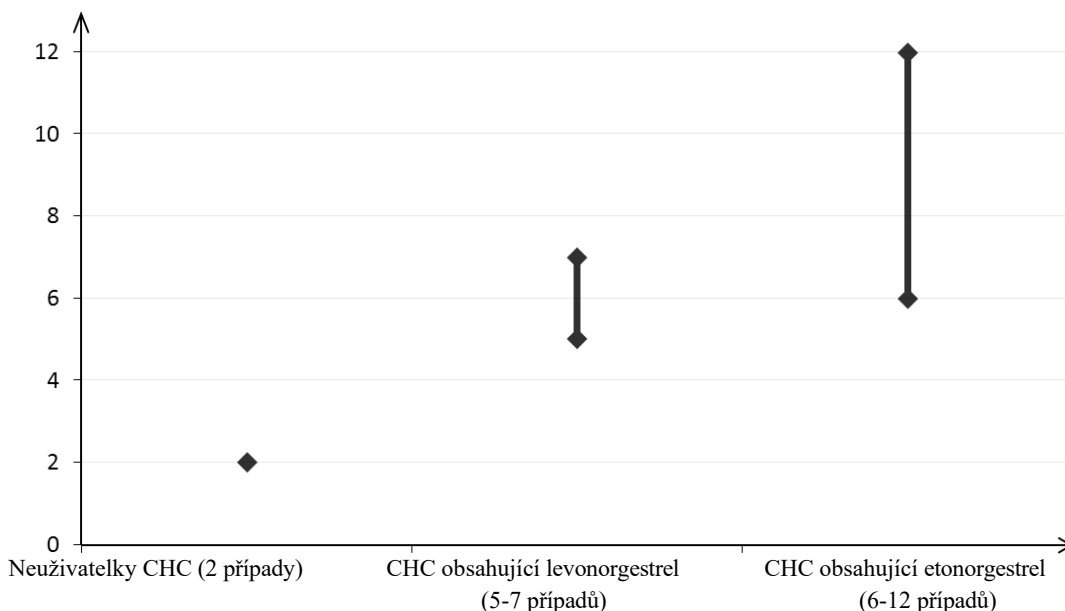
- Užívání jakékoli kombinované hormonální antikoncepce (CHC) zvyšuje riziko žilního tromboembolismu (VTE) ve srovnání s jejím neužíváním. **Přípravky, které obsahují levonorgestrel, norgestimát nebo norethisteron jsou spojovány s nejnižším rizikem VTE. Další přípravky, jako je přípravek Ornibel, mohou mít až dvakrát vyšší úroveň rizika. Rozhodnutí používat jakýkoli přípravek jiný než ten, který má nejnižší riziko VTE, by mělo být učiněno pouze po diskusi se ženou, aby se zajistilo, že rozumí riziku VTE u přípravku Ornibel, rozumí, jak její současné rizikové faktory toto riziko ovlivňují a že riziko VTE je nejvyšší v prvním roce užívání léku. Existují také některé důkazy, že riziko je zvýšené, když je CHC opětovně zahájena po pauze v užívání trvající 4 týdny nebo déle.**
- U žen, které neužívají CHC a nejsou těhotné, se asi u 2 z 10 000 vyvine VTE v průběhu jednoho roku. U každé jednotlivé ženy však může být riziko daleko vyšší v závislosti na jejích základních rizikových faktorech (viz níže).
- Odhaduje se, že z 10 000 žen, které užívají nízkodávkovou CHC obsahující levonorgestrel se asi u 6¹ vyvine VTE během jednoho roku. Byly zjištěny nekonzistentní výsledky týkající se rizika VTE u kroužku obsahujícího etonogestrel/ethinylestradiol ve srovnání s CHC obsahující levonorgestrel (s odhady relativního rizika pohybujícími se od žádného zvýšení, RR = 0,96, do téměř dvojnásobného zvýšení, RR = 1,90). To odpovídá přibližně 6 až 12 VTE za rok na 10 000 žen, které používají kroužek

obsahující etonogestrel/ethinylestradiol.

- V obou případech je tento počet VTE za rok menší než počet očekávaný u žen během těhotenství nebo v období po porodu.
- VTE může být fatální v 1-2 % případů.

Počet případů VTE na 10 000 žen za rok

Počet případů VTE



¹ Střední bod rozmezí 5-7 na 10 000 WY (žen-roků) na základě relativního rizika pro CHC obsahující levonorgestrel oproti jejímu neužívání přibližně 2,3 až 3,6

- Extrémně vzácně byla hlášena trombóza u uživatelek CHC v dalších cévách, např. jaterních, mezenterických, renálních nebo retinálních žilách a tepnách.

Rizikové faktory VTE

Riziko žilních tromboembolických komplikací u uživatelek CHC se může podstatně zvyšovat u ženy, která má další rizikové faktory, zvláště pokud je přítomno více rizikových faktorů (viz tabulka).

Přípravek Ornibel je kontraindikován, pokud má žena více rizikových faktorů, které pro ni představují vysoké riziko žilní trombózy (viz bod 4.3). Pokud má žena více než jeden rizikový faktor, je možné, že zvýšení rizika je vyšší než součet jednotlivých faktorů - v tomto případě by mělo být zváženo její celkové riziko VTE. Pokud je poměr přínosů a rizik považován za negativní, neměla by být CHC předepisována (viz bod 4.3).

Tabulka: Rizikové faktory VTE

Rizikový faktor	Poznámka
Obezita (index tělesné hmotnosti nad 30 kg/m ²)	Při zvýšení BMI se značně zvyšuje riziko. Zvláště důležité je zvážit, zda jsou také přítomny další rizikové faktory.

<p>Prodávající imobilizace, velký chirurgický zákrok, jakýkoli chirurgický zákrok na nohách a pánvi, neurochirurgický zákrok nebo větší trauma.</p> <p>Poznámka: dočasná imobilizace, včetně cestování letadlem >4 hodiny může být také rizikovým faktorem VTE, zvláště u žen s dalšími rizikovými faktory</p>	<p>V těchto situacích je doporučeno ukončit používání/užívání náplasti/pilulky/kroužku (v případě plánovaného chirurgického výkonu minimálně 4 týdny předem) a nezačínat užívání/používání do dvou týdnů po kompletní remobilizaci. Měla by se použít další antikoncepční metoda pro zabránění nechtěnému těhotenství.</p> <p>Antitrombotická léčba by měla být zvážena, pokud přípravek Ornibel nebyl předem vysazen.</p>
<p>Pozitivní rodinná anamnéza (žilní tromboembolismus kdykoli u sourozence nebo rodiče, zvláště v relativně nízkém věku např. do 50 let věku).</p>	<p>Pokud je suspekt ní hereditární predispozice, měla by být žena před rozhodnutím o užívání/ používání jakékoli CHC odeslána k odborníkovi na konzultaci</p>
<p>Další onemocnění související s VTE</p>	<p>Zhoubné onemocnění, systémový lupus erythematosus, hemolyticko-uremický syndrom, chronické zánětlivé onemocnění střev (Crohnova choroba nebo ulcerózní kolitida) a srpkovitá anémie</p>
<p>Vyšší věk</p>	<p>Zvláště nad 35 let</p>

- Není žádná shoda o možné roli varixů a povrchové tromboflebitidy v nástupu nebo progresi žilní trombózy.
- Zvýšené riziko tromboembolismu v těhotenství a zvláště během šestinedělí musí být zváženo (pro informaci o „Fertilitě, těhotenství a kojení“ viz bod 4.6).

Příznaky VTE (hluboká žilní trombóza a plicní embolie)

V případě příznaků by mělo být ženě doporučeno, aby vyhledala okamžitou lékařskou péči a informovala lékaře, že používá CHC.

Příznaky hluboké žilní trombózy (DVT) mohou zahrnovat:

- jednostranný otok dolní končetiny a/nebo nohy nebo podél žíly dolní končetiny;
- bolest nebo citlivost dolní končetiny, která může být pociťována pouze vstojem nebo při chůzi;
- zvýšenou teplotu postižené dolní končetiny, zarudnutí nebo změnu barvy kůže dolní končetiny.

Příznaky plicní embolie (PE) mohou zahrnovat:

- náhlý nástup nevysvětlitelné dušnosti nebo rychlého dýchání;
- náhlý kašel, který může být spojený s hemoptýzou;
- ostrou bolest na hrudi;
- těžké točení hlavy nebo závratě;
- rychlý nebo nepravidelný srdeční tep.

Některé z těchto příznaků (např. „dušnost“, „kašel“) nejsou specifické a mohou být nesprávně interpretovány jako častější nebo méně závažné příhody (např. infekce dýchacího traktu).

Dalšími známkami cévní okluze mohou být: náhlá bolest, otok a světle modré zbarvení končetin. Pokud nastane okluze v oku, mohou se příznaky pohybovat od nebolestivého rozmazaného vidění, které může přejít do ztráty zraku. Někdy může nastat ztráta zraku téměř okamžitě.

Riziko arteriálního tromboembolismu (ATE)

Epidemiologické studie spojovaly používání CHC se zvýšeným rizikem arteriálního tromboembolismu (infarkt myokardu) nebo cerebrovaskulární příhody (např. tranzitorní ischemická ataka, cévní mozková příhoda). Arteriální tromboembolické příhody mohou být fatální.

Rizikové faktory ATE

Riziko arteriálních tromboembolických komplikací nebo cerebrovaskulární příhody u uživatelů CHC se zvyšuje u žen s rizikovými faktory (viz tabulka).

Přípravek Ornibel je kontraindikován, pokud má žena jeden závažný rizikový faktor nebo více rizikových faktorů ATE, které pro ni představují riziko arteriální trombózy (viz bod 4.3). Pokud má žena více než jeden rizikový faktor, je možné, že zvýšení rizika je vyšší než součet jednotlivých faktorů - v tomto případě by mělo být zváženo její celkové riziko. Pokud je poměr přínosů a rizik považován za negativní, neměla by být CHC předepisována (viz bod 4.3).

Tabulka: Rizikové faktory ATE

Rizikový faktor	Poznámka
Vyšší věk	Zvláště nad 35 let
Kouření	Ženě má být doporučeno, aby nekouřila, pokud chce používat CHC. Ženám ve věku nad 35 let, které dále kouří, má být důrazně doporučeno, aby používaly jinou metodu antikoncepce.
Hypertenze	
Obezita (index tělesné hmotnosti nad 30 kg/m ²)	Při zvýšení BMI se značně zvyšuje riziko. Zvláště důležité u žen s dalšími rizikovými faktory
Pozitivní rodinná anamnéza (arteriální tromboembolismus kdykoli u sourozence nebo rodiče, zvláště v relativně nízkém věku např. do 50 let věku)	Pokud je suspektní hereditární predispozice, má být žena odeslána k odborníkovi na konzultaci před rozhodnutím o používání jakékoli CHC.
Migréna	Zvýšení frekvence nebo závažnosti migrény během používání CHC (což může být prodromální známka cévní mozkové příhody) může být důvodem okamžitého ukončení léčby.
Další onemocnění související s nežádoucími cévními příhodami	Diabetes mellitus, hyperhomocysteinemie, chlopenní srdeční vada a fibrilace síní, dyslipoproteinemie a systémový lupus erythematosus.

Příznaky ATE

V případě příznaků má být ženě doporučeno, aby vyhledala okamžitou lékařskou pomoc a informovala lékaře, že používá CHC.

Příznaky cévní mozkové příhody mohou zahrnovat:

- náhlou necitlivost nebo slabost obličeje, horní nebo dolní končetiny, zvláště na jedné straně těla;
- náhlé potíže s chůzí, závratě, ztrátu rovnováhy nebo koordinace;
- náhlou zmatenost, problémy s řečí nebo porozuměním;
- náhlé potíže se zrakem u jednoho nebo obou očí;
- náhlou, závažnou nebo prodlouženou bolest hlavy neznámé příčiny;
- ztrátu vědomí nebo omdlení s nebo bez záchvatu.

Dočasné příznaky naznačují, že se jedná o tranzitorní ischemickou ataku (TIA). Příznaky infarktu myokardu (IM) mohou zahrnovat:

- bolest, nepříjemný pocit, tlak, těžkost, pocit stlačení nebo plnosti na hrudi, v paži nebo pod hrudní kostí;
 - nepříjemný pocit vyzařující do zad, čelisti, hrdla, paže, žaludku;
 - pocit plnosti, poruchu trávení nebo dušení;
 - pocení, nauzeu, zvracení nebo závratě;
 - extrémní slabost, úzkost nebo dušnost;
 - rychlý nebo nepravidelný srdeční tep.
- V případě suspektní nebo potvrzené VTE nebo ATE se CHC nemá dále používat. Má být používána adekvátní antikoncepční metoda z důvodu teratogenity antikoagulační léčby (kumariny).

2. Nádory

- Epidemiologické studie ukazují na zvýšené riziko vzniku rakoviny děložního hrdla u žen dlouhodobě užívajících COC a infikovaných lidským papilomavirem (HPV). Stále však není jisté, do jaké míry je toto zjištění zkresleno dalšími vlivy (např. rozdíl v počtu sexuálních partnerů nebo v používání bariérových kontraceptiv). Nejsou dostupné žádné epidemiologické údaje o riziku vzniku rakoviny děložního čípku u uživatelék přípravku Ornibel (viz „Lékařské vyšetření/konzultace“).
- V metaanalýze 54 epidemiologických studií bylo uvedeno, že relativní riziko vzniku rakoviny prsu je u žen, které momentálně užívají COC, lehce zvýšeno ($RR=1,24$). Toto zvýšené riziko v průběhu 10 let po skončení užívání COC postupně vymizí. Protože rakovina prsu je vzácná u žen mladších než 40 let, je zvýšený počet diagnóz rakoviny prsu u žen v současnosti a nově užívajících COC malý, v poměru k celkovému riziku jejího vzniku. Rakovina prsu diagnostikovaná u dlouhodobých uživatelék COC je často méně pokročilá než ta, která byla diagnostikována u žen nikdy neužívajících COC. Toto zvýšené riziko může být způsobeno časnější diagnózou rakoviny u žen užívajících COC, biologickým působením COC nebo kombinací obou možností.
- U uživatelék COC byly ve vzácných případech popsány benigní nádory jater a zcela výjimečně i maligní jaterní nádory. V ojedinělých případech vedly tyto nádory k život ohrožujícímu nitrobršíšnému krvácení. Proto, pokud dojde u žen používajících Ornibel k silné epigastrické bolesti, ke zvětšení jater nebo ke známkám intraabdominálního krvácení, je třeba při diferenciální diagnóze myslet na nádor jater.

3. Jiné stavy

- Pokud má žena hypertriglyceridemii nebo pokud se toto onemocnění vyskytlo v její rodině, pak je u ní zvýšené riziko vzniku pankreatitidy, jestliže užívá hormonální antikoncepci.
- I když byl malý vzestup krevního tlaku pozorován u mnoha žen užívajících hormonální antikoncepci, klinicky významný vzestup krevního tlaku je vzácný. Jasný vztah mezi užíváním hormonální antikoncepce a klinickou hypertenzí nebyl stanoven. Nicméně pokud by se vyvinula v průběhu používání přípravku Ornibel dlouhodobá, klinicky závažná hypertenze, pak je rozumné, aby lékař přerušil aplikaci kroužku a léčil hypertenzi. Jestliže to pak uzná za vhodné, může znovu zavést přípravek Ornibel, jakmile bylo antihypertenzní léčbou dosaženo normální hodnoty krevního tlaku.
- Bylo hlášeno, že následující stavy mohou vzniknout nebo se zhoršit jak v průběhu těhotenství, tak při užívání hormonální antikoncepce, i když jejich vzájemný vztah není průkazný: žloutenka a/nebo pruritus související s cholestázou; tvorba žlučových kamenů; porfyrie; systémový lupus erythematosus; hemolyticko-uremický syndrom; Sydenhamova chorea; herpes gestationis; ztráta sluchu způsobená otosklerózou.
- Exogenní estrogeny mohou vyvolat nebo zhoršit příznaky dědičného a získaného angioedému.
- Akutní nebo chronické poruchy jaterní funkce mohou vyžadovat přestávku v používání přípravku

Ornibel do té doby, než se ukazatelé jaterních funkcí vrátí k normálu. Recidiva cholestatické žloutenky a/nebo svědění souvisejícího s cholestázou, které poprvé vznikly v průběhu těhotenství nebo předchozího užívání pohlavních steroidů, jsou důvodem k ukončení aplikace kroužku.

- Ačkoliv estrogeny a gestageny mohou mít vliv na periferní inzulinovou rezistenci a glukózovou toleranci, nic nenasvědčuje tomu, že by u diabetiček užívajících hormonální kontraceptiva bylo třeba změnit léčebný režim. Diabetičky by nicméně měly být v průběhu používání přípravku Ornibel pečlivě sledovány, zvláště v prvních měsících používání.
- Během užívání hormonálních kontraceptiv bylo hlášeno nové vzplanutí nebo zhoršení Crohnovy choroby a ulcerózní kolitidy, ale důkaz o souvislosti s jejich užíváním je neprůkazný.
- Příležitostně se může objevit chloasma, zvláště u těch žen, které chloasma měly v těhotenství. Ženy s takovouto anamnézou by se neměly v období používání přípravku Ornibel vystavovat slunci nebo ultrafialovému záření.
- Pokud má žena některou z následujících potíží, pak se jí možná nepodaří zavést Ornibel správně nebo jí kroužek může vypadnout: prolaps děložního čípku, cystokéla a/nebo rektokéla, těžká nebo chronická zácpa.
Velmi vzácně bylo hlášeno u přípravku Ornibel neúmyslné zavedení do močové trubice s možností skončení v močovém měchýři. Proto by nesprávné umístění mělo být zváženo při diferenciální diagnostice v případě příznaků cystitidy.
- V průběhu používání přípravku Ornibel může občas dojít k zánětu pochvy. Nic nenasvědčuje tomu, že by byla účinnost přípravku Ornibel ovlivněna léčbou kolpitidy, ani že by jeho používání ovlivnilo její léčbu (viz bod 4.5).
- Velmi vzácně bylo hlášeno přilnutí kroužku k vaginální sliznici, které vyžadovalo jeho vyjmutí zdravotnickým pracovníkem. V některých případech, kdy tkáň přerostla přes kroužek, bylo odstranění dosaženo rozříznutím kroužku, aniž by došlo k odřezání překrývající vaginální tkáně.
- Depresivní nálada a deprese jsou dobře známé nežádoucí účinky užívání hormonální antikoncepce (viz bod 4.8). Deprese může být těžká a je známým rizikovým faktorem sebevražedného chování a sebevražd. Ženám je třeba doporučit, aby se v případě změny nálady a příznaků deprese obrátily na svého lékaře, a to včetně období krátce po zahájení léčby.

LÉKAŘSKÉ VYŠETŘENÍ/KONZULTACE

Před zahájením nebo opětovným zahájením používání přípravku Ornibel by měla být získána kompletní anamnéza (včetně rodinné anamnézy) a musí být vyloučeno těhotenství. Měl by se změřit krevní tlak a mělo by být provedeno tělesné vyšetření při zvážení kontraindikací (viz bod 4.3) a upozornění (viz bod 4.4). Je důležité, aby byla žena upozorněna na informace o žilní a arteriální trombóze, včetně rizika přípravku Ornibel v porovnání s dalšími typy CHC, na příznaky VTE a ATE, známé rizikové faktory a co by měla dělat v případě suspektní trombózy.

Žena by také měla být informována, aby si pečlivě přečetla příbalovou informaci pro uživatelku a aby dodržovala uvedené instrukce. Frekvence a povaha vyšetření by měly být založeny na stanovených postupech a upraveny podle individuálních potřeb ženy.

Ženy by měly být informovány, že hormonální antikoncepce nechrání před HIV infekcí (AIDS) a dalšími sexuálně přenosnými chorobami.

SNÍŽENÁ ÚČINNOST

Účinnost přípravku Ornibel může být snížena v případě nesprávného používání (bod 4.2) nebo při současně léčbě přípravky snižujícími koncentraci ethinylestradiolu a/nebo etonogestrelu v plazmě. (bod 4.5).

SNÍŽENÁ KONTROLA CYKLU

V průběhu používání přípravku Ornibel může dojít k nepravidelnému krvácení (špinění nebo krvácení z

průniku). Jestliže se nepravidelné krvácení objeví po pravidelných cyklech a při používání přípravku Ornibel v souladu s doporučeným režimem, pak je třeba uvážit možné nehormonální příčiny a provést adekvátní diagnostická vyšetření, která jsou indikována k vyloučení malignity nebo těhotenství. Mezi ně může patřit i kytetáž.

U některých žen nemusí dojít v období bez kroužku ke krvácení z vysazení. Jestliže byl přípravek Ornibel používán podle instrukcí popsanych v bodě 4.2, je nepravděpodobné, že by žena byla těhotná. Nicméně pokud by před prvním vynechaným krvácením z vysazení byl používán nesprávně, nebo jestliže nedošlo ke krvácení z vysazení dvakrát po sobě, pak je třeba vyloučit těhotenství dříve, než bude přípravek Ornibel opět zaveden.

UYSTAVENÍ MUŽE VLVIVU ETHINYLESTRADIOLU A ETONOGESTRELU

Rozsah a možné farmakologické důsledky vystavení mužského sexuálního partnera působení ethinylestradiolu a etonogestrelu přes penis nebyly sledovány.

ZLOMENÝ KROUŽEK

Bylo hlášeno zlomení přípravku Ornibel během použití (viz bod 4.5). V souvislosti se zlomením kroužku bylo hlášeno vaginální poranění. Žena odstraní zlomený kroužek, a co nejdříve zavede nový kroužek a používá bariérovou antikoncepci jako např. pánský kondom po dobu 7 dní. Je třeba zvážít možnost těhotenství a žena by se měla poradit se svým lékařem.

VYPUZENÍ

Bylo hlášeno vypuzení přípravku Ornibel, např. pokud kroužek nebyl pečlivě zaveden, byl odstraněn s tamponem, během pohlavního styku nebo při závažné nebo chronické zácpě. Dlouhotrvající vypuzení může vést k selhání antikoncepčního účinku a/nebo ke krvácení z průniku. Proto k zajištění účinnosti by žena měla přítomnost přípravku Ornibel pravidelně kontrolovat (například před a po pohlavním styku).

Je-li přípravek náhodně vypuzen a je mimo pochvu **méně než 3 hodiny**, antikoncepční účinek není snížen. Žena by měla vypuzený kroužek opláchnout studenou nebo vlažnou vodou (ne horkou) a zavést si ho znovu co nejrychleji, ale nejpozději do 3 hodin.

Pokud přípravek Ornibel byl, nebo se domníváte, že mohl být, mimo pochvu **déle než 3 hodiny**, antikoncepční účinek může být snížen. V tomto případě je nutné postupovat, jak je uvedeno v bodě 4.2 „Co dělat, když byl kroužek po nějakou dobu mimo pochvu“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

INTERAKCE S JINÝMI LÉČIVÝMI PŘÍPRAVKY

Poznámka: Pro identifikaci potenciálních interakcí se současně podávanými léčivými přípravky je potřeba prostudovat informace pro předepisující lékaře.

Účinky jiných léčivých přípravků na přípravek Ornibel

Mohou se objevit interakce s léčivými nebo rostlinnými přípravky indukujícími mikrozomální enzymy, což může mít za následek zvýšení clearance pohlavních hormonů a mohou vést ke krvácení z průniku a/nebo k selhání antikoncepčního účinku.

Postup

Po několika dnech léčby může být pozorována indukce enzymů. Maximální indukce enzymů je obvykle pozorována v průběhu několika týdnů. Po ukončení léčby může enzymová indukce přetrvávat po dobu okolo 4 týdnů.

Krátkodobá léčba

Ženy léčené léčivými nebo rostlinnými přípravky indukujícími jaterní enzymy mají dočasně navíc k přípravku Ornibel používat bariérovou nebo jinou metodu antikoncepce. Poznámka: Přípravek Ornibel nemá být používán spolu s poševní diafragmou, cervikálním kloboučkem nebo dámským kondomem. Bariérová

metoda se musí používat po celou dobu souběžné léčby a ještě 28 dní po jejím ukončení. Pokud současné užívání přípravků přesáhne 3týdenní období se zavedeným kroužkem, má být další kroužek zaveden ihned, bez obvyklého období bez kroužku.

Dlouhodobá léčba

U žen dlouhodobě léčených přípravky indukujícími jaterní enzymy se doporučuje další spolehlivá nehormonální metoda kontracepce.

Následující interakce byly popsány v literatuře.

Látky zvyšující clearance kombinovaných hormonálních kontraceptiv

Mohou se objevit interakce s léčivými nebo rostlinnými přípravky, které indukují mikrozomální enzymy, zejména cytochrom P450 (CYP), což může vést ke zvýšení clearance a tím ke snížení plazmatických koncentrací pohlavních hormonů a může snížit účinnost kombinované hormonální kontracepce, včetně Ornibelu. Tyto přípravky zahrnují fenytoin, fenobarbital, primidon, bosentan, karbamazepin, rifampicin a patrně také oxkarbazepin, topiramát, felbamát, griseofulvin, některé inhibitory HIV proteázy (např. ritonavir) a nenukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy (např. efavirenz), a přípravky obsahující přírodní lék třezalku tečkovanou.

Látky s variabilními účinky na clearance kombinovaných hormonálních kontraceptiv

Při současném užívání s hormonálními kontraceptivy mohou mnohé kombinace inhibitorů HIV proteázy (např. nelfinavir) a nenukleosidových inhibitorů reverzní transkriptázy (např. nevirapin), a/nebo kombinace s léčivými přípravky proti viru hepatitidy typu C (HCV) (např. boceprevir, telaprevir) zvyšovat nebo snižovat plazmatické koncentrace gestagenů, včetně etonogestrelu nebo estrogenů. Konečný dopad těchto změn může být v některých případech klinicky relevantní.

Látky snižující clearance kombinovaných hormonálních kontraceptiv

Klinický význam potenciálních interakcí s inhibitory enzymů zůstává neznámý. Současné podávání silných (např. ketokonazol, itraconazol, klarithromycin) nebo mírných (např. flukonazol, diltiazem, erythromycin) inhibitorů cytochromu CYP3A4 může zvýšit sérové koncentrace estrogenů nebo gestagenů, včetně etonogestrelu.

Byly hlášeny případy zlomení kroužku při současném použití intravaginálních přípravků, včetně antimykotických, antibiotických a lubrikačních přípravků (viz bod 4.4 „Zlomený kroužek“). Na základě farmakokinetických údajů lze říci, že není pravděpodobné, že by vaginálně podaná antimykotika a spermicidní přípravky ovlivnily antikoncepční účinnost a bezpečnost přípravku Ornibel.

Hormonální kontraceptiva mohou zasahovat do metabolismu jiných přípravků. Proto mohou být jejich plazmatické a tkáňové koncentrace zvýšeny (např. cyklosporin) nebo sníženy (např. lamotrigin).

Farmakodynamické interakce

Během klinických studií u pacientek léčenými pro virovou hepatitidu C (HCV) léčivými přípravky obsahujícími ombitasvir/paritaprevir/ritonavir a dasabuvir s ribavirinem nebo bez ribavirinu došlo k zvýšení aminotransferázy (ALT) na více než na 5násobek horní hranice normálních hodnot (ULN) výrazně častěji u žen, které užívaly léčivé přípravky obsahující ethinylestradiol, jako jsou kombinovaná hormonální kontraceptiva (CHC). Navíc také u pacientek léčených glekaprevirem/pibrentasvirem nebo sofosbuvirem/velpatasvirem/voxilaprevirem bylo pozorováno zvýšení hladin ALT u žen užívajících léčivé přípravky obsahující ethinylestradiol, jako je CHC (viz bod 4.3).

Proto je třeba užívatelky přípravku Ornibel před zahájením léčby těmito kombinovanými léčebnými režimy převést na alternativní antikoncepční metodu (např. antikoncepci obsahující jen gestagen, nebo nehormonální metody antikoncepce). Přípravek Ornibel je možné znovu začít používat 2 týdny po ukončení léčby těmito

kombinovanými léčebnými režimy.

LABORATORNÍ VYŠETŘENÍ

Užívání antikoncepčních steroidů může ovlivnit výsledky některých laboratorních testů, včetně biochemických parametrů funkcí jater, štítné žlázy, nadledvin a ledvin, plazmatických hladin bílkovinných přenašečů (např. globulinu vázajícího kortikosteroidy a globulinu vázajícího pohlavní hormony), frakcí lipidů/lipoproteinů, parametrů metabolismu sacharidů a parametrů koagulace a fibrinolýzy. Změny zpravidla zůstávají v normálním laboratorním rozmezí.

INTERAKCE S TAMPONY

Farmakokinetické údaje ukazují, že tampony nemají vliv na účinek systémové absorpce hormonů uvolňovaných z přípravku Ornibel. Vzácně může být přípravek Ornibel vypuzen při odstraňování tamponu (viz „Co dělat, když byl kroužek po nějakou dobu mimo pochvu“).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

V průběhu těhotenství není přípravek Ornibel indikován. Pokud dojde k otěhotnění s přípravkem Ornibel *in situ*, pak je třeba kroužek odstranit. Rozsáhlé epidemiologické studie neprokázaly ani zvýšené riziko vzniku vrozených vad u dětí, které se narodily ženám užívajícím před těhotenstvím COC, ani teratogenní vliv, když byly COC neúmyslně užívány v časném těhotenství.

Klinická studie u malého počtu žen ukázala, že navzdory intravaginálnímu podání jsou nitroděložní koncentrace kontracepčních steroidů u žen s kroužkem obsahujícím etonogestrel/ethinylestradiol podobné koncentracím u žen užívajících COC (viz bod 5.2). Klinická zkušenost týkající se výsledků těhotenství u žen vystavených vlivu kroužku obsahujícího etonogestrel/ethinylestradiol nebyla zatím hlášena.

Zvýšené riziko VTE během poporodního období je třeba brát v úvahu při znovuzahájení používání přípravku Ornibel (viz bod 4.2 a 4.4).

Kojení

Kojení může být estrogeny ovlivněno, poněvadž mohou snížit množství a změnit složení mateřského mléka. Proto se obecně nedoporučuje zavést přípravek Ornibel dříve, než kojící matka úplně odstaví své dítě. Malá množství antikoncepčních steroidů a/nebo jejich metabolitů mohou být vylučována do mateřského mléka, neexistuje však žádný důkaz, že by nepříznivě ovlivnily zdraví dítěte.

Fertilita

Ornibel je indikován k zabránění otěhotnění. Pokud chce žena přestat používat přípravek Ornibel, protože chce otěhotnět, je doporučeno, aby před pokusem o otěhotnění počkala, až bude mít své pravidelné menstruační krvácení. To jí pomůže stanovit datum porodu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Vzhledem k jeho farmakodynamickému profilu nemá přípravek Ornibel žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Nejčastějšími nežádoucími účinky uváděnými v klinických studiích s etonogestrelem/ethinylestradiolem byly bolesti hlavy, vaginální infekce a vaginální výtok, které byly hlášeny u 5-6 % žen.

Popis vybraných nežádoucích účinků

U žen užívajících CHC bylo pozorováno zvýšené riziko arteriálních a žilních trombotických a tromboembolických příhod, včetně infarktu myokardu, cévní mozkové příhody, tranzitorních ischemických

atak, žilní trombózy a plicní embolie a je podrobněji popsáno v bodě 4.4.

Také další nežádoucí účinky byly hlášeny u uživatelůk CHC a jsou podrobněji popsány v bodě 4.4. Nežádoucí účinky, které byly hlášeny v klinických studiích, observačních studiích nebo po uvedení kroužku obsahujícího etonogestrel/ethinylestradiol na trh, jsou v níže uvedené tabulce. Jsou zde uvedeny nejčastěji uváděné MedDRA termíny popisující závažné nežádoucí účinky.

Všechny nežádoucí účinky jsou uvedeny podle třídy orgánového systému a četnosti;

časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Třídy orgánových systémů	Časté	Méně časté	Vzácné	Není známo¹
Infekce a infestace	Vaginální infekce	Cervicitida, cystitida, infekce močového ústrojí		
Poruchy imunitního systému				Hypersenzitivní reakce včetně angioedému a anafylaxe, exacerbace příznaků dědičného a získaného angioedému.
Poruchy metabolismu a výživy		Zvýšená chuť k jídlu		
Psychiatrické poruchy	Deprese, snížení libida	Afektivní labilita, změny nálad, střídání nálad		
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy, migréna	Závrať, hypestezie		
Poruchy oka		Porucha vidění		
Cévní poruchy		Návaly horka	Žilní tromboembolismus Arteriální tromboembolismus	
Gastrointestinální poruchy	Bolesti břicha, nauzea	Distenze břicha, průjem, zvracení, zácpa		
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Akné	Alopecie, ekzém, svědění, vyrážka Urtikarie		Chloasma
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň		Bolest zad, svalové spasmy, bolest končetin		
Poruchy ledvin a močových cest		Dysurie, nutkavé močení, polakisurie		
Poruchy reprodukčního systému a prsu	Napětí prsů, svědění ženských genitálií, dysmenorea, bolest v pánvi, vaginální výtok	Amenorea, prsní diskomfort, zvětšení prsů, zbytnění prsní žlázy, cervikální polyp, krvácení při pohlavním styku,	Galaktorea	Poruchy penisu

		bolest při pohlavním styku, cervikální ektropium, fibrózně-cystická mastopatie, menoragie, metroragie, pánevní diskomfort, premenstruační syndrom, děložní spasmus, pocit pálení pochvy, vaginální zápach, vaginální bolest, vulvovaginální diskomfort, vulvovaginální suchost		
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Únava, podrážděnost, malátnost, edém, pocit cizího tělesa		Kroužek vrůstající do vaginální tkáně
Vyšetření	Zvýšení tělesné hmotnosti	Zvýšení krevního tlaku		
Poranění, otravy a procedurální komplikace	Diskomfort v místě zavedeného kroužku, vypuzení vaginálního antikoncepčního kroužku	Komplikace vaginálního antikoncepčního kroužku		Vaginální poranění související se zlomením kroužku

1) Přehled nežádoucích účinků na základě spontánních hlášení.

V souvislosti s používáním CHC byly hlášeny hormonálně dependentní nádory (např. jaterní nádory, nádory prsu). Další informace viz bod 4.4.

Bylo hlášeno, že byl přípravek Ornibel zlomen během použití (viz body 4.4 a 4.5).

Interakce

Interakce jiných léčivých látek (enzymových induktorů) s hormonální antikoncepcí mohou vést ke krvácení z průniku a/nebo k selhání kontracepce (viz bod 4.5).

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Nebyl hlášen žádný závažný škodlivý vliv v případě předávkování hormonálními kontraceptivy. Symptomy, ke kterým může v tomto případě dojít, zahrnují nauzeu, zvracení, a u mladých dívek lehké vaginální krvácení. Neexistují žádná antidota a léčba by měla být symptomatická.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Jiná gynekologika, kontraceptiva intravaginální, vaginální kroužek s gestagenem a estrogenem, ATC kód: G02BB01

Mechanismus účinku

Ornibel obsahuje etonogestrel a ethinylestradiol. Etonogestrel je gestagen odvozený od 19- nortestosteronu, který se váže vysokou afinitou na receptory progesteronu v cílových orgánech. Ethinylestradiol je estrogen hojně používaný v antikoncepčních přípravcích. Antikoncepční působení kroužku s etonogestrem/ethinylestradiolem je založeno na různých mechanismech, z nichž nejdůležitější je zábrana ovulace.

Klinická účinnost a bezpečnost

Klinické studie byly prováděny po celém světě (USA, EU a Brazílie) u žen ve věku mezi 18 a 40 roky. Kontracepční účinnost se jeví přinejmenším srovnatelná se známou účinností kombinovaných perorálních kontraceptiv. Následující tabulky ukazují Pearl index (počet těhotenství na 100 žen během jednoho roku používání) plynoucí z klinických studií s kroužkem obsahujícím etonogestrel/ethinylestradiol.

Analytická metoda	Pearl index	95% CI	Počet cyklů
ITT (chyba uživatelky + chyba metody)	0,96	0,64-1,39	37,977
PP (chyba metody)	0,64	0,35-1,07	28,723

Při použití COC s vyšší dávkou hormonů (0,05 mg ethinylestradiolu) se snižuje riziko karcinomu endometria a ovarií. Zatím není jasné, zda se to vztahuje i na nízkodávková kontraceptiva jako kroužek s obsahem etonogestrelu/ethinylestradiolu.

KRVÁCENÍ

Velká srovnávací studie provedená se 150/30 mikrogramy levonorgestrelu/ethinylestradiolu OC (n=512 proti n=518) hodnotící charakteristiky vaginálního krvácení v průběhu 13 cyklů ukázala u kroužku s obsahem etonogestrelu/ethinylestradiolu nízký výskyt krvácení z průniku nebo špinění (2,0-6,4%). Vaginální krvácení se navíc u většiny sledovaných omezilo výhradně na období bez kroužku (58,8-72,8%).

ÚČINEK NA MINERALIZACI KOSTÍ

Účinky kroužku s obsahem etonogestrelu/ethinylestradiolu (n=76) na denzitu kostí (BMD) byly studovány ve srovnávací studii s nehormonálním nitroděložním tělískem (IUD) (n=31) u žen po dobu dvou let. Nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky na kostní hmotu.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost kroužku s obsahem etonogestrelu/ethinylestradiolu u dospívajících ve věku do 18 let nebyla studována.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Etonogestrel

Absorpce

Etonogestrel uvolněný z kroužku s obsahem etonogestrelu/ethinylestradiolu je rychle vstřebáván poševní sliznicí. Maximální koncentrace etonogestrelu v séru, která je přibližně 1700 pg/ml, je dosažena asi za týden po zavedení kroužku. Sérové koncentrace vykazují malé výkyvy a pozvolna klesají, až dosahují přibližně hodnoty 1600 pg/ml po 1 týdnu používání, hodnoty 1500 pg/ml po 2 týdnech a hodnoty 1400 pg/ml po 3

týdnech používání. Absolutní biologická dostupnost je přibližně 100 %, což je více, než při perorálním podání. Cervikální a intrauterinní hladina etonogestrelu byla měřena pouze u mála žen, které používaly kroužek s obsahem etonogestrelu/ethinylestradiolu nebo perorální antikoncepci obsahující 0,150 mg desogestrelu a 0,020 mg ethinylestradiolu. Zjištěné hladiny byly porovnatelné.

Distribuce

Etonogestrel je vázán na sérový albumin a na globulin vázající pohlavní hormony (SHBG). Zdánlivý objem distribuce etonogestrelu je 2,3 l/kg.

Biotransformace

Etonogestrel je metabolizován obvyklými cestami metabolismu steroidů. Zdánlivá clearance séra je asi 3,5 l/h. Nebyla zjištěna žádná interakce se současně podávaným ethinylestradiolem.

Eliminace

Hladiny etonogestrelu v séru se snižují ve dvou fázích. Terminální vylučovací fáze je charakterizována poločasem odpovídajícím přibližně 29 hodinám. Etonogestrel a jeho metabolity jsou vylučovány močí a žlučí v poměru asi 1,7:1. Poločas vylučování metabolitů je asi 6 dnů.

Ethinylestradiol

Absorpce

Ethinylestradiol uvolňovaný z kroužku s obsahem etonogestrelu/ethinylestradiolu je rychle vstřebáván poševní sliznicí. Maximální sérové koncentrace asi 35 pg/ml je dosahováno za 3 dny po zavedení a dochází k poklesu na hodnotu 19 pg/ml po 1 týdnu, na hodnotu 18 pg/ml po 2 týdnech a na hodnotu 18 pg/ml po 3 týdnech používání. Měsíční systémová expozice ethinylestradiolu ($AUC_{0-\infty}$) činí u kroužku s obsahem etonogestrelu/ethinylestradiolu 10,9 ng.h/ml.

Absolutní biologická dostupnost je asi 56 %, což je srovnatelné s perorálním podáním ethinylestradiolu. Cervikální a intrauterinní hladiny ethinylestradiolu byly měřeny pouze u malého počtu žen, které používaly kroužek s obsahem etonogestrelu/ethinylestradiolu nebo perorální antikoncepci obsahující 0,150 mg desogestrelu a 0,020 mg ethinylestradiolu. Zjištěné hladiny byly srovnatelné.

Distribuce

Ethinylestradiol je vysoce, avšak nespecificky, vázán na sérový albumin. Zdánlivý objem distribuce byl stanoven na asi 15 l/kg.

Biotransformace

Ethinylestradiol je primárně metabolizován aromatickou hydroxylací, ale vytváří se mnoho druhů hydroxylovaných a methylovaných metabolitů. Ty jsou přítomny jako volné metabolity a jako konjugáty sulfátu a glukuronidů. Zdánlivá clearance je asi 35 l/h.

Eliminace

Sérové hladiny ethinylestradiolu klesají ve dvou fázích. Terminální fáze eliminace je charakterizována velkými individuálními variacemi poločasu, které mají za následek medián poločasu asi 34 hodin. Nezměněný ethinylestradiol není vylučován; metabolity ethinylestradiolu jsou vylučovány močí a žlučí v poměru 1,3:1. Poločas vylučování metabolitu je asi 1,5 dne.

Zvláštní populace

Pediatrická populace

Farmakokinetika kroužku s obsahem etonogestrelu/ethinylestradiolu u zdravých dospívajících žen ve věku do 18 let, které menstrují (postmenarche), nebyla studována.

Porucha funkce ledvin

Nebyly provedeny žádné studie, které by hodnotily účinek poruchy funkce ledvin na farmakokinetiku kroužku s obsahem etonogestrelu/ethinylestradiolu.

Porucha funkce jater

Nebyly provedeny žádné studie, které by hodnotily účinek poruchy funkce jater na farmakokinetiku kroužku s obsahem etonogestrelu/ethinylestradiolu. Nicméně steroidní hormony mohou být špatně metabolizovány u žen s poruchou funkce jater.

Etnické skupiny

Nebyly provedeny žádné formální studie, které by hodnotily farmakokinetiku u etnických skupin.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, hodnocení karcinogenního potenciálu a reprodukční toxicity ethinylestradiolu a etonogestrelu neodhalily žádná zvláštní rizika pro člověka než ta, která jsou již známa.

Hodnocení rizika vlivu na životní prostředí (ERA)

Studie hodnotící rizika pro životní prostředí ukázaly, že 17 α -ethinylestradiol a etonogestrel mohou představovat riziko pro organismy žijící v povrchové vodě (viz bod 6.6).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

kopolymer ethylenu s vinyl-acetátem, 28 % vinyl-acetátu
polyuretan

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní teplotní podmínky uchovávání. Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Sáček obsahující jeden Ornibel vaginální inzert. Sáček je vyrobený z PET/Al/LDPE. Sáček chrání před světlem a vlhkostí. Sáček je zabalen v potištěné papírové krabičce spolu s příbalovou informací a nálepkami do kalendáře, které ženě usnadní zapamatování, kdy kroužek zavést a odstranit.

Každé balení obsahuje 3 kroužky.

Upozornění:

Text na sáčku a nálepkách je v nizozemštině. Překlad textu je uvedený v Příbalové informaci.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Viz bod 4.2.

Ornibel je potřeba zavést nejpozději jeden měsíc před uplynutím doby použitelnosti, která je uvedena na

krabičce za zkratkou EXP. Datum použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento léčivý přípravek může představovat riziko pro životní prostředí (viz bod 5.3). Po vyjmutí má být Ornibel umístěn do sáčku a správně uzavřen. Uzavřený sáček má být zlikvidován v souladu s místními požadavky, např. s běžným domácím odpadem nebo odnesením zpět do lékárny.

Jakýkoliv nespotřebovaný přípravek Ornibel (nebo přípravek po datu expirace) zlikvidujte v souladu s místními požadavky. Nesplachujte přípravek Ornibel do toalety ani jej nevyhazujte do systémů likvidace kapalných odpadů.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Medical Valley Invest AB, Brädgårdsvägen 28, 236 32 Höllviken, Švédsko

SOUBĚŽNÝ DOVOZCE

RONCOR s.r.o., č.p. 271, 251 01 Čestlice, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

17/565/16-C/PI/011/24

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 25. 3. 2025

10. DATUM REVIZE TEXTU

25. 3. 2025