

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ornibel 0,120 mg/0,015 mg ogni 24 ore, dispositivo vaginale

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ornibel contiene 11,0 mg di etonogestrel e 3,474 mg di etinilestradiolo. L'anello rilascia etonogestrel ed etinilestradiolo in quantità media rispettivamente di 0,120 mg e 0,015 mg ogni 24 ore, per un periodo di 3 settimane.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Dispositivo vaginale.

Ornibel è un anello flessibile, trasparente incolore o quasi incolore, con un diametro esterno di 54 mm ed un diametro della sezione trasversale di 4 mm.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Contracezione.

Ornibel è indicato nelle donne in età fertile. La sicurezza e l'efficacia sono state dimostrate in donne di età compresa tra 18 e 40 anni.

La decisione di prescrivere Ornibel deve prendere in considerazione i fattori di rischio attuali della singola donna, in particolare quelli relativi alle tromboembolie venose (TEV) e il confronto tra il rischio di TEV associato a Ornibel e quello associato ad altri contraccettivi ormonali combinati (COC) (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Per raggiungere l'efficacia contraccettiva, Ornibel deve essere utilizzato come prescritto (vedere "Come utilizzare Ornibel" e "Come iniziare ad usare Ornibel").

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Ornibel nelle adolescenti di età inferiore a 18 anni non sono state studiate.

Modo di somministrazione

COME UTILIZZARE ORNIBEL

Ornibel può essere inserito nella vagina direttamente dalla donna. Il medico deve informare la donna sulle modalità di inserimento e rimozione di Ornibel. Per l'inserimento, la donna deve scegliere la posizione a lei più comoda, ad esempio stando in piedi con una gamba alzata, accovacciata o sdraiata. Ornibel deve essere compresso fra due dita ed inserito nella vagina fino a raggiungere una posizione confortevole. L'esatta posizione di Ornibel nella vagina non influenza l'effetto contraccettivo dell'anello (vedere Figure 1-4).

Una volta che Ornibel è stato inserito (vedere "Come iniziare ad usare Ornibel"), esso viene lasciato in vagina ininterrottamente per 3 settimane. Si deve informare la donna di controllare regolarmente la presenza di Ornibel nella vagina (per esempio prima e dopo un rapporto sessuale). Nel caso in cui Ornibel venga accidentalmente espulso, la donna deve seguire le istruzioni fornite nel paragrafo 4.2, "Cosa fare

se l'anello viene temporaneamente espulso dalla vagina" (per maggiori informazioni, vedere anche il paragrafo 4.4 "Espulsione"). Ornibel deve essere rimosso dopo 3 settimane di uso, lo stesso giorno della settimana in cui era stato inserito. Dopo un intervallo libero da anello di una settimana, viene inserito un nuovo anello (ad esempio, se Ornibel viene inserito il mercoledì intorno alle 22.00, l'anello deve essere rimosso di nuovo il mercoledì della terza settimana successiva, all'incirca alle ore 22.00. Il mercoledì seguente deve essere inserito un nuovo anello). Ornibel può essere rimosso agganciando il dito indice sotto l'anello oppure afferrando l'anello fra indice e medio e tirando verso l'esterno (Figura 5). L'anello usato deve essere posto nella bustina (tenere fuori dalla portata dei bambini e degli animali domestici) ed eliminato come descritto al paragrafo 6.6. L'emorragia da sospensione di solito inizia 2-3 giorni dopo la rimozione di Ornibel e potrebbe non essere completamente terminata nel momento in cui deve essere inserito il nuovo anello.

Utilizzo con altri metodi di barriera vaginali femminili

Ornibel può interferire con la corretta collocazione e posizione di alcuni metodi di barriera femminili, come il diaframma, il cappuccio cervicale o il preservativo femminile. Questi metodi contraccettivi non devono essere utilizzati con Ornibel come metodi aggiuntivi.

Figura 1

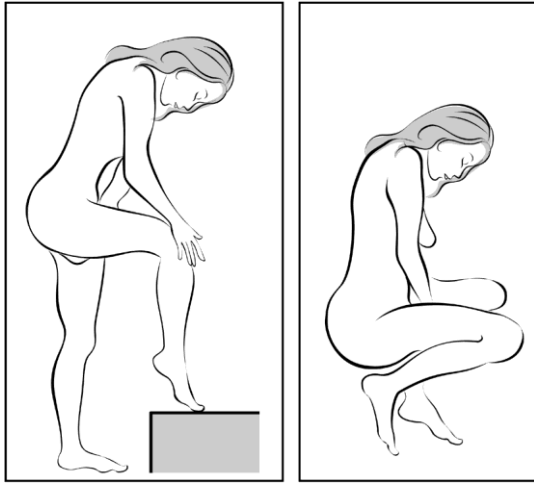


Prelevare Ornibel dalla bustina

Figura 2



Comprimere l'anello



Scegliere la posizione più comoda per inserire l'anello



Figura 4A



Figura 4B

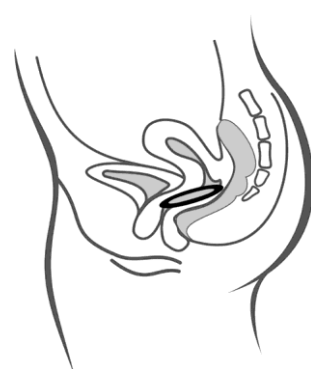


Figura 4C

Inserire l'anello nella vagina con una mano (Figura 4A); se necessario, le labbra possono essere divaricate con l'altra mano. Spingere l'anello nella vagina fino a sentire l'anello in posizione confortevole (Figura 4B). Lasciare l'anello inserito per 3 settimane (Figura 4C).

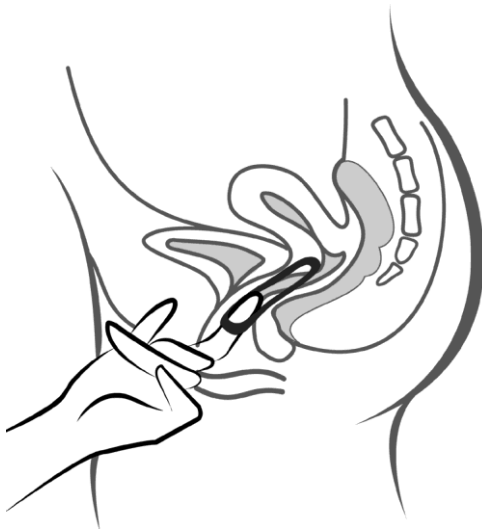


Figura 5:

Ornibel può essere rimosso agganciando il dito indice sotto l'anello oppure afferrando l'anello fra indice e medio e tirando verso l'esterno.

COME INIZIARE AD USARE ORNIBEL

Nessun trattamento contraccettivo ormonale nel ciclo precedente:

Ornibel deve essere inserito il primo giorno del ciclo naturale della donna (cioè il primo giorno del suo sanguinamento mestruale). È possibile iniziare anche dal 2° al 5° giorno del ciclo, ma durante il primo ciclo, nei primi 7 giorni di utilizzo di Ornibel, si raccomanda di utilizzare in aggiunta un metodo di barriera.

Passaggio da un contraccettivo ormonale di tipo combinato:

La donna deve inserire Ornibel al più tardi il giorno seguente il consueto intervallo libero da pillola o libero da cerotto o seguente l'ultima compressa di placebo del precedente contraccettivo ormonale combinato. Se la donna ha usato il suo metodo precedente in modo coerente e corretto ed è ragionevolmente sicura di non essere incinta, può anche passare dal suo precedente contraccettivo ormonale combinato in qualunque giorno del ciclo.

L'intervallo libero da ormone del precedente metodo non deve mai essere esteso oltre il suo periodo raccomandato.

Passaggio da un metodo a base di solo progestinico (minipillola, impianto o iniezione) o da un sistema intrauterino che rilascia progestinico [IUS]:

La donna può passare da una minipillola in qualsiasi giorno (da un impianto o da un IUS, il giorno della rimozione, da un contraccettivo per iniezione quando è prevista la nuova iniezione), ma, in tutti i casi, deve utilizzare un ulteriore metodo di barriera nei primi 7 giorni di impiego di Ornibel.

Dopo un aborto al primo trimestre:

La donna può iniziare immediatamente. In questo caso, non sono necessarie ulteriori misure contraccettive. Nel caso in cui non desideri iniziare subito, la donna deve seguire le istruzioni del paragrafo "Nessun trattamento contraccettivo ormonale nel ciclo precedente". Nel frattempo, si deve consigliare l'uso di un metodo contraccettivo alternativo.

Dopo un parto o un aborto al secondo trimestre:

Per l'allattamento al seno, vedere paragrafo 4.6.

Si deve consigliare alla donna di iniziare il trattamento durante la quarta settimana successiva al parto o all'aborto al secondo trimestre. Se si inizia più tardi, si deve consigliare alla donna di utilizzare un ulteriore metodo di barriera per i primi 7 giorni di impiego di Ornibel. Comunque, nel caso si siano già avuti rapporti sessuali, prima di iniziare ad usare Ornibel, deve essere esclusa la gravidanza o la donna deve attendere il suo primo ciclo mestruale.

DEVIAZIONI DAL DOSAGGIO RACCOMANDATO

L'efficacia contraccettiva ed il controllo del ciclo possono essere compromessi se la donna non rispetta la posologia raccomandata. In caso di deviazione, per evitare la perdita di efficacia contraccettiva, devono essere forniti i seguenti consigli:

- **Cosa fare in caso di prolungamento dell'intervallo libero da anello**

La donna deve inserire un nuovo anello non appena si ricorda di farlo. Nei successivi 7 giorni deve essere usato anche un metodo di barriera, come per esempio un profilattico maschile. Se si sono avuti rapporti sessuali durante il periodo di intervallo libero da anello, deve essere considerata la possibilità di una gravidanza. Più l'intervallo libero da anello è prolungato, maggiore è il rischio di gravidanza.

- **Cosa fare se l'anello viene temporaneamente espulso dalla vagina**

Ornibel deve essere lasciato nella vagina per un periodo continuativo di 3 settimane. Nel caso in cui l'anello sia accidentalmente espulso, esso può essere lavato con acqua fredda o tiepida (non calda) e deve essere reinserto immediatamente.

Se Ornibel è lasciato fuori dalla vagina per un periodo **inferiore alle 3 ore**, l'efficacia contraccettiva non viene ridotta. La donna deve reinserto l'anello prima possibile, ma al più tardi entro 3 ore.

Se Ornibel rimane fuori dalla vagina, o si sospetta che sia rimasto fuori dalla vagina per un periodo **superiore alle 3 ore durante la 1^a o la 2^a settimana di utilizzo**, l'efficacia contraccettiva può essere ridotta. La donna deve reinserto l'anello non appena si ricorda di farlo. Deve essere usato un metodo di barriera, come per esempio un profilattico, fin quando Ornibel non sia rimasto in vagina continuamente per 7 giorni. Più lungo è il periodo di tempo in cui è rimasto fuori dalla vagina e più vicino all'intervallo libero da anello è questo periodo, più elevato è il rischio di una gravidanza.

Se Ornibel è rimasto fuori dalla vagina, o si sospetta che sia rimasto fuori dalla vagina per **più di 3 ore durante la 3^a settimana** del periodo di tre settimane di utilizzo, l'efficacia contraccettiva può essere ridotta. La donna deve gettare quell'anello e scegliere una delle seguenti due possibilità:

- 1) Inserire immediatamente un nuovo anello

Nota: l'inserimento di un nuovo anello darà inizio al successivo periodo di impiego di tre settimane. La donna può non avere una emorragia da sospensione dal suo precedente ciclo. Tuttavia, può verificarsi spotting o emorragia da rottura.

- 2) Avere l'emorragia da sospensione ed inserire un nuovo anello non oltre i 7 giorni successivi (7 x 24 ore) dal momento in cui il precedente anello è stato rimosso o espulso.

Nota: questa opzione deve essere scelta solo se l'anello era stato usato in modo continuativo nei precedenti 7 giorni.

Se Ornibel è stato fuori dalla vagina per un periodo di tempo non noto, si deve prendere in considerazione la possibilità di una gravidanza. Prima di inserire un nuovo anello si deve effettuare un test di gravidanza.

- **Cosa fare in caso di uso prolungato dell'anello**

Sebbene non sia la posologia raccomandata, l'efficacia contraccettiva è ancora soddisfacente a patto che Ornibel sia stato utilizzato per un periodo **massimo di 4 settimane**. La donna può rispettare il suo intervallo libero da anello di una settimana e poi inserire un nuovo anello. Se Ornibel è rimasto inserito

per un periodo **superiore alle 4 settimane**, l'efficacia contraccettiva può essere ridotta e deve essere esclusa l'eventualità che si sia instaurata una gravidanza prima di inserire un nuovo Ornibel.

Se la donna non ha rispettato il regime raccomandato e, successivamente, non si è verificata alcuna emorragia da sospensione nel seguente intervallo libero da anello, prima di inserire un nuovo Ornibel deve essere esclusa l'eventualità che si sia instaurata una gravidanza.

COME SPOSTARE O RITARDARE UN CICLO MESTRUALE

Se, in casi eccezionali, occorre **ritardare** un ciclo mestruale, la donna può inserire un nuovo anello senza rispettare alcun intervallo libero da anello. L'anello successivo può essere utilizzato per un periodo massimo di ulteriori 3 settimane. La donna può avere emorragia vaginale o spotting. L'uso regolare di Ornibel viene poi ripreso dopo il solito intervallo di una settimana libero da anello.

Per **spostare** il proprio ciclo mestruale ad un altro giorno della settimana diverso da quello utilizzato nel suo schema attuale, si può consigliare alla donna di abbreviare il suo successivo intervallo libero da anello del numero di giorni che preferisce. Più l'intervallo libero da anello è breve, maggiore è il rischio che la donna non abbia alcuna emorragia da sospensione e che possa poi avere emorragia da rottura e spotting durante l'uso dell'anello successivo.

4.3 Controindicazioni

I COC non devono essere usati nelle seguenti condizioni. Qualora durante l'uso di Ornibel compaia per la prima volta una qualunque di queste condizioni, esso deve essere immediatamente rimosso.

- Presenza o rischio di tromboembolia venosa (TEV)
 - Tromboembolia venosa – TEV in corso (con assunzione di anticoagulanti) o pregressa (ad es. trombosi venosa profonda [TVP] o embolia polmonare [EP]).
 - Predisposizione ereditaria o acquisita nota alla tromboembolia venosa, come resistenza alla proteina C attivata (incluso fattore V di Leiden), carenza di antitrombina III, carenza di proteina C, carenza di proteina S.
 - Intervento chirurgico maggiore con immobilizzazione prolungata (vedere paragrafo 4.4).
 - Rischio elevato di tromboembolia venosa dovuto alla presenza di più fattori di rischio (vedere paragrafo 4.4).

- Presenza o rischio di tromboembolia arteriosa (TEA)
 - Tromboembolia arteriosa – tromboembolia arteriosa in corso o pregressa (ad es. infarto miocardico) o condizioni prodromiche (ad es. angina pectoris).
 - Malattia cerebrovascolare – ictus in corso o pregresso o condizioni prodromiche (ad es. attacco ischemico transitorio, TIA).
 - Predisposizione ereditaria o acquisita nota alla tromboembolia arteriosa, come iperomocisteinemia e anticorpi antifosfolipidi (anticorpi anticardiopina, lupus anticoagulante).
 - Precedenti di emicrania con sintomi neurologici focali.
 - Rischio elevato di tromboembolia arteriosa dovuto alla presenza di più fattori di rischio (vedere paragrafo 4.4) o alla presenza di un fattore di rischio grave come:
 - diabete mellito con sintomi vascolari
 - ipertensione grave
 - dislipoproteinemia grave.
 - Pancreatite o storia di questa condizione se associata a grave ipertrigliceridemia.
 - Grave malattia epatica, in atto o pregressa, fino a quando i valori della funzionalità epatica non sono tornati nella norma.
 - Tumori epatici (benigni o maligni), in atto o pregressi.

- Patologie maligne, accertate o sospette, degli organi genitali o delle mammelle, se ormono-dipendenti.
- Emorragia vaginale di natura non accertata.
- Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1 di Ornibel

Ornibel è controindicato con l'uso concomitante di medicinali contenenti ombitasvir/paritaprevir/ritonavir e dasabuvir o medicinali contenenti glecaprevir/pibrentasvir (vedere paragrafo 4.4 e paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

AVVERTENZE

Nel caso in cui fosse presente una delle condizioni o uno dei fattori di rischio menzionati sotto, l'idoneità di Ornibel deve essere discussa con la donna.

In caso di peggioramento o di prima comparsa di una qualsiasi di queste condizioni o di questi fattori di rischio, la donna deve rivolgersi al proprio medico per determinare se l'uso di Ornibel debba essere interrotto.

1. Disturbi circolatori

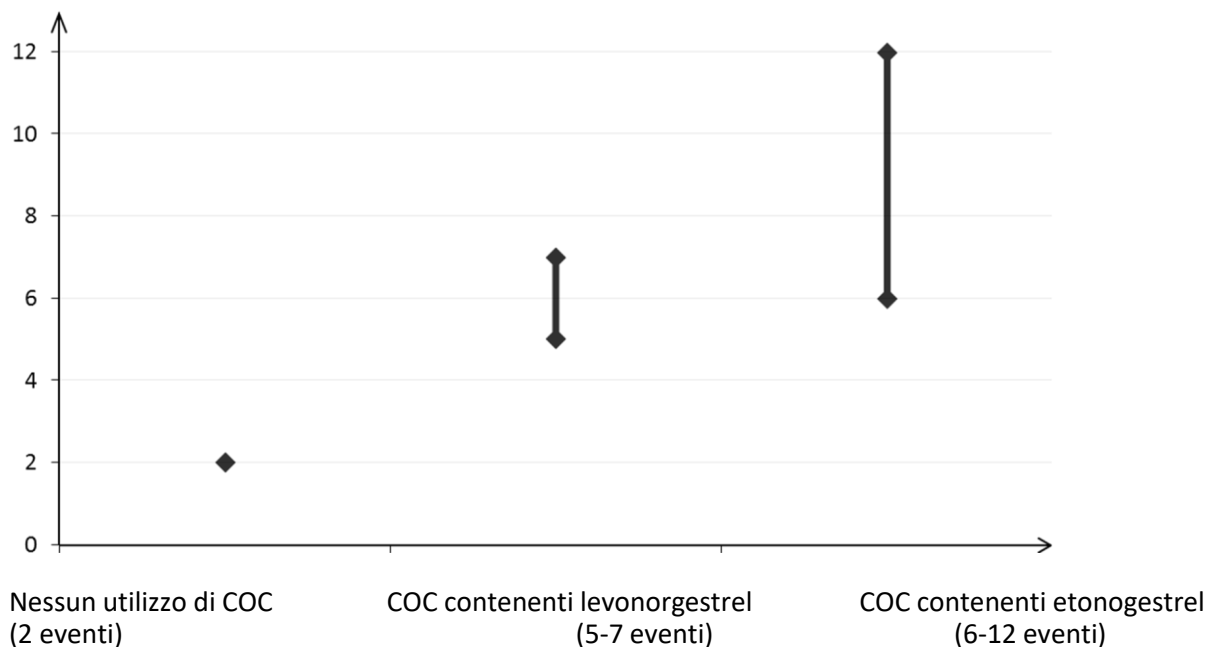
Rischio di tromboembolia venosa (TEV)

- L'uso di qualsiasi contraccettivo ormonale combinato (COC) determina un aumento del rischio di tromboembolia venosa (TEV) rispetto al non uso. **I prodotti che contengono levonorgestrel, norgestimato o noretisterone sono associati a un rischio inferiore di TEV. Il rischio associato agli altri prodotti come Ornibel può essere anche doppio. La decisione di usare un prodotto diverso da quelli associati a un rischio di TEV più basso deve essere presa solo dopo aver discusso con la donna per assicurarsi che essa comprenda il rischio di TEV associato a Ornibel, il modo in cui i suoi attuali fattori di rischio influenzano tale rischio e il fatto che il rischio che sviluppi una TEV è massimo nel primo anno di utilizzo. Vi sono anche alcune evidenze che il rischio aumenti quando l'assunzione di un COC viene ripresa dopo una pausa di 4 o più settimane.**
- Circa 2 donne su 10.000 che non usano un COC e che non sono in gravidanza, svilupperanno una TEV in un periodo di un anno. In una singola donna, però, il rischio può essere molto superiore, a seconda dei suoi fattori di rischio sottostanti (vedere oltre).
- Si stima che su 10.000 donne che usano un COC a basso dosaggio che contiene levonorgestrel, circa 6¹ svilupperanno una TEV in un anno. Sono stati riscontrati risultati non coerenti sul rischio di TEV associato a un anello contenente etonogestrel/etinilestradiolo rispetto ai COC che contengono levonorgestrel (con stime del rischio relativo comprese tra nessun aumento, RR = 0,96 e un aumento di quasi due volte, RR = 1,90). Questi valori corrispondono all'incirca a 6-12 TEV all'anno per 10.000 donne che usano un anello contenente etonogestrel/etinilestradiolo.
- In entrambi i casi, il numero di TEV all'anno è inferiore al numero previsto nelle donne in gravidanza o nel periodo post-parto.
- La TEV può essere fatale nell'1-2% dei casi

¹ Valore mediano dell'intervallo 5-7 per 10.000 donne/anno, basato su un rischio relativo di circa 2,3-3,6 dei COC contenenti levonorgestrel rispetto al non uso

Numero di eventi di TEV per 10.000 donne in un anno

Numero di eventi di TEV



- Molto raramente in donne che usano COC sono stati riportati casi di trombosi in altri vasi sanguigni, ad esempio vene e arterie epatiche, mesenteriche, renali o retiniche.

Fattori di rischio di TEV

Il rischio di complicanze tromboemboliche venose nelle donne che usano COC può aumentare sostanzialmente se sono presenti fattori di rischio aggiuntivi, specialmente se tali fattori di rischio sono più di uno (vedere la tabella).

Ornibel è controindicato se una donna presenta diversi fattori di rischio che aumentano il suo rischio di trombosi venosa (vedere paragrafo 4.3). Se una donna presenta più di un fattore di rischio, è possibile che l'aumento del rischio sia maggiore della somma dei singoli fattori; in questo caso deve essere considerato il suo rischio totale di TEV. Se si ritiene che il rapporto beneficio/rischio sia negativo, non si deve prescrivere un COC (vedere paragrafo 4.3).

Tabella: Fattori di rischio di TEV

Fattore di rischio	Commento
Obesità (indice di massa corporea (IMC) superiore a 30 kg/m ²)	Il rischio aumenta considerevolmente all'aumentare dell'IMC. Particolarmente importante da considerare se sono presenti anche altri fattori di rischio.

<p>Immobilizzazione prolungata, interventi chirurgici maggiori, interventi chirurgici di qualsiasi tipo a gambe o pelvi, interventi neurochirurgici o trauma maggiore</p> <p>Nota: l'immobilizzazione temporanea, inclusi i viaggi in aereo di durata >4 ore, può anche essere un fattore di rischio di TEV, specialmente in donne con altri fattori di rischio</p>	<p>In queste situazioni è consigliabile interrompere l'uso del cerotto/della pillola/dell'anello (in caso di interventi elettivi almeno quattro settimane prima) e non riavviarlo fino a due settimane dopo la ripresa completa della mobilità. Per evitare gravidanze indesiderate si deve utilizzare un altro metodo contraccettivo.</p> <p>Se Ornibel non è stato interrotto prima, deve essere preso in considerazione un trattamento antitrombotico.</p>
<p>Anamnesi familiare positiva (tromboembolia venosa in un fratello o un genitore, specialmente in età relativamente giovane, cioè prima dei 50 anni).</p>	<p>Se si sospetta una predisposizione ereditaria, la donna deve essere inviata a uno specialista per un parere prima di decidere l'assunzione di qualsiasi COC</p>
<p>Altre condizioni mediche associate a TEV</p>	<p>Cancro, lupus eritematoso sistemico, sindrome emolitica uremica, malattie intestinali infiammatorie croniche (malattia di Crohn o colite ulcerosa) e anemia falciforme</p>
<p>Età avanzata</p>	<p>In particolare al di sopra dei 35 anni</p>

- Non vi è accordo sul possibile ruolo delle vene varicose e della tromboflebite superficiale nell'esordio e nella progressione della trombosi venosa.
- Il maggior rischio di tromboembolia in gravidanza, in particolare nel periodo di 6 settimane del puerperio, deve essere preso in considerazione (per informazioni su "Gravidanza e allattamento" vedere il paragrafo 4.6).

Sintomi di TEV (trombosi venosa profonda ed embolia polmonare)

Nel caso si presentassero sintomi di questo tipo, le donne devono rivolgersi immediatamente a un medico e informarlo che stanno assumendo un COC.

I sintomi di trombosi venosa profonda (TVP) possono includere:

- gonfiore unilaterale della gamba e/o del piede o lungo una vena della gamba;
- dolore o sensibilità alla gamba che può essere avvertito solo in piedi o camminando;
- maggiore sensazione di calore nella gamba colpita; pelle della gamba arrossata o con colorazione anomala.

I sintomi di embolia polmonare (EP) possono includere:

- comparsa improvvisa e inspiegata di mancanza di respiro o respirazione accelerata;
- tosse improvvisa che può essere associata a emottisi;
- dolore acuto al torace;
- stordimento grave o capogiri;
- battito cardiaco accelerato o irregolare.

Alcuni di questi sintomi (come "mancanza di respiro" e "tosse") sono aspecifici e possono essere interpretati erroneamente come eventi più comuni o meno gravi (ad es. infezioni delle vie respiratorie).

Altri segni di occlusione vascolare possono includere: dolore improvviso, gonfiore o colorazione blu pallida di un'estremità.

Se l'occlusione ha luogo nell'occhio i sintomi possono variare da offuscamento indolore della vista fino a perdita della vista. Talvolta la perdita della vista avviene quasi immediatamente.

Rischio di tromboembolia arteriosa (TEA)

Studi epidemiologici hanno associato l'uso dei COC a un aumento del rischio di tromboembolie arteriose (infarto miocardico) o di incidenti cerebrovascolari (ad es. attacco ischemico transitorio, ictus). Gli eventi tromboembolici arteriosi possono essere fatali.

Fattori di rischio di TEA

Il rischio di complicanze tromboemboliche arteriose o di un incidente cerebrovascolare nelle donne che utilizzano COC aumenta in presenza di fattori di rischio (vedere la tabella).

Ornibel è controindicato se una donna presenta un fattore di rischio grave o più fattori di rischio di TEA che aumentano il suo rischio di trombosi arteriosa (vedere paragrafo 4.3). Se una donna presenta più di un fattore di rischio, è possibile che l'aumento del rischio sia maggiore della somma dei singoli fattori; in questo caso deve essere considerato il suo rischio totale. Se si ritiene che il rapporto beneficio/rischio sia negativo, non si deve prescrivere un COC (vedere paragrafo 4.3).

Tabella: Fattori di rischio di TEA

Fattore di rischio	Commento
Età avanzata	In particolare al di sopra dei 35 anni
Fumo	Alle donne deve essere consigliato di non fumare se desiderano usare un COC. Alle donne di età superiore a 35 anni che continuano a fumare deve essere vivamente consigliato l'uso di un metodo contraccettivo diverso.
Iperensione	
Obesità (indice di massa corporea superiore a 30 kg/m ²)	Il rischio aumenta considerevolmente all'aumentare dell'IMC. Particolarmente importante nelle donne con altri fattori di rischio.
Anamnesi familiare positiva (tromboembolia arteriosa in un fratello o un genitore, specialmente in età relativamente giovane, cioè prima dei 50 anni)	Se si sospetta una predisposizione ereditaria, la donna deve essere inviata a uno specialista per un parere prima di decidere l'assunzione di qualsiasi COC.
Emicrania	Un aumento della frequenza o della gravità dell'emicrania durante l'uso di COC (che può essere prodromico di un evento cerebrovascolare) può rappresentare un motivo di interruzione immediata.
Altre condizioni mediche associate ad eventi vascolari avversi	Diabete mellito, iperomocisteinemia, valvulopatia e fibrillazione atriale, dislipoproteinemia e lupus eritematoso sistemico.

Sintomi di TEA

Nel caso si presentassero sintomi di questo tipo, le donne devono rivolgersi immediatamente a un operatore sanitario e informarlo che stanno assumendo un COC.

I sintomi di incidente cerebrovascolare possono includere:

- intorpidimento o debolezza improvvisa del viso, di un braccio o di una gamba, soprattutto su un lato del corpo;
- improvvisa difficoltà a camminare, capogiri, perdita dell'equilibrio o della coordinazione;
- improvvisa confusione, difficoltà di elocuzione o di comprensione;
- improvvisa difficoltà a vedere con uno o con entrambi gli occhi;
- improvvisa emicrania, grave o prolungata, senza causa nota;
- perdita di conoscenza o svenimento con o senza convulsioni.

Sintomi temporanei suggeriscono che si tratti di un attacco ischemico transitorio (TIA).

I sintomi di infarto miocardico (IM) possono includere:

- dolore, fastidio, pressione, pesantezza, sensazione di schiacciamento o di pienezza al torace, a un braccio o sotto lo sterno;
 - fastidio che si irradia a schiena, mascella, gola, braccia, stomaco;
 - sensazione di pienezza, indigestione o soffocamento;
 - sudorazione, nausea, vomito o capogiri;
 - estrema debolezza, ansia o mancanza di respiro;
 - battiti cardiaci accelerati o irregolari.
- In caso di TEV o TEA sospetta o confermata, il COC deve essere sospeso. Deve essere iniziata un'adeguata contraccezione a causa della teratogenicità della terapia anticoagulante (cumarinici).

2. Tumori

- Studi epidemiologici indicano che l'uso prolungato di contraccettivi orali costituisce un fattore di rischio per lo sviluppo del carcinoma della cervice nelle donne affette da papilloma virus umano (HPV). Tuttavia continua ad esservi incertezza su quanto questo risultato sia influenzato da fattori confondenti (ad es. differenze nel numero dei partner sessuali o uso di barriere contraccettive). Non sono disponibili dati epidemiologici sul rischio di carcinoma della cervice nelle utilizzatrici di Ornibel (vedere "Esami/Visite mediche").
- Una meta-analisi di 54 studi epidemiologici ha evidenziato che le donne che usano attualmente contraccettivi orali combinati hanno un rischio relativo (RR=1,24) lievemente aumentato di avere diagnosticato un carcinoma della mammella. L'eccesso di rischio scompare gradualmente nel corso dei 10 anni successivi all'interruzione del trattamento. Dal momento che nelle donne al di sotto dei 40 anni il carcinoma mammario è evento raro, il numero di casi in più di carcinoma mammario diagnosticato nelle donne che assumono o hanno assunto di recente un contraccettivo orale combinato è basso rispetto al rischio globale di carcinoma mammario. Il carcinoma mammario diagnosticato nelle utilizzatrici di contraccettivo orale tende ad essere clinicamente meno avanzato rispetto a quello diagnosticato nelle donne che non hanno mai usato un contraccettivo orale. Quanto osservato sul rischio aumentato può essere dovuto ad una precoce diagnosi di carcinoma mammario nelle donne che assumono contraccettivi orali combinati, agli effetti biologici degli stessi o ad una combinazione di entrambi i fattori.
- Nelle donne che assumono contraccettivi orali combinati sono stati riportati raramente tumori epatici benigni e, ancor più raramente, tumori epatici maligni. In casi isolati, questi tumori hanno provocato emorragie intraddominali che hanno messo le pazienti in pericolo di vita. Pertanto, se una donna che usa Ornibel dovesse presentare forte dolore nella parte alta dell'addome, ingrossamento epatico o segni indicativi di emorragia intraddominale, nella diagnosi differenziale deve essere presa in considerazione la possibilità che si tratti di un tumore epatico.

3. Aumenti delle ALT

- Nel corso di studi clinici condotti con pazienti trattati per infezioni da virus dell'epatite C (HCV) con medicinali contenenti ombitasvir/paritaprevir/ritonavir e dasabuvir con o senza ribavirina, aumenti delle transaminasi (ALT) superiori a 5 volte il normale limite superiore (ULN) si sono presentati in modo significativamente più frequente in donne che utilizzavano farmaci contenenti etinilestradiolo, come contraccettivi ormonali combinati (COC). Inoltre, anche in pazienti trattate con glecaprevir/pibrentasvir, è stato osservato un aumento dei valori di ALT nelle donne che utilizzano medicinali contenenti etinilestradiolo come i COC (vedere paragrafi 4.3 e 4.5).

4. Altre condizioni

- Donne con ipertrigliceridemia, o con storia familiare di questa condizione, possono presentare un aumentato rischio di pancreatite qualora assumano contraccettivi ormonali.

- Benchè in molte donne che assumono contraccettivi ormonali siano stati riportati lievi innalzamenti della pressione sanguigna, aumenti clinicamente rilevanti sono rari. Non è stata stabilita una chiara correlazione tra l'impiego di contraccettivi ormonali ed ipertensione clinica. Tuttavia, se durante l'uso di Ornibel dovesse verificarsi una prolungata ipertensione clinicamente significativa, per prudenza il medico deve sospendere l'uso dell'anello e trattare l'ipertensione. Se considerato appropriato, l'uso di Ornibel può essere ripreso qualora, a seguito di terapia antipertensiva, siano stati ottenuti valori normali di pressione sanguigna.

- Sia durante la gravidanza che durante l'assunzione di contraccettivi ormonali è stata riportata comparsa o aggravamento delle condizioni di seguito elencate, ma l'evidenza di un'associazione con l'impiego dei contraccettivi ormonali non è risolutiva: ittero e/o prurito da colestasi; formazione di calcoli biliari, porfiria, lupus eritematoso sistemico, sindrome uremico-emolitica, corea di Sydenham, herpes gestationis, perdita dell'udito da otosclerosi.

- Gli estrogeni esogeni possono indurre o esacerbare i sintomi di angioedema ereditario e acquisito.

- Disturbi acuti o cronici della funzionalità epatica possono richiedere la sospensione dell'uso di Ornibel finchè i parametri della funzionalità epatica non sono tornati nella norma. La ricomparsa di ittero colestatico e/o prurito da colestasi, già manifestatisi in gravidanza o durante un precedente trattamento con steroidi sessuali, richiede l'interruzione dell'uso dell'anello.

- Benchè gli estrogeni ed i progestinici possano influenzare la resistenza periferica all'insulina e la tolleranza al glucosio, non vi è prova della necessità di un aggiustamento del regime terapeutico nelle pazienti diabetiche che usano contraccettivi ormonali. Tuttavia, durante l'uso di Ornibel le pazienti diabetiche devono essere attentamente seguite specialmente nel primo mese di utilizzo.

- È stato riportato, con l'impiego di contraccettivi ormonali, il verificarsi di una nuova insorgenza o di un peggioramento del morbo di Crohn e della colite ulcerosa, ma l'evidenza di una associazione con l'impiego dei contraccettivi ormonali non è risolutiva.

- Può comparire occasionalmente cloasma, soprattutto nelle donne con storia di cloasma gravidico. Durante l'uso di Ornibel, le donne con tendenza al cloasma devono evitare l'esposizione al sole o alle radiazioni ultraviolette.

- Se una donna soffre di una qualsiasi delle seguenti condizioni, può non essere in grado di inserire correttamente Ornibel o può perdere l'anello: prollasso della cervice uterina, cistocele e/o rettocele, stitichezza grave o cronica.

Molto raramente sono stati segnalati casi in cui Ornibel è stato inavvertitamente inserito nell'uretra, finendo verosimilmente nella vescica. Pertanto, se si presentassero i sintomi di una cistite, nella diagnosi differenziale occorre considerare il posizionamento non corretto.

- Occasionalmente possono verificarsi casi di vaginite durante l'uso di Ornibel. Non vi sono indicazioni che l'efficacia di Ornibel possa essere influenzata dal trattamento per la vaginite, o che l'uso di Ornibel possa influenzare il trattamento per la vaginite (vedere paragrafo 4.5).

- Molto raramente è stato riportato che l'anello ha aderito al tessuto vaginale, richiedendone la rimozione da parte di personale sanitario addetto. In alcuni casi, quando il tessuto è cresciuto al di sopra dell'anello, la rimozione è stata ottenuta tagliando l'anello senza incidere il tessuto vaginale sovrastante.

L'umore depresso e la depressione sono effetti indesiderati ben noti dell'uso di contraccettivi ormonali (vedere paragrafo 4.8). La depressione può essere grave ed è un fattore di rischio ben noto per il comportamento suicidario e il suicidio. Alle donne va consigliato di contattare il medico in caso di cambiamenti d'umore e sintomi depressivi, anche se insorti poco dopo l'inizio del trattamento.

ESAMI/VISITE MEDICHE

Prima di iniziare o riprendere l'uso di Ornibel si deve raccogliere un'anamnesi completa (inclusa l'anamnesi familiare) e si deve escludere una gravidanza. Si deve misurare la pressione arteriosa ed eseguire un esame clinico, guidato dalle controindicazioni (vedere paragrafo 4.3) e dalle avvertenze (vedere paragrafo 4.4). È importante attirare l'attenzione della donna sulle informazioni relative alla trombosi venosa e arteriosa, incluso il rischio associato a Ornibel rispetto ad altri COC, i sintomi di TEV e TEA, i fattori di rischio noti e cosa fare in caso di sospetta trombosi.

La donna deve anche essere informata della necessità di leggere attentamente il foglio illustrativo e di seguirne i consigli. La frequenza e il tipo di esami devono basarsi sulle linee guida stabilite e devono adattarsi alla singola donna.

Le donne devono essere informate che i contraccettivi ormonali non proteggono dalle infezioni da HIV (AIDS) e da altre malattie sessualmente trasmesse.

RIDUZIONE DELL'EFFICACIA

L'efficacia di Ornibel può essere ridotta in caso di non aderenza alle informazioni fornite (paragrafo 4.2), o quando vengono usati contemporaneamente medicinali che diminuiscono la concentrazione plasmatica di etinilestradiolo e/o etonogestrel (paragrafo 4.5).

DIMINUZIONE DEL CONTROLLO DEL CICLO

Durante l'uso di Ornibel possono verificarsi sanguinamenti irregolari (spotting o emorragia da rottura). Se le emorragie irregolari si manifestano dopo cicli precedentemente regolari mentre Ornibel viene usato seguendo la posologia raccomandata, si deve prendere in considerazione una causa non ormonale e, per escludere tumori maligni o una gravidanza, debbono essere attuate misure diagnostiche adeguate, che possono comprendere un raschiamento.

In alcune donne può non presentarsi emorragia da sospensione durante l'intervallo libero da anello. Se Ornibel è stato usato secondo le istruzioni descritte al paragrafo 4.2 è improbabile che si sia instaurata una gravidanza. Tuttavia, se precedentemente alla prima mancata emorragia da sospensione Ornibel non

è stato usato correttamente o se le emorragie da sospensione mancanti sono due, si deve escludere una gravidanza prima di continuare ad utilizzare Ornibel.

ESPOSIZIONE DELL'UOMO ALL'ETINILESTRADIOLO E ALL'ETONOGESTREL

Non sono stati esaminati il grado ed il possibile ruolo farmacologico dell'esposizione all'etinilestradiolo ed all'etonogestrel del partner sessuale maschile attraverso l'assorbimento dal pene.

ROTTURA DELL'ANELLO

È stato segnalato che l'anello Ornibel si sia aperto durante l'uso (vedere paragrafo 4.5). È stato riportato un danno vaginale associato alla rottura dell'anello. Si deve consigliare alla donna di rimuovere l'anello rotto e reinserire appena possibile un nuovo anello, e di usare in aggiunta un metodo di barriera, come un preservativo maschile, per i successivi 7 giorni. Deve essere presa in considerazione la possibilità di una gravidanza e la donna deve contattare il medico.

ESPULSIONE

È stato riportato che Ornibel può essere espulso, per esempio se l'anello non è stato inserito in modo appropriato, durante la rimozione di un tampone assorbente, durante il rapporto sessuale o in caso di stipsi grave o cronica. Una espulsione prolungata può portare ad insuccesso dell'efficacia contraccettiva e/o emorragia da rottura. Pertanto, per assicurare l'efficacia, si deve consigliare alla donna di verificare regolarmente la presenza di Ornibel (per esempio, prima e dopo un rapporto sessuale).

Se Ornibel è accidentalmente espulso e lasciato fuori dalla vagina per **meno di 3 ore**, l'efficacia contraccettiva non è ridotta. La donna deve lavare l'anello con acqua fredda o tiepida (non calda) e reinserirlo appena possibile, ma al più tardi entro 3 ore.

Se Ornibel è rimasto fuori dalla vagina, o si sospetta sia rimasto fuori dalla vagina per **più di 3 ore**, l'efficacia contraccettiva può essere ridotta. In quel caso, devono essere seguiti i suggerimenti forniti nel paragrafo 4.2 "Cosa fare se l'anello viene temporaneamente espulso dalla vagina".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

INTERAZIONI CON ALTRI MEDICINALI

Nota: devono essere consultate le informazioni sulla prescrizione di medicinali concomitanti per identificare potenziali interazioni.

Effetti di altri medicinali su Ornibel

Possono verificarsi interazioni con farmaci o prodotti a base di erbe induttori degli enzimi microsomiali, che possono risultare in un aumento della clearance degli ormoni sessuali e che possono portare ad emorragia da rottura e/o insuccesso dell'efficacia contraccettiva.

Gestione

L'induzione enzimatica può già essere osservata dopo pochi giorni dal trattamento. In genere, la massima induzione enzimatica si osserva nel giro di poche settimane. Dopo l'interruzione della terapia, l'induzione enzimatica può essere mantenuta per circa 4 settimane.

Trattamento a breve termine

Le donne in trattamento con farmaci o prodotti a base di erbe a induzione enzimatica devono utilizzare temporaneamente un metodo di barriera o un altro metodo contraccettivo in aggiunta a Ornibel. Nota: Ornibel non deve essere usato in associazione ad un diaframma, un cappuccio cervicale o un preservativo femminile. Il metodo di barriera deve essere utilizzato per tutto il periodo di somministrazione concomitante del farmaco e per i 28 giorni successivi alla sua interruzione. Se la somministrazione del farmaco concomitante prosegue oltre 3 settimane di uso di un anello, l'anello successivo dovrà essere inserito immediatamente senza osservare il consueto intervallo libero da anello.

Trattamento a lungo termine

Nelle donne in trattamento a lungo termine con principi attivi induttori degli enzimi epatici, si raccomanda l'uso di un altro metodo contraccettivo non ormonale affidabile.

Le seguenti interazioni sono state riportate in letteratura.

Sostanze che aumentano la clearance dei contraccettivi ormonali combinati

Possono verificarsi interazioni con medicinali o prodotti a base di erbe che inducono gli enzimi microsomiali, in modo specifico gli enzimi del citocromo P450 (CYP), che possono risultare in un aumento della clearance riducendo le concentrazioni plasmatiche degli ormoni sessuali e che possono diminuire l'efficacia dei contraccettivi ormonali combinati, incluso Ornibel. Questi medicinali includono fenitoina, fenobarbital, primidone, bosentan, carbamazepina, rifampicina e probabilmente anche oxcarbazepina, topiramato, felbamato, griseofulvina, alcuni inibitori della proteasi dell'HIV (ad es. ritonavir) e inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa (ad es. efavirenz) e prodotti contenenti il rimedio a base di erba di S. Giovanni.

Sostanze che hanno effetti variabili sulla clearance dei contraccettivi ormonali combinati

Quando somministrati in concomitanza con contraccettivi ormonali, molte combinazioni di medicinali inibitori della proteasi dell'HIV (ad es. nelfinavir) e inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa (ad es. nevirapina), e/o combinazioni con medicinali per il virus dell'epatite C (HCV) (ad es. boceprevir, telaprevir), possono aumentare o diminuire le concentrazioni plasmatiche dei progestinici, incluso etonogestrel, o degli estrogeni. In alcuni casi l'effetto netto di questi cambiamenti può essere clinicamente rilevante.

Sostanze che diminuiscono la clearance dei contraccettivi ormonali combinati

La rilevanza clinica di potenziali interazioni con inibitori enzimatici è sconosciuta.

La somministrazione concomitante con inibitori potenti (ad es. ketoconazolo, itraconazolo, claritromicina) o moderati (ad es. fluconazolo, diltiazem, eritromicina) del CYP3A4 può aumentare le concentrazioni sieriche di estrogeni o progestinici, incluso etonogestrel.

Sono stati segnalati casi di rottura dell'anello durante l'uso concomitante di preparati intravaginali, inclusi prodotti antimicotici, antibiotici e lubrificanti (vedere paragrafo 4.4 "Rottura dell'anello"). Sulla base dei dati di farmacocinetica, gli antimicotici per uso vaginale e gli spermicidi non dovrebbero influire sull'efficacia contraccettiva e sulla sicurezza di Ornibel.

I contraccettivi ormonali possono interferire con il metabolismo di altri medicinali. Di conseguenza, le concentrazioni plasmatiche e tissutali possono aumentare (ad es. ciclosporina) o diminuire (ad es. lamotrigina).

Interazioni farmacodinamiche

L'uso contemporaneo con medicinali contenenti ombitasvir/paritaprevir/ritonavir e dasabuvir, con o senza ribavirina, o glecaprevir / pibrentasvir può aumentare il rischio di aumenti delle ALT (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Per questo, le utilizzatrici di Ornibel devono passare a un metodo contraccettivo alternativo (per es., contraccettivi con solo progestinico o metodi non ormonali) prima di iniziare il trattamento con questo regime di farmaci combinati. Si può ricominciare il trattamento con Ornibel 2 settimane dopo il completamento del trattamento con questo regime di farmaci combinati.

ESAMI DI LABORATORIO

L'impiego di steroidi contraccettivi può influenzare i risultati di alcuni esami di laboratorio tra i quali parametri biochimici della funzionalità epatica, tiroidea, corticosurrenalica e renale, livelli plasmatici delle proteine di trasporto (per esempio della globulina legante i corticosteroidi e della globulina legante gli ormoni sessuali), delle frazioni lipido/lipoproteiche, parametri del metabolismo dei carboidrati, della coagulazione e della fibrinolisi. Le variazioni rientrano, in genere, nei limiti dei valori normali di laboratorio.

INTERAZIONI CON I TAMPONI ASSORBENTI

I dati farmacocinetici dimostrano che l'uso dei tamponi assorbenti non ha effetto sull'assorbimento sistemico degli ormoni rilasciati da Ornibel. In rare occasioni Ornibel può essere espulso durante la rimozione di un tampone (vedere i suggerimenti in "Cosa fare se l'anello viene temporaneamente espulso dalla vagina").

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Ornibel non è indicato durante la gravidanza. Se dovesse instaurarsi una gravidanza con Ornibel in situ, l'anello deve essere rimosso. Ampi studi epidemiologici non hanno rivelato alcun incremento nel rischio di difetti congeniti nei bambini nati da donne che hanno fatto uso di contraccettivi orali combinati prima della gravidanza, nè si è verificato alcun effetto teratogeno nei casi in cui un contraccettivo orale combinato sia stato usato inavvertitamente durante la fase iniziale della gravidanza.

Uno studio clinico in un piccolo numero di donne ha mostrato che, a dispetto della somministrazione intravaginale, le concentrazioni intrauterine di steroidi contraccettivi con anelli contenenti etonogestrel / etinilestradiolo sono simili ai livelli osservati nelle utilizzatrici di contraccettivi orali combinati (vedere paragrafo 5.2). Non è stata riportata esperienza clinica di esiti di gravidanze esposte ad anelli contenenti etonogestrel / etinilestradiolo.

Il maggior rischio di TEV nel periodo dopo il parto, deve essere preso in considerazione quando viene ripresa l'assunzione di Ornibel (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Allattamento

L'allattamento può essere influenzato dagli estrogeni, in quanto essi possono ridurre la quantità e modificare la composizione del latte materno. Perciò, in generale, l'uso di Ornibel non deve essere raccomandato fino a quando la madre non ha completato lo svezzamento. Piccole quantità di steroidi contraccettivi e/o dei loro metaboliti possono essere escrete nel latte, ma non vi è prova che ciò danneggi la salute del bambino.

Fertilità

Ornibel è indicato per la prevenzione della gravidanza. Se la donna vuole smettere di usare Ornibel perchè vuole rimanere incinta, si consiglia di attendere fino a quando ha una mestruazione naturale prima di provare a concepire in quanto questo la aiuterà a calcolare quando deve nascere il bambino.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Sulla base del profilo farmacodinamico, Ornibel non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati riportati più frequentemente negli studi clinici con etonogestrel / etinilestradiolo sono stati cefalea, infezioni vaginali e secrezione vaginale, ciascuno riportato dal 5-6% delle donne.

Descrizione di alcune reazioni avverse

Nelle donne che usano COC è stato osservato un maggior rischio di eventi trombotici e tromboembolici arteriosi e venosi, tra cui infarto miocardico, ictus, attacchi ischemici transitori, trombosi venosa ed embolia polmonare, e tale rischio è discusso più dettagliatamente nel paragrafo 4.4. Anche altri effetti indesiderati sono stati segnalati nelle donne che usano COC: questi effetti sono discussi più dettagliatamente nel paragrafo 4.4.

Nella tabella seguente sono elencate le reazioni avverse segnalate nelle sperimentazioni cliniche, negli studi osservazionali o durante l'uso post-marketing con anelli contenenti etonogestrel / etinilestradiolo. Viene elencato il termine MedDRA più appropriato per descrivere un certo evento avverso.

Tutte le reazioni avverse sono elencate in base alla classificazione per sistemi e organi e alla frequenza; comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per sistemi e organi	Comune	Non comune	Raro	Non nota 1)
Infezioni ed infestazioni	Infezione vaginale	Cervicite, cistite, infezione delle vie urinarie		
Disturbi del sistema immunitario				Reazioni di ipersensibilità, tra cui angioedema e anafilassi Esacerbazione dei sintomi di angioedema ereditario e acquisito
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Aumento dell'appetito		
Disturbi psichiatrici	Depressione, diminuzione della libido	Labilità affettiva, alterazioni dell'umore, sbalzi d'umore		
Patologie del sistema nervoso	Cefalea, emicrania	Capogiri, ipoestesia		
Patologie dell'occhio		Disturbi della vista		

Patologie vascolari		Vampate di calore	Tromboembolia venosa Tromboembolia arteriosa	
Patologie gastrointestinali	Dolore addominale, nausea	Distensione addominale, diarrea, vomito, stipsi		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Acne	Alopecia, eczema, prurito, eruzione cutanea, orticaria		Cloasma
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Dolore dorsale, spasmi muscolari, dolore alle estremità		
Patologie renali e urinarie		Disuria, urgenza della minzione, pollachiuria		
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Dolorabilità mammaria, prurito genitale femminile, dismenorrea, dolore pelvico, secrezione vaginale	Amenorrea, fastidio mammario, aumento di volume mammario, massa in sede mammaria, polipo cervicale, sanguinamento durante il coito, dispareunia, ectropion della cervice, mastopatia fibrocistica, menorragia, metrorragia, fastidio pelvico, sindrome premestruale, spasmo uterino, sensazione di bruciore vaginale, secrezione vaginale maleodorante, dolore vaginale, fastidio vulvovaginale, secchezza vulvovaginale	Galattorrea	Disturbi del pene
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Affaticamento, irritabilità, malessere, edema, sensazione di corpo estraneo		Crescita eccessiva di tessuto nel sito dell'anello vaginale
Esami diagnostici	Aumento di peso	Pressione arteriosa aumentata		
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	Disagio correlato all'anello vaginale, Espulsione dell'anello vaginale	Complicazioni da anello vaginale		Danno vaginale associato alla rottura dell'anello

1) Elenco di eventi avversi basato su segnalazioni spontanee.

In associazione con l'uso di COC sono stati riportati tumori ormono-dipendenti (ad es. tumori del fegato, cancro della mammella). Per ulteriori informazioni vedere paragrafo 4.4.

È stato segnalato che Ornibel potrebbe aprirsi durante l'uso (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

Interazioni

Le interazioni tra contraccettivi ormonali ed altri farmaci (induttori enzimatici) possono portare ad emorragia da rottura e/o insuccesso dell'efficacia contraccettiva (vedere paragrafo 4.5).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo: <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati riportati effetti negativi gravi dovuti a sovradosaggio da contraccettivi ormonali. In questa circostanza possono presentarsi sintomi quali nausea, vomito e, nelle ragazze, lieve sanguinamento vaginale. Non vi sono antidoti ed un eventuale trattamento deve essere sintomatico.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Altri ginecologici, Contraccettivi intravaginali, anello vaginale con progestinico ed estrogeno, codice ATC: G02BB01

Meccanismo d'azione

Ornibel contiene etonogestrel ed etinilestradiolo. L'etonogestrel è un progestinico derivato del 19-nortestosterone e si lega con elevata affinità ai recettori del progesterone negli organi-bersaglio. L'etinilestradiolo è un estrogeno largamente usato nei contraccettivi. L'effetto contraccettivo di anelli contenenti etonogestrel / etinilestradiolo si basa su vari meccanismi, il più importante dei quali è l'inibizione dell'ovulazione.

Efficacia e sicurezza clinica

Studi clinici sono stati effettuati a livello mondiale (USA, Europa e Brasile) su donne fra i 18 ed i 40 anni d'età. L'efficacia contraccettiva è apparsa per lo meno paragonabile a quella nota per i contraccettivi combinati per via orale. Nella tabella seguente sono indicati gli Indici di Pearl (numero di gravidanze per anni di utilizzo da parte di 100 donne) riscontrati negli studi clinici con anelli contenenti etonogestrel / etinilestradiolo.

Metodo di analisi	Indice di Pearl	95 % CI	Numero di cicli
ITT (utilizzatrici + insuccesso del metodo)	0,96	0,64 – 1,39	37,977
PP (insuccesso del metodo)	0,64	0,35 – 1,07	28,723

Con l'uso di contraccettivi orali combinati a più alto dosaggio (0,05 mg di etinilestradiolo) il rischio di carcinoma endometriale ed ovarico è ridotto. Rimane da stabilire se ciò si applichi anche ai contraccettivi a più basso dosaggio come anelli contenenti etonogestrel / etinilestradiolo.

PROFILO DEI SANGUINAMENTI

Un ampio studio comparativo verso un contraccettivo orale a base di levonorgestrel/etinilestradiolo 150/30 µg (n=512 vs n=518), che ha valutato le caratteristiche dei sanguinamenti vaginali su 13 cicli, ha mostrato una bassa incidenza di spotting o sanguinamenti intermestruali nel gruppo trattato con anelli contenenti etonogestrel / etinilestradiolo (2,0-6,4%). Inoltre, il sanguinamento vaginale era limitato esclusivamente all'intervallo libero da anello nella maggior parte dei soggetti (58,8-72,8 %).

EFFETTI SULLA DENSITÀ MINERALE OSSEA

Gli effetti di anelli contenenti etonogestrel / etinilestradiolo (n=76) sulla densità minerale ossea (BMD) sono stati studiati in confronto ad un dispositivo intrauterino non ormonale (IUD) (n=31) in donne per un periodo di due anni. Non sono stati osservati effetti avversi sulla massa ossea.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di anelli contenenti etonogestrel / etinilestradiolo nelle adolescenti di età inferiore a 18 anni non sono state studiate.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Etonogestrel

Assorbimento

L'etonogestrel rilasciato da anelli contenenti etonogestrel / etinilestradiolo è rapidamente assorbito dalla mucosa vaginale. Le concentrazioni sieriche massime di etonogestrel, di circa 1.700 pg/ml, sono raggiunte circa una settimana dopo l'inserimento. Le concentrazioni sieriche mostrano delle lievi fluttuazioni e si riducono lentamente fino a circa 1.600 pg/ml dopo 1 settimana, 1.500 pg/ml dopo 2 settimane e 1.400 pg/ml dopo 3 settimane di uso. La biodisponibilità assoluta è di circa il 100%, che è maggiore di quella ottenuta dopo somministrazione orale. I livelli di etonogestrel a livello della cervice ed intrauterini sono stati misurati in un piccolo numero di donne che usavano anelli contenenti etonogestrel / etinilestradiolo o un contraccettivo orale contenente 0,150 mg di desogestrel e 0,020 mg di etinilestradiolo. I livelli osservati erano comparabili.

Distribuzione

L'etonogestrel è legato all'albumina sierica e alla globulina legante gli ormoni sessuali (SHBG). Il volume apparente di distribuzione dell'etonogestrel è di 2,3 l/kg.

Biotrasformazione

L'etonogestrel è metabolizzato attraverso le vie conosciute del metabolismo degli steroidi. La clearance sierica apparente è di circa 3,5 l/h. Non è stata trovata interazione diretta con l'etinilestradiolo somministrato in concomitanza.

Eliminazione

I livelli sierici di etonogestrel diminuiscono in modo bifasico. La fase di eliminazione terminale è caratterizzata da una emivita di circa 29 ore. L'etonogestrel ed i suoi metaboliti sono escreti in un rapporto urina/bile di circa 1,7:1. L'emivita di escrezione del metabolita è di circa 6 giorni.

Etinilestradiolo

Assorbimento

L'etinilestradiolo rilasciato da anelli contenenti etonogestrel / etinilestradiolo viene rapidamente assorbito dalla mucosa vaginale. Le concentrazioni sieriche massime, pari a circa 35 pg/ml, sono raggiunte dopo 3 giorni dall'inserimento e diminuiscono a 19 pg/ml dopo 1 settimana, 18 pg/ml dopo 2 settimane e 18 pg/ml dopo 3 settimane di uso. L'esposizione sistemica mensile all'etinilestradiolo (AUC_{0-∞}) con anelli contenenti etonogestrel / etinilestradiolo è pari a 10,9 ng. h/ml.

La biodisponibilità assoluta è all'incirca del 56%, che è paragonabile all'assunzione orale di etinilestradiolo. I livelli di etinilestradiolo alla cervice ed intrauterini sono stati misurati in un piccolo numero di donne che usavano anelli contenenti etonogestrel / etinilestradiolo o un contraccettivo orale contenente 0,150 mg di desogestrel e 0,020 mg di etinilestradiolo. I livelli osservati erano comparabili.

Distribuzione

L'etinilestradiolo è largamente, ma non specificamente, legato all'albumina sierica. È stato determinato un volume apparente di distribuzione di circa 15 l/kg.

Biotrasformazione

La principale via metabolica dell'etinilestradiolo è l'idrossilazione aromatica ma si forma anche una ampia varietà di metaboliti idrossilati e metilati. Questi ultimi sono presenti come metaboliti liberi e come coniugati solfati e glucuronati. La clearance apparente è pari a circa 35 l/h.

Eliminazione

I livelli sierici dell'etinilestradiolo diminuiscono in modo bifasico. La fase di eliminazione terminale è caratterizzata da una grande variazione individuale nella emivita che risulta in una emivita mediana di circa 34 ore. L'etinilestradiolo immodificato non viene escreto; i metaboliti dell'etinilestradiolo sono escreti in un rapporto urina/bile pari a 1,3:1. L'emivita dell'escrezione dei metaboliti è di circa 1,5 giorni.

Popolazioni speciali

Popolazione pediatrica

Non è stata studiata la farmacocinetica di anelli contenenti etonogestrel / etinilestradiolo in adolescenti sane di sesso femminile dopo il menarca con meno di 18 anni di età.

Effetto del danno renale

Non sono stati effettuati studi per valutare l'effetto della malattia renale sulla farmacocinetica degli anelli contenenti etonogestrel / etinilestradiolo.

Effetto della compromissione epatica

Non sono stati condotti studi per valutare l'effetto della malattia epatica sulla farmacocinetica degli anelli contenenti etonogestrel / etinilestradiolo. Tuttavia, gli ormoni steroidei possono essere scarsamente metabolizzati in donne con funzionalità epatica compromessa.

Gruppi etnici

Non sono stati effettuati studi formali per valutare la farmacocinetica nei gruppi etnici.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non-clinici con etinilestradiolo ed etonogestrel non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology*, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno e tossicità della riproduzione, oltre a quelli già noti per gli esseri umani.

Valutazione del rischio ambientale (VRA)

Studi di valutazione del rischio ambientale hanno dimostrato che il 17 α -etinilestradiolo e l'etonogestrel possono rappresentare un rischio per gli organismi delle acque superficiali (vedere paragrafo 6.6).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Copolimero di etilene vinilacetato, 28% vinilacetato;
Poliuretano.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Bustina contenente un Ornibel. La bustina è fatta di PET/Alluminio/LDPE. Questa bustina blocca luce e umidità. La bustina è confezionata in una scatola di cartone stampata insieme con il foglio illustrativo e adesivi per il calendario per aiutare la donna a ricordare quando inserire e rimuovere l'anello. Ciascuna scatola contiene 1, 3 o 6 anelli.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Vedere paragrafo 4.2.

Ornibel deve essere inserito al più tardi un mese prima della data di scadenza, che è indicata sulla scatola dopo SCAD. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Questo medicinale può rappresentare un rischio per l'ambiente (vedere paragrafo 5.3). Dopo averlo rimosso, Ornibel deve essere riposto nella bustina e chiuso adeguatamente. La bustina chiusa deve essere smaltita con i normali rifiuti domestici o riportandola alla farmacia per uno smaltimento adeguato in conformità alla normativa locale vigente. Ornibel non utilizzato (o scaduto) e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente. Ornibel non deve essere eliminato nel water né nei sistemi di eliminazione dei liquidi di rifiuto.

7. TITOLARE DELLA AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Exeltis Healthcare S.L.

Av. Miralcampo 7 - Poligono Ind. Miralcampo

19200 Azuqueca de Henares – Guadalajara

Spagna

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

045051012 - "0,12 mg/ 0,015 mg ogni 24 ore dispositivo vaginale" 1 Dispositivo in bustina PET/Al/Ldpe

045051024 - "0,12 mg/ 0,015 mg ogni 24 ore dispositivo vaginale" 3 Dispositivi in bustine PET/Al/Ldpe

045051036 - "0,12 mg/ 0,015 mg ogni 24 ore dispositivo vaginale" 6 Dispositivi in bustine PET/Al/Ldpe

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 19 ottobre 2017

Data del rinnovo più recente: ///

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

20 gennaio 2022

11. REGIME DI FORNITURA

045051012 - "0,12 mg/ 0,015 mg ogni 24 ore dispositivo vaginale" 1 Dispositivo in bustina PET/Al/Ldpe
RR – Medicinale soggetto a prescrizione medica

045051024 - "0,12 mg/ 0,015 mg ogni 24 ore dispositivo vaginale" 3 Dispositivi in bustine PET/Al/Ldpe
RR – Medicinale soggetto a prescrizione medica

045051036 - "0,12 mg/ 0,015 mg ogni 24 ore dispositivo vaginale" 6 Dispositivi in bustine PET/Al/Ldpe
RNR – Da vendersi dietro presentazione di ricetta medica utilizzabile una sola volta

12. CLASSE DI RIMBORSABILITÀ

Classe C

13 PREZZO

045051012 - "0,12 mg/ 0,015 mg ogni 24 ore dispositivo vaginale" 1 Dispositivo in bustina PET/Al/Ldpe
11,50 euro

045051024 - "0,12 mg/ 0,015 mg ogni 24 ore dispositivo vaginale" 3 Dispositivi in bustine PET/Al/Ldpe
29,55 euro

045051036 - "0,12 mg/ 0,015 mg ogni 24 ore dispositivo vaginale" 6 Dispositivi in bustine PET/Al/Ldpe
57,50 euro