

# RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Ornique, 120/15 mikrogrammi/24 tunnis vaginaalravivahend

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Ornique sisaldab 11,0 mg etonogestreeli ja 3,474 mg etüüülöstradioli. Vaginaalne rõngas vabastab 3 nädalase perioodi jooksul keskmiselt 120 mikrogrammi etonogestreeli ja 15 mikrogrammi etüüülöstradioli ööpäevas.

INN. *Etonogestrelum, ethinylestradiolum.*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Vaginaalravivahend.

Ornique on painduv, läbipaistev, värvitu või peaaegu värvitu rõngas, mille välisdiameeter on 54 mm ja ristlõike diameeter 4 mm.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Raseduse vältimine fertiilses eas naistel.

Ohutus ja efektiivsus on tõestatud 18...40-aastastel naistel.

Preparaadi väljakirjutamisel tuleb võtta arvesse naisel käesoleval hetkel esinevaid individuaalseid riskifaktoreid, eriti venoosse trombemboolia (VTE) riskifaktoreid ning VTE riski selle ravimiga, võrreldes teiste kombineeritud hormonaalsete kontratseptiividega (KHK) (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

#### Annustamine

Rasestumisvastase efektiivsuse saavutamiseks tuleb Ornique'i kasutada vastavalt juhistele (vt "Kuidas Ornique'i kasutada" ja "Kuidas alustada Ornique'i kasutamist").

#### *Lapsed*

Ornique'i ohutust ja efektiivsust alla 18-aastastel noorukitel ei ole uuritud.

#### Manustamisviis

KUIDAS ORNIQUE'I KASUTADA

Naine ise saab Ornique'i tuppe paigutada. Arst peab naisele nõu andma, kuidas Ornique'i paigaldada ja eemaldada. Vaginaalse rõnga paigaldamiseks peab naine valima enda jaoks kõige mugavama asendi, nt seismise, üks jalg üleval, kükitamise või lamava asendi. Ornique tuleb kokku suruda ning viia nii sügavale tuppe, kuni see tundub mugavana. Ornique'i täpne asend tupes ei oma kontratseptsiooni seisukohalt olulist tähtsust (vt joonised 1...4).

Kui Ornique on paigaldatud (vt „Kuidas alustada Ornique'i kasutamist“), jäetakse see püsivalt tuppe 3 nädalaks. Naistele tuleb soovitada regulaarselt Ornique'i tupesolekut kontrollida (näiteks enne ja pärast vahekorda). Kui Ornique on juhuslikult tuppest välja tulnud, tuleb naisel järgida juhiseid, mis on antud lõigus 4.2 „Mida teha, kui rõngas on olnud ajutiselt tuppest väljas“ (täiendav info lõigus 4.4 „Väljumine“). Ornique tuleb eemaldada pärast 3-nädalast kasutamist, samal nädalapäeval, kui see paigaldati. Pärast ühenädalast rõngavaba perioodi paigaldatakse uus rõngas (nt kui Ornique paigaldati kolmapäeval kella 22 paiku, siis tuleb see eemaldada 3 nädalat hiljem, samuti kolmapäeval kella 22 paiku. Järgmisel kolmapäeval tuleb paigaldada uus rõngas). Ornique'i saab eemaldada, pannes nimetissõrme läbi rõnga või haarates rõnga nimetissõrme ja keskmise sõrme vahele ning välja tõmmata (joonis 5). Kasutatud rõngas tuleb panna kotikesse (hoida lastele ja lemmikloomadele kättesaamatus kohas) ning hävitada vastavalt lõigus 6.6 antud juhendile. Menstruatsioonitaoline veritsus algab tavaliselt 2...3 päeva pärast Ornique'i eemaldamist ning ei pruugi olla täiesti lõppenud järgmise rõnga paigaldamise ajaks.

#### Kasutamine koos teiste naiste vaginaalsete barjäärimeetoditega

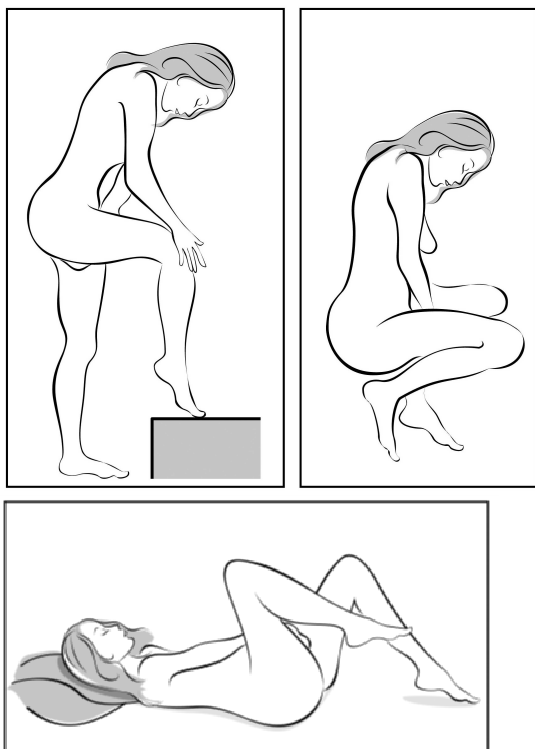
Ornique võib takistada teatud naiste barjäärimeetodite, nt pessaaari, emakakaela katte või naiste kondoomi korrektset paigaldamist ja muuta nende asukohta. Neid rasestumisvastaseid meetodeid ei tohi kasutada Ornique'i lisakaitsevahenditena.



*Joonis 1  
Võtke Ornique kotikesest välja*



*Joonis 2  
Pigistage rõngas kokku*



*Joonis 3  
Valige rõnga paigaldamiseks mugav asend*



*Joonis 4A*



*Joonis 4B*



*Joonis 4C*

*Viige rõngas tuppe ühe käega (joonis 4A), vajadusel teise käega häbememokki laiali tõmmates. Lükake rõngas nii sügavale tuppe, et see asetseb mugavalt (joonis 4B). Jätke rõngas paigale 3 nädalaks (joonis 4C).*



*Joonis 5 Ornique'i saab eemaldada, pannes nimetissõrme läbi rõnga või haarates rõnga nimetissõrme ja keskmise sõrme vahele ning välja tõmmata.*

## KUIDAS ALUSTADA ORNIQUE'I KASUTAMIST

*Eelmise menstruaaltsükli jooksul ei ole kasutatud hormonaalseid kontratseptiive*

Ornique tuleb paigaldada naise loomuliku tsükli esimesel päeval (st menstruaalveritsuse esimesel päeval). Alustada võib ka 2...5. päeval, aga esimese tsükli esimese 7 päeva jooksul soovitatakse täiendavalt kasutada barjäärimeetodit.

*Üleminek kombineeritud hormonaalselt kontratseptiivilt*

Naine peab paigaldama Ornique'i hiljemalt sel päeval, mis järgneks tema eelmise kombineeritud hormonaalse kontratseptiivi tabletivabale, plaastrivabale või platseebotableti perioodile.

Kui naine on oma eelmist meetodit kasutanud järjekindlalt ja õigesti ning on selgelt teada, et ta ei ole rase, võib ta eelnevalt kasutatud kombineeritud hormonaalselt kontratseptiivilt Ornique'i kasutamisele üle minna tsükli ükskõik millisel päeval.

Eelmise meetodi hormoonivaba intervalli ei tohi kunagi pikendada üle soovitud pikkuse.

*Üleminek ainult gestageenmeetodilt (minipill, implantaat või süst) või progestageeni vabastavalt emakasiseselt süsteemilt (IUS)*

Naine võib minipillidelt üle minna suvalisel päeval. Implantaadilt või emakasiseselt süsteemilt üleminek peab toimuma implantaadi või emakasisese süsteemi eemaldamise päeval ja süstitavalt gestageenilt järjekordse plaanilise süsti päeval. Kõigil neil juhtudel peab naine Ornique'i kasutamise esimese 7 päeva jooksul kasutama täiendavalt barjäärimeetodit.

*Pärast esimese trimestri aborti*

Naine võib kasutamisega alustada kohe. Kui ta seda teeb, siis pole vaja kasutada teisi rasestumisvastaseid abinõusid. Kui naine ei soovi kohest üleminekut, peab järgima nõuandeid, mis on antud lõigus „Eelmise menstruaaltsükli jooksul ei ole kasutatud hormonaalseid kontratseptiive“. Vahepealsel ajal tuleb tal soovitada kasutada alternatiivset kontratseptsioonimeetodit.

*Pärast sünnitust või teise trimestri aborti*

Imetavatele naistele, vt lõik 4.6.

Naistel tuleb soovitada alustada vaginaalravivahendi kasutamist nelja nädala jooksul pärast sünnitust või teise trimestri aborti. Hilisema alustamise korral tuleb soovitada Ornique'i kasutamise esimese 7 päeva jooksul kasutada täiendavalt barjäärimeetodit. Kui seksuaalvahekord on juba toimunud, siis tohib Ornique'i kasutamist alustada alles pärast seda, kui rasedus on välistatud või esimene menstruatsioon alanud.

## KÕRVALEKALDED SOOVITATAVAST REŽIIMIST

Kui naine kaldub kõrvale soovitatavast režiimist, võivad kontratseptsiooni efektiivsus ja menstruaaltsükli regulaarsus väheneda. Kontratseptiivse toime kadumise vältimiseks kõrvalekaldumise korral ravirežiimist soovitatakse järgnevat:

- **Mida teha pikenenud rõngavaba perioodi korral**

Naine peab uue rõnga paigaldama niipea, kui see talle meenub. Järgmise 7 päeva jooksul tuleb täiendavalt rakendada barjäärimeetodit, nt meeste kondoomi. Kui seksuaalvahekord toimus rõngavabal perioodil, tuleb arvestada rasestumise võimalusega. Mida pikem on rõngavaba periood, seda suurem on rasestumise oht.

- **Mida teha, kui rõngas on olnud ajutiselt tupest väljas**

Ornique peab jääma tuppe pidevalt 3 nädalaks. Kui rõngas on juhuslikult tupest välja tulnud, võib seda loputada külma või leige (mitte kuuma) veega ning tuleb kohe tagasi paigutada.

Kui Ornique on olnud tupest väljas **vähem kui 3 tundi**, siis kontratseptiivne toime ei vähene. Naine peab rõnga uuesti paigaldama võimalikult kiiresti, kuid mitte hiljem kui 3 tunni jooksul.

Kui Ornique on olnud tupest väljas või esineb kahtlus, et on olnud tupest väljas **kauem kui 3 tundi** kolmenädalase kasutusperioodi **esimese või teise nädala jooksul**, võib kontratseptiivne toime väheneda. Naine peab rõnga paigaldama niipea, kui see talle meenub. 7 päeva jooksul pärast Ornique'i uut paigaldamist peab täiendavalt kasutama barjäärimeetodit, nt kondoomi. Mida kauem on Ornique olnud tupest väljas ja mida lähemal on see rõngavabale perioodile, seda suurem on risk rasestuda.

Kui Ornique on olnud tupest väljas või kahtlustatakse, et on olnud tupest väljas **kauem kui 3 tundi** kolmenädalase kasutusperioodi **kolmanda nädala jooksul**, võib rasestumisvastane toime olla vähenenud. Naine peab selle rõnga ära viskama ning valima kahe järgneva võimaluse vahel:

1. Paigaldada koheselt uus rõngas  
Märkus: Uue rõnga paigaldamine alustab uut kolmenädalast kasutusperioodi. Käesoleva tsükli veritsust ei pruugi esineda. Siiski võib esineda vaheveritsust või määrimist.
2. Oodata ära veritsus ja paigaldada uus rõngas mitte hiljem kui 7 päeva (7 x 24 tundi) pärast käesoleva rõnga eemaldamist või väljumist.  
Märkus: See lahendus tuleb valida ainult juhul, kui rõngast kasutati pidevalt eelneva 7 päeva jooksul.

Kui Ornique on tupest väljas olnud teadmata aja, tuleb arvestada rasestumise võimalusega. Enne uue rõnga paigaldamist tuleb teha rasedustest.

- **Mida teha, kui rõngast on kasutatud kauem**

Ornique säilitab piisava rasestumisvastase toime **maksimaalselt 4-nädalase järjestikuse kasutuse** korral, kuid selline režiim ei ole soovitatav. Naine võib läbi teha 1-nädalase rõngavaba perioodi ning seejärel paigaldada uue rõnga. Kui Ornique on olnud tipes **kauem kui 4 nädalat**, võib kontratseptiivne toime olla vähenenud ning enne uue Ornique'i paigaldamist tuleb välistada rasedus.

Kui naine ei ole kinni pidanud soovitatud režiimist ning järgneval rõngavabal perioodil ei toimu vaheveritsust, siis enne uue Ornique'i paigaldamist tuleb välistada rasedus.

## KUIDAS TSÜKLIT PIKENDADA VÕI MENSTRUATSIOONI NIHUTADA

Kui erandkorras on vaja tsüklit **pikendada**, siis võib selleks paigaldada uue rõnga ilma rõngavaba intervallita. Seda rõngast võib kasutada jälle kuni 3 nädala vältel. Sel ajal võib naisel tekkida kerge vereeritus või määriv veritsus. Ornique'i regulaarset kasutamist jätkatakse seejärel pärast tavalist 1-nädalast rõngavaba perioodi.

Menstruatsiooni nihutamiseks **mõnele teisele nädalapäevale** kui see, mis vastab käesolevale skeemile, võib soovitada naisel lühendada eelolevat rõngavaba perioodi nii mitme päeva võrra, mille võrra ta soovib menstruatsiooni nihutada. Mida lühem on rõngavaba periood, seda suurem on oht, et naisel ei teki menstruatsioonitaolist vereeritust ning tal tekib vaheveritsus või määrimine järgmise rõnga kasutamise ajal.

### 4.3 Vastunäidustused

KHK-sid ei tohi kasutada järgmiste seisundite esinemisel. Kui mõni neist seisundeist peaks esmakordselt ilmema Ornique'i kasutamise ajal, tuleb rõngas kohe eemaldada.

- Venosne trombemboolia (VTE) või selle tekkerisk
  - o Venosne trombemboolia – käesolev VTE (antikoagulant-ravil) või anamneesis (nt süvaveenitromboos või kopsuemboolia).
  - o Teadaolev pärilik või omandatud eelsoodumus venoosse trombemboolia tekkeks, nt aktiveeritud C-valgu (APC) resistentsus (sh V hüübimisfaktori Leideni mutatsioon), antitrombiin-III vaegus, C-valgu vaegus, S-valgu vaegus.
  - o Suurem kirurgiline protseduur koos pikaajalise liikumatusega (vt lõik 4.4).
  - o Mitme riskifaktori esinemisest tingitud venoosse trombemboolia kõrge risk (vt lõik 4.4).
- Arteriaalne trombemboolia (ATE) või selle tekkerisk
  - o Arteriaalne trombemboolia – käesolev ATE või anamneesis (nt müokardiinfarkt) või selle eelne seisund (nt stenokardia).
  - o Tserebrovaskulaarne haigus – insult praegu või anamneesis või selle eelne seisund (nt transitoorne isheemiline atakk, TIA).
  - o Teadaolev pärilik või omandatud eelsoodumus arteriaalse trombemboolia tekkeks, nt hüperhomotsüsteineemia ja fosfolipiidivastased antikehad (kardioliipiinivastased antikehad, luupusantikoagulant).
  - o Varem esinenud koldeliste neuroloogiliste sümptomitega migreen.
  - o Kõrge risk arteriaalse trombemboolia tekkeks mitme riskifaktori esinemise tõttu (vt lõik 4.4) või kui esineb üks tõsine riskifaktor, näiteks:
    - vaskulaarsete sümptomitega suhkurtõbi;
    - raske hüpertensioon;
    - raske düslipoproteineemia.
- Pankreatiit või selle esinemine anamneesis, kui see on seotud raske hüpertriglütserideemiaga.
- Raske maksahaigus aktiivses faasis või anamneesis, niikaua kuni maksafunktsiooni väärtused ei ole normaliseerunud.
- Maksatumor aktiivses faasis või anamneesis (hea- või pahaloomuline).
- Suguelundite või rinnanäärmete suguhormoonidest sõltuvate pahaloomuliste protsesside olemasolu või kahtlus.
- Ebaselge etioloogiaga vereeritus tupest.
- Ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Ornique on vastunäidustatud samaaegse ravi korral ombitasviiri/paritapreviiri/ritonaviiri ja dasabuviiri või glekapreviiri/pibrentasviiri sisaldavate ravimitega (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

### 4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

#### HOIATUSED

Mis tahes allpool nimetatud seisundi või riskifaktori esinemisel tuleb Ornique'i sobivust arutada koos naisega.

Naisele tuleb öelda, et nimetatud seisundite või riskifaktorite ägenemisel või esmakordsel ilmnemisel tuleb pöörduda oma arsti poole, et teha kindlaks, kas Ornique'i kasutamine tuleb katkestada.

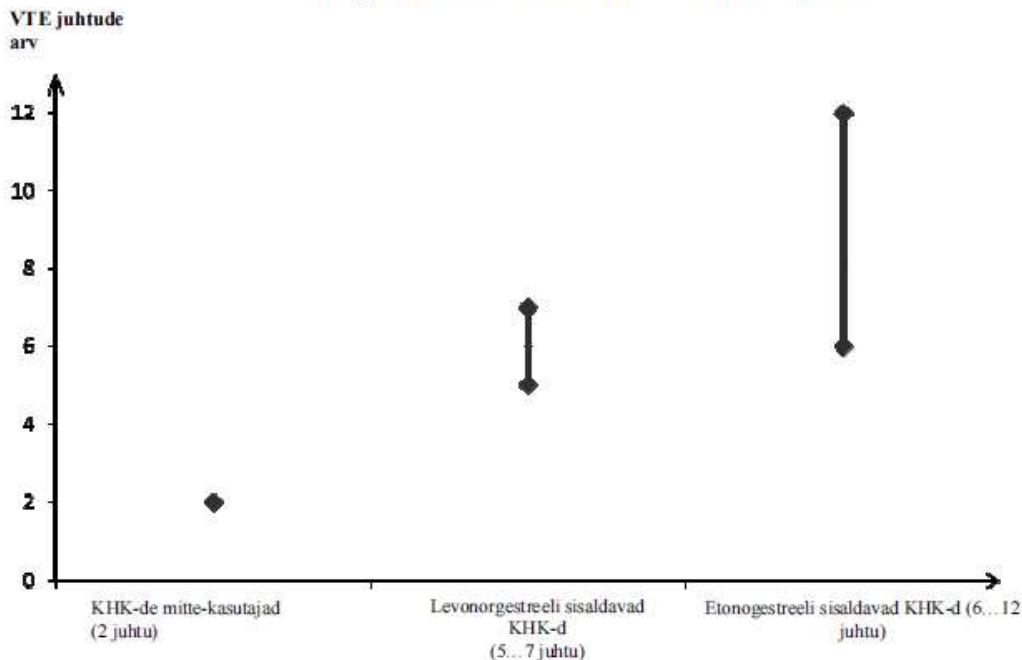
## 1. Vereringehäired

### Venoosse trombemboolia (VTE) risk

- Mis tahes kombineeritud hormonaalse kontratseptiivi (KHK) kasutamine suurendab venoosse trombemboolia (VTE) tekkeriski võrreldes mittekasutamisega. **Levonorgestreeli, norgestimaati või noretisterooni sisaldavad ravimid on madalaima VTE tekkeriskiga. Teistel ravimitel, nt Ornique'il, võib VTE risk olla kuni kaks korda suurem. Otsus mis tahes ravimi kasutamise kohta, mis ei ole madalaima VTE tekkeriskiga, tuleb teha alles pärast naisega nõu pidamist, veendumaks, et ta mõistab Ornique'i kasutamise seotud VTE tekkeriski; seda, kuidas tema olemasolevad riskifaktorid seda riski mõjutavad ja et tema VTE tekkerisk on kõige kõrgem esimesel kasutamisaastal. On olemas ka mõned tõendid selle kohta, et VTE risk suureneb ka KHK-de uuesti võtma hakkamisel pärast 4-nädalast või pikemat pausi.**
- Naistel, kes ei kasuta KHK-d ja ei ole rasedad, tekib VTE ühe aasta jooksul ligikaudu kahel naisel 10 000-st. Sõltuvalt olemasolevatest riskifaktoritest (vt allpool), võib see risk olla individuaalselt ka palju kõrgem.
- Hinnanguliselt tekib 10 000-st naisest, kes kasutavad väikeses annuses levonorgestreeli sisaldavat KHK-d, ligikaudu kuuel<sup>1</sup> VTE ühe aasta jooksul. VTE tekke riski võrdlemisel etonogestreeli/etünüülöstradioli sisaldavate rõngaste ja levonorgestreeli sisaldavate kombineeritud hormonaalsete kontratseptiividega on saadud vastuolulisi tulemusi (suhtelise riski mittesuurenemisest (RR = 0,96) kuni peaaegu 2-kordse suurenemiseni (RR = 1,90). See vastab ligikaudu 6...12 VTE juhule aastas 10 000 etonogestreeli/etünüülöstradioli sisaldavate vaginaalrõngast kasutava naise hulgas.
- VTE juhtude arv aastas on mõlemal juhul väiksem, kui VTE eeldatav esinemissagedus raseduse ajal või sünnitusjärgsel perioodil.
- VTE võib 1...2% juhtudest lõppeda surmaga.

<sup>1</sup> Levonorgestreeli sisaldavate KHK-de kasutajate suhteline risk 10 000 naiseaasta kohta on vahemikus 5...7, võrrelduna näitajaga ligikaudu 2,3...3,6 mittekasutajatel.

VTE juhtude arv 10 000 naise kohta ühes aastas



- Väga harva on KHK-de kasutajatel teatatud tromboosi esinemisest teistes veresoontes, nt maksa, mesenteeriumi, neeru või silma võrkkesta veenides ja arterites.

### **VTE riskifaktorid**

KHK-de kasutajatel võib venoosse trombemboolia tüsistuste risk märkimisväärselt suureneda naistel, kellel esinevad täiendavad riskifaktorid, eriti kui neid on mitu (vt tabel).

Ornique on vastunäidustatud, kui naisel on mitu riskifaktorit, mille tõttu on risk venoosse tromboosi tekkeks kõrge (vt lõik 4.3). Kui naisel on riskifaktoreid rohkem kui üks, võib riski suurenemine olla suurem kui üksikute riskifaktorite summa. Sellisel juhul tuleb arvestada naise VTE koguriskiga. Kui ravimi kasu/riski suhet peetakse negatiivseks, ei tohi KHK-d määrata (vt lõik 4.3).

**Tabel. VTE riskifaktorid**

<b>Riskifaktor</b>	<b>Märkus</b>
Rasvumine (kehamassiindeks üle 30 kg/m <sup>2</sup> )	KMI tõusuga suureneb risk märkimisväärselt.  Eriti oluline on seda arvestada juhul, kui esineb ka teisi riskifaktoreid.
Pikaajaline liikumatus, suurem kirurgiline protseduur, mis tahes jalgade või vaagnapiirkonna operatsioon, neurokirurgia või ulatuslik trauma	Nendel juhtudel on soovitatav plaastri/pilli/rõnga kasutamine katkestada (plaanilise kirurgilise protseduuri korral vähemalt neli nädalat varem) ja mitte taasalustada enne, kui täielikust liikumisvõime taastumisest on möödunud kaks nädalat. Soovimatu raseduse vältimiseks tuleb kasutada muud rasestumisvastast vahendit.  Kui Ornique'i kasutamist ei ole eelnevalt katkestatud, tuleb kaaluda tromboosivastast ravi.
Märkus: ajutine liikumatus, sh lennureis kestusega üle 4 tunni, võib samuti olla VTE riskifaktoriks, eriti naistel, kellel esineb ka teisi riskifaktoreid	
Esinemine perekonnas (venoosne trombemboolia õdedel/vendadel või vanematel, eriti just suhteliselt noores eas, nt enne 50. eluaastat)	Päriliku eelsoodumuse kahtlusel tuleb enne mis tahes KHK määramise otsust saata naine eriarsti konsultatsioonile.
Teised VTE-ga seotud haigusseisundid	Vähkkasvaja, süsteemne erütematoosne luupus, hemolüütilis-ureemiline sündroom, krooniline põletikuline soolehaigus (Crohni tõi või haavandiline koliit) ja sirprakuline aneemia.
Vanuse tõus	Eriti üle 35 aasta.

- Puudub üksmeel varikoossete veenide ja pindmise tromboflebiidi võimaliku rolli kohta venoosse tromboosi tekkimisel või progresseerumisel.
- Arvestada tuleb trombemboolia tekkeriski suurenemist raseduse ajal ja eriti 6 nädala vältel pärast sünnitust (teavet raseduse ja imetamise kohta vt lõigust 4.6).

### **VTE sümptomid (süvaveenitromboos ja kopsuemboolia)**

Sümptomite ilmnemisel tuleb soovitada naistele kohe arsti poole pöördumist ning tervishoiutöötajate teavitamist sellest, et ta kasutab KHK-d.

Süvaveenitromboosi sümptomid võivad olla:

- ühepoolne jala ja/või jalalaba paistetus või paistetus piki jalaveeni;
- valu või tundlikkus jalas, mis võib tunda anda ainult seistes või kõndides;
- haige jala kõrgem temperatuur, jalanaha punetus või värvimuutus.

Kopsuemboolia sümptomid võivad olla:



- äkki tekkinud ebaselge põhjusega õhupuudus või kiire hingamine;
- äkki tekkinud kõha, millega võib kaasneda verikõha;
- terav valu rindkeres;
- tugev peapööritus või pearinglus;
- kiire või ebakorrapärane südamerütm.

Mõned nendest sümptomitest (nt õhupuudus, kõha) on mittespetsiifilised ja neid võidakse ekslikult tõlgendada tavalisemate või vähemtõsisete haigustena (nt hingamisteede nakkused).

Veresoone sulgusele viitavad teised nähud võivad olla jäseme äkiline valu, paistetust ja kergelt sinine värvus.

Kui veresoone sulgus tekib silmas, võivad sümptomid varieeruda valutust hägustunud nägemisest kuni nägemiskaotuseni. Mõnikord võib nägemiskaotus tekkida peaaegu kohe.

### **Arteriaalse trombemboolia (ATE) risk**

Epidemioloogilised uuringud on seostanud KHK-de kasutamist arteriaalse trombemboolia (müokardiinfarkt) või tserebrovaskulaarse haiguse (nt transitoorne isheemiline atakk, insult) suurema tekkeriskiga. Arteriaalne trombemboolia võib lõppeda surmaga.

### **ATE riskifaktorid**

Riskifaktoritega KHK-de kasutajatel suureneb arteriaalse trombemboolia tüsistuste või tserebrovaskulaarse haiguse risk veelgi (vt tabel).

Ornique on vastunäidustatud, kui naisel on üks tõsine või mitu ATE riskifaktorit, mille tõttu on tal kõrge risk arteriaalse tromboosi tekkeks (vt lõik 4.3). Kui naisel on riskifaktoreid rohkem kui üks, võib riski suurenemine olla suurem, kui üksikute riskifaktorite summa. Sellisel juhul tuleb arvestada ATE koguriski naisele. Kui ravimi kasu/riski suhet peetakse negatiivseks, ei tohi KHK-d määrata (vt lõik 4.3).

**Tabel. ATE riskifaktorid**

<b>Riskifaktor</b>	<b>Märkus</b>
Vanuse tõus	Eriti üle 35 aasta.
Suitsetamine	Naistel tuleb soovitada mitte suitsetada, kui nad soovivad kasutada KHK-d. Üle 35-aastastel naistel, kes jätkavad suitsetamist, tuleb tungivalt soovitada kasutada mõnda teist rasestumisvastast meetodit.
Hüpertensioon	
Rasvumine (kehamassiindeks üle 30 kg/m <sup>2</sup> )	KMI tõusuga suureneb risk märkimisväärselt. Eriti oluline naistel, kellel esineb ka teisi riskifaktoreid.
Esinemine perekonnas (arteriaalne trombemboolia õdedel/vendadel või vanematel, eriti just suhteliselt noores eas, nt enne 50. eluaastat)	Päriliku eelsoodumuse kahtluse korral tuleb enne mis tahes KHK määramise otsust saata naine eriarsti konsultatsioonile.
Migreen	Migreeni esinemissageduse või raskusastme suurenemine (mis võib olla tserebrovaskulaarse häire varajaseks sümptomiks) KHK kasutamise ajal võib olla ravimi kasutamise kohese katkestamise põhjuseks.
Teised vaskulaarsete häiretega seotud haigusseisundid	Suhkurtõbi, hüperhomotsüsteineemia, südameklapi kahjustus ja kodade virvendus, düslipoproteineemia ja süsteemne erütematoosne luupus.

## ATE sümptomid

Sümptomite ilmnemisel tuleb naistele soovitada kohest arsti poole pöördumist ning tervishoiutöötajate teavitamist sellest, et ta kasutab KHK-d.

Tserebrovaskulaarse haiguse sümptomid võivad olla:

- äkki tekkinud tuimus või nõrkus näos, käsivarres või jalgas, eriti ühel kehapoolel;
- äkki tekkinud kõndimisraskus, pearinglus, tasakaalu- või koordinatsioonihäired;
- äkki tekkinud segasusseisund, rääkimis- või mõistmisraskus;
- äkki tekkinud nägemishäire ühes või mõlemas silmas;
- äkki tekkinud, tugev või pikaajaline teadmata põhjusega peavalu;
- teadvusekaotus või minestamine krampidega või ilma.

Ajutised sümptomid viitavad transitoorsele isheemilisele atakile (TIA).

Müokardiinfarkti sümptomid võivad olla:

- valu, ebamugavustunne, survetunne, raskustunne, pigistus- või täistunne rindkeres, käsivarres või rinnaku all;
  - ebamugavustunne, mis kiirgub selga, lõuga, kõripiirkonda, käsivarde, kõhtu;
  - täiskõhutunne, seedehäired või lämbumistunne;
  - higistamine, iiveldus, oksendamine või pearinglus;
  - äärmine nõrkus, ärevus või õhupuudus;
  - kiire või ebakorrapärane südamerütm.
- ATE või VTE diagnoosimisel või nende kahtlusel tuleb KHK kasutamine lõpetada. Kasutada tuleb sobivat kontratseptiooni meetodit, sest antikoagulantravil (kumariinid) on teratogeenne toime.

## 2. *Kasvajad*

- Epidemioloogilised uuringud on näidanud, et pikaajaline suukaudsete kontratseptiivide kasutamine on emakakaelavähi riskifaktoriks neil naistel, kel kaasneb inimese papilloomiviiruse (*human papillomavirus*, HPV) infektsioon. Siiski ei ole senini selge, mil määral võib seda leidu omistada segavatele faktoritele (nt erinevus seksuaalpartnerite arvus või barjäärimeetodi kasutamine). Ornique'i kasutajate kohta puuduvad emakakaelavähi riski puudutavad epidemioloogilised andmed (vt „Meditiiniline läbivaatus/nõustamine“).
- 54 epidemioloogilise uuringu metaanalüüsis täheldati, et KSK-isid (kombineeritud suukaudsed kontratseptiivid) kasutavatel naistel esineb veidi suurem rinnanäärmevähi diagnoosimise suhteline risk (RR = 1,24). See suurenenud risk kaob järk-järgult 10 aasta jooksul pärast KSK-de kasutamise lõppu. Kuna rinnanäärmevähi esineb alla 40 aasta vanustel naistel harva, siis rinnanäärmevähi diagnooside arvukus nende naiste hulgas, kes antud hetkel kasutavad või on hiljuti kasutanud KSK-sid, on väike, võrreldes rinnanäärmevähi üldise ohuga. KSK-sid kasutavatel naistel diagnoositud rinnanäärmevähk ei ole tavaliselt kliiniliselt nii kaugale arenenud kui KSK-sid mitte kunagi kasutanud naistel. Täheldatud riski suurenemise mudel võib olla tingitud rinnanäärmevähi varasemast diagnoosimisest KSK kasutajatel, KSK-de bioloogilistest toimetest või mõlema kombinatsioonist.
- KSK-de kasutajatel on harvadel juhtudel teatatud healoomulistest ja veelgi harvem pahaloomulistest maksakasvajatest. Üksikjuhtudel on need kasvajad põhjustanud eluohtlikke intraabdominaalseid verejookse. Seega tuleb tugevate ülakõhuvalude, maksa suurenemise või intraabdominaalse verejooksu sümptomite ilmnemisel Ornique'i kasutavatel naistel diferentsiaaldiagnostiliselt arvestada maksatumori võimalust.

## 3. *ALAT aktiivsuse tõus*

Kliinilistes uuringutes C-hepatiiti põdevate patsientidega, kes said raviks ilma või koos ribaviriiniga ombitasviiri/paritapreviiri/ritonaviiri ja dasabuviiri sisaldavaid ravimeid, esines transaminaaside (ALAT) aktiivsuse suurenemist 5 korda üle normi ülempiiri (*upper limit of normal*, ULN) märkimisväärselt sagedamini naistel, kes kasutasid etünüülöstradioli sisaldavaid ravimeid, nt KSK-d. Lisaks täheldati ka glekapreviiri/pibrentasviiriga ravitud patsientidel ALAT aktiivsuse suurenemist naistel, kes kasutasid etünüülöstradioli sisaldavaid ravimeid, näiteks KHK-sid (vt lõigud 4.3 ja 4.5).

#### 4. Muud seisundid

- Naistel, kellel esineb hüpertriglütserideemia või see on perekonnaanamneesis, võib hormonaalsete kontratseptiivide kasutamine suurendada pankreatiidi riski.
- Ehkki hormonaalsete kontratseptiivide kasutamisel on paljudel naistel tuvastatud vererõhu vähest tõusu, esineb kliinilise tähtsusega vererõhu tõusu harva. Kindlat seost hormonaalsete kontratseptiivide kasutamise ja kliinilise hüpertensiooni vahel ei ole tõestatud. Ometi, kui Ornique'i kasutamise ajal peaks tekkima püsiv, kliiniliselt oluline hüpertensioon, siis ettevaatuse mõttes peaks arst soovitama patsiendil hormoonrõnga kasutamine lõpetada ning alustama antihüpertensiivset ravi. Kui raviga on saavutatud vererõhu normaalsed väärtused, võib Ornique'i kasutamist vajadusel jätkata.
- Nii raseduse kui hormonaalsete kontratseptiivide kasutamise puhul on täheldatud järgmiste seisundite tekkimist või halvenemist, kuid tõendid nende seosest hormonaalsete kontratseptiivide kasutamisega on ebaeenvad: kolestaasiga seotud ikterus ja/või sügelus; sapikivide moodustumine; porfüüria; süsteemne erütematoosne luupus; hemolüütilis-ureemiline sündroom; Sydenhami korea; rasedusherpese; otoskleroosist tingitud kuulmiskadu.
- Eksogeensed östrogeenid võivad põhjustada või raskendada päriliku ja omandatud angioödeemi sümptomeid.
- Ägedad või kroonilised maksafunktsiooni häired võivad teha hädavajalikuks Ornique'i kasutamise lõpetamise kuni maksafunktsiooni näitajate normaliseerumiseni. Esmakordselt raseduse või eelmise suguhormoonide kasutamise ajal tekkinud kolestaatilise ikteruse ja/või kolestaasiga seotud sügeluse taastumine nõuab vaginaalse rõnga kasutamise lõpetamist.
- Ehkki östrogeenid ja gestageenid võivad mõjutada perifeerset insuliinresistentsust ja glükoositolantsust, puuduvad tõendid, mis osutaksid raviskeemi muutmise vajadusele hormonaalset kontratseptiooni kasutataval diabeetikutel. Sellegipoolest tuleb diabeediga naisi Ornique'i kasutamise ajal, eriti esimestel kuudel, hoolikalt jälgida.
- Hormonaalsete kontratseptiivide kasutamise ajal on teatatud Crohni tõve uutest juhtudest või süvenemisest ja haavandilisest koliidist, kuid seos kontratseptiivide kasutamisega ei ole täielikult tõendatud.
- Vahel võib esineda kloasme, eriti neil naistel, kellel on anamneesis raseduskloasmid. Naised, kellel esineb kalduvus kloasmele, peavad Ornique'i kasutamise ajal vältima päikese käes olemist ja ultraviolettkiirgust.
- Kui naisel esineb mõni järgmistest seisunditest, võib tal ebaõnnestuda Ornique'i õige paigaldamine või võib tal tõenäoliselt rõngas välja tulla: emakakaela prolaps, tsüstotseele ja/või rektotseele, raske või krooniline kõhukinnisus.  
Väga harva on teatatud, et Ornique on kogemata viidud ureetrasse ja võis ulatuda põide. Seega tuleb tsüstiidi sümptomite korral diferentsiaaldiagnoosi püstitamisel arvestada Ornique'i ebaõige paigutamise võimalusega.

- Ornique'i kasutamise ajal võib vahel tekkida vaginiit. Miski ei osuta sellele, et vaginiidi ravi võiks Ornique'i efektiivsust mõjutada või Ornique'i kasutamine võiks mõjutada vaginiidi ravi (vt lõik 4.5).
- Väga harva on teatatud rõnga kinni jäämisest tupe koesse, mistõttu on vajatud meditsiinitöötaja abi rõnga eemaldamisel. Mõnedel juhtudel, kui koed olid kasvanud ümber rõnga, saadi rõngas kätte sisselõike tegemise abil rõngasse, nii et puudus vajadus teha sisselõige ümbritsevasse tupe kudedesse.

Hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite teadaolevad kõrvaltoimed on meeleolu langus ja depressioon (vt lõik 4.8). Depressioon võib olla raske ning see on suitsiidikäitumise ja suitsiidi teadaolev riskitegur. Meeleolumuutuste ja depressioonisümptomite tekkimisel, sealhulgas kohe pärast ravi alustamist, tuleb naistel soovitada pöörduda oma arsti poole.

#### MEDITSIINILINE LÄBIVAATUS/KONSULTATSIOON

Enne Ornique'i alustamist või taasalustamist tuleb naiselt võtta täielik meditsiiniline anamnees (sh perekonna anamnees) ja välistada rasedus. Tuleb mõõta vererõhku ja teostada füüsiline läbivaatus, lähtudes vastunäidustustest (vt lõik 4.3) ja hoiatustest (vt lõik 4.4). Oluline on juhtida naise tähelepanu venoosse ja arteriaalse tromboosiga seotud teabele, sh Ornique'i riskile võrreldes teiste KHK-dega, VTE ja ATE sümptomite, teadaolevatele riskifaktoritele ja sellele, mida teha tromboosi kahtluse korral.

Naisele tuleb rõhutada ravimi pakendi infolehe tähelepaneliku lugemise vajadust ja seal antud soovitude järgimist. Läbivaatuste sagedus ja olemus peavad põhinema kehtival ravijuhenditel ning neid tuleb kohandada igale naisele eraldi.

Naistele tuleb selgitada, et hormonaalsed rasestumisvastased vahendid ei kaitse HIV-nakkuse (AIDS) ega teiste sugulisel teel levivate haiguste eest.

#### EFEKTIIVSUSE VÄHENEMINE

Ornique'i efektiivsus võib väheneda raviskeemist kõrvalekaldumisel (vt lõik 4.2) või kui samaaegselt kasutatakse teisi ravimeid, mis vähendavad etünnüülöstradioli ja/või etonogestreeli sisaldust plasmas (vt lõik 4.5).

#### TSÜKLIT REGULEERIVA TOIME VÄHENEMINE

Ornique'i kasutamise ajal võib tekkida ebaregulaarne vereeritus (määrimine või vaheveritsus). Kui ebaregulaarsed veritsused tekivad pärast eelnevalt regulaarseid tsükleid, kusjuures Ornique'i on kasutatud vastavalt soovitatud režiimile, tuleb arvestada mittehormonaalsete põhjuste võimalusega, ning raseduse või pahaloomuliste protsesside välistamiseks on näidustatud vastavad diagnostilised meetmed. Nende hulka võib kuuluda abrasioon.

Mõnel naisel ei teki rõngavaba intervalli ajal menstruatsioonitaolist vereeritust. Kui Ornique'i on kasutatud vastavalt lõigus 4.2 esitatud juhendile, on rasedus ebatõenäoline. Siiski, kui Ornique'i ei ole enne esimest ärajäänud vaheveritsust kasutatud nende juhendite kohaselt või kui vahele on jäänud kaks vaheveritsust, tuleb enne Ornique'i kasutamise jätkamist välistada rasedus.

#### ETÜNNÜÜLÖSTRADIOOLI JA ETONOGESTREELI MÕJU MEESTELE

Peenise kaudu imendunud etünnüülöstradioli ja etonogestreeli hulka ja võimalikku farmakoloogilist toimet meessoost seksuaalpartneril ei ole uuritud.

#### PURUNENUD RÕNGAD

On teatatud Ornique'i purunemisest kasutamise ajal (vt lõik 4.5). Teatatud on rõnga purunemisega seotud tupe vigastusest. Naisel soovitatakse purunenud rõngas eemaldada, paigaldada uus rõngas nii kiiresti kui

võimalik ning kasutada lisaks barjäärimeetodit (nt meeste kondoom) järgmise 7 päeva jooksul. Tuleb arvestada rasestumise võimalusega ning naine peaks ühendust võtma oma arstiga.

## VÄLJUMINE

On teatatud juhtumitest, kus Ornique on välja tulnud, nt kui rõngas pole korralikult paigaldatud, tampooni eemaldamisel, seksuaalvahekorra ajal või raske või kroonilise kõhukinnisuse korral. Ornique'i pikemaajalise tupest väljasoleku tagajärjeks võib olla kontratseptsiooni ebaõnnestumine ja/või vaheveritsus. Seega tuleb Ornique'i efektiivsuse tagamiseks soovitada naisel regulaarselt kontrollida rõnga paigalolekut (näiteks enne ja pärast vahekorda).

Kui Ornique on juhuslikult väljunud ja olnud tupest väljas **vähem kui 3 tundi**, siis kontratseptiivne toime ei vähene. Naine peab rõngast loputama külma või leige (mitte kuuma) veega ning paigaldama rõnga tagasi nii kiiresti kui võimalik, kuid hiljemalt 3 tunni jooksul.

Kui Ornique on olnud tupest väljas, või esineb kahtlus, et on olnud tupest väljas, **rohkem kui 3 tundi**, võib rasestumisvastane toime olla vähenenud. Sellisel juhul peab järgima antud soovitusi lõigus 4.2 „Mida teha, kui rõngas on olnud ajutiselt tupest väljas“.

## 4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

### KOOSTOIMED TEISTE RAVIMITEGA

Märkus: Võimalike koostoimete väljaselgitamiseks tuleb lugeda samaaegselt määratavate ravimite ravimi omaduste kokkuvõtteid.

#### Teiste ravimpreparaatide mõju Ornique'i toimele

Võimalikud on koostoimed mikrosomaalsete ensüümide aktiivsust indutseerivate ravimite või taimsete ravimpreparaatidega, mis võivad põhjustada suguhormoonide kliirensi kiirenemist. Selle tagajärjeks võivad olla vaheveritsus ja/või rasestumisvastase toime kadumine.

#### Soovitused kasutamisel

Ensüümide aktiivsuse indutseerimist võib täheldada juba mõnepäevase ravi järel. Ensüümide aktiivsuse indutseerimine jõuab maksimaalse tasemeni üldiselt mõne nädala jooksul. Pärast ravi lõpetamist võib ensüümide aktiivsust indutseeriv toime püsida veel ligikaudu 4 nädalat.

#### Lühiajaline ravi

Naised, kes saavad ravi ensüümide aktiivsust indutseerivate ravimite või taimsete ravimpreparaatidega, peavad ajutiselt lisaks Ornique'ile kasutama ka rasestumisvastast barjäärimeetodit või muud rasestumisvastast meetodit. Märkus: Ornique'i ei tohi kasutada koos pessaariga, emakakaela kattega ega naiste kondoomiga. Barjäärimeetodit peab kasutama kogu kaasneva ravi ajal ja 28 päeva pärast selle lõpetamist. Kui kaasneva ravimi kasutamine kestab kauem kui 3-nädalane vaginaalse rõnga tsükkel, tuleb järgmine rõngas paigaldada kohe, ilma tavalise rõngavaba intervallita.

#### Pikaajaline ravi

Naistel, kes saavad pikaajalist ravi maksa ensüümide aktiivsust indutseerivate toimeainetega, on soovitatav kasutada muud usaldusväärset, mittehormonaalset rasestumisvastast meetodit.

Kirjanduse andmetel on teatatud järgmistest koostoimetest.

*Toimeained, mis suurendavad kombineeritud hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite kliirensit*  
Koostoimeid võib esineda mikrosomaalseid ensüüme (eeskätt tsütokroom P450 ensüüme (CYP)) indutseerivate ravimite või taimsete ravimpreparaatidega, mille tagajärjeks võib olla suguhormoonide kliirensi suurenemine koos plasmakontsentratsioonide vähenemisega ja kombineeritud hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite, k.a Ornique'i efektiivsuse vähenemisega. Sellisteks ravimiteks on fenütoiin,

fenobarbitaal, primidoon, bosentaan, karbamasepiin, rifampitsiin ning võib-olla ka okskarbasepiin, topiramaat, felbamaat, griseofulviin, mõned HIV proteaasi inhibiitorid (nt ritonaviir) ja mittenukleosiidsed pöördtranskriptaasi inhibiitorid (nt efavirens) ning taimset ravimit lihtnaistepuna sisaldavad preparaadid.

*Toimeained, millel on erinevad mõjud kombineeritud hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite kliirensile*

Samaaegsel manustamisel koos hormonaalsete rasestumisvastaste vahenditega võivad mitmed HIV proteaasi inhibiitorite (nt nelfinaviir) ja mittenukleosiidsete pöördtranskriptaasi inhibiitorite (nt nevirapiin) kombinatsioonid ja/või kombinatsioonid C-hepatiidi viiruse (HCV) vastaste ravimitega (nt botsepreviir, telapreviir) suurendada või vähendada progestageenide, sh etonogestreeli või östrogeeni sisaldust plasmas. Nende muutuste kombineeritud mõju võib mõnel juhul osutada kliiniliselt oluliseks.

*Toimeained, mis vähendavad kombineeritud hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite kliirensit*  
Ensiüümi inhibiitoritega tekkivate võimalike koostoimete kliiniline tähtsus on teadmata.

Tugevate (nt ketokonasool, itrakonasool, klaritromütsiin) või mõõdukate (nt flukonasool, diltiaseem, erütromütsiin) CYP3A4 inhibiitorite samaaegne manustamine võib suurendada östrogeenide või gestageenide, sh etonogestreeli sisaldust seerumis.

Teatatud on rõnga purunemisest, kui seda kasutati samaaegselt intravaginaalsete ravimpreparaatidega, sh seenevastased, antibiootikum- ja lubrikantpreparaadid (vt lõik 4.4 „Purunenud rõngad“). Farmakokineetilistele andmetele tuginedes ei ole tõenäoline, et vaginaalselt manustatavad seenevastased ravimid ja spermiitsiidid võiksid kahjustada Ornique'i kontratseptiivset efektiivsust ja ohutust.

Hormonaalsed kontratseptiivid võivad häirida teiste ravimite metabolismi. Vastavalt sellele võivad plasma- ja koekontsentratsioonid kas suurened (nt tsüklosporiin) või väheneda (nt lamotrigiin).

*Farmakodünaamilised koostoimed*

Samaaegne kasutamine ombitasviiri/paritapreviiri/ritonaviiri ja dasabuviiri (koos ribaviriiniga või ilma) või glekapreviiri/pibrentasviiri sisaldavate ravimitega võib suurendada riski ALAT aktiivsuse tõusuks (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Enne ravi alustamist nimetatud ravimite kombinatsiooniga tuleb Ornique kasutataval naisel minna üle mõnele muule kontratseptiooni meetodile (nt ainult progestageeni sisaldav või mittehormonaalne kontratseptioon). Ornique kasutamist võib uuesti alustada alles 2 nädalat pärast ravi lõpetamist nimetatud ravimite kombinatsiooniga.

## LABORATOORSED ANALÜÜSID

Kontratseptiivsete steroidide kasutamine võib mõjutada teatavate laboratoorsete testide tulemusi, sh maksa-, kilpnäärme-, neerupealise- ja neerufunktsiooni biokeemilisi parameetreid, transportvalkude taset plasmas (nt kortikosteroidide siduv globuliin ja suguhormoone siduv globuliin), lipiidide/lipoproteiinide fraktsioone, süsivesikute metabolismi parameetreid ning verehüübivuse ja fibrinolüüsi parameetreid. Muutused jäävad tavaliselt laboratoorse normi piiresse.

## KOOSTOIME TAMPOONIDEGA

Farmakokineetilised andmed näitavad, et tampoonide kasutamine ei mõjuta Ornique'ist vabanevate hormoonide süsteemset imendumist. Harvadel juhtudel võib Ornique tampooni eemaldamisel välja tulla (vt nõuannet „Mida teha, kui rõngas on olnud ajutiselt tupest väljas“).

## 4.6. Fertiilsus, rasedus ja imetamine

### Rasedus

Ornique'i kasutamine ei ole näidustatud raseduse ajal. Kui naine rasestub Ornique'i kasutamise ajal, tuleb vaginaalne rõngas eemaldada. Ulatuslikes epidemioloogilistes uuringutes ei ole ilmnunud sünnidefektide

ohu suurenemist lastel, kelle emad on enne rasedust kasutanud KSK-sid, ega teratogeenset toimet, kui KSK-sid on kogemata kasutatud raseduse varajases faasis.

Vähese arvu naistega läbiviidud kliiniline uuring näitas, et vaatamata intravaginaalsele manustamisele, on Ornique'i kasutamisel kontratseptiivsete steroidide emakasisene kontsentratsioon sarnane tasemele, mida on täheldatud KSK-de kasutajatel (vt lõik 5.2). Kliinilist kogemust seoses rasedumisega etonogestreeli/etüüülöstradioli sisaldavate rõngaste kasutamise ajal ei ole registreeritud.

Sünnitusjärgsel perioodil tuleb arvesse võtta suurenenud VTE riski, kui taas alustatakse Ornique'i kasutamist (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

#### Imetamine

Östrogeenid võivad mõjutada piimaeritust, kuna võivad vähendada rinnapiima kogust ning muuta selle koostist. Seega, üldjuhul ei tohi Ornique'i kasutamist soovitada enne, kui laps on täielikult rinnapiimast võõrutatud. Väikesed kogused kontratseptiivseid hormone ja/või nende metaboliite võivad erituda rinnapiima, kuid puuduvad tõendid, et see võiks imiku tervist kahjustada.

#### Fertiilsus

Ornique on näidustatud raseduse vältimiseks. Kui naine soovib lõpetada Ornique'i kasutamise, sest soovib raseduda, on soovitatav oodata, kuni tal on olnud üks loomulik menstruatsioon enne püüdu raseduda, sest see aitab tal välja arvutada lapse eeldatavat sünniaega.

### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Ornique ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet, põhinedes farmakodünaamilisele profiilile.

### **4.8 Kõrvaltoimed**

Kliinilistes uuringutes olid kõige sagedamini registreeritud etonogestreeli/etüüülöstradioli kõrvaltoimeteks peavalu, vaginaalsed infektsioonid ja vaginaalne voolus, millest igapäev registreeriti 5...6%-l naistest.

#### *Valitud kõrvaltoimete kirjeldus*

KHK-sid kasutavatel naistel on täheldatud suuremat riski arteriaalsete ja venoossete trombootiliste ja trombembooliliste seisundite, sh müokardiinfarkti, insuldi, mööduva isheemilise ataki, venoosse tromboosi ja kopsuemboolia tekkeks. Neid seisundeid on põhjalikumalt kirjeldatud lõigus 4.4. KHK-sid kasutavatel naistel on raporteeritud ka teisi kõrvaltoimeid, mida on põhjalikumalt kirjeldatud lõigus 4.4.

Kliiniliste uuringute, vaatlusuuringute või turuletulekujärgse kasutamise käigus esinenud etonogestreeli/etüüülöstradioli sisaldavate rõngaste kõrvaltoimed on loetletud alltoodud tabelis. Loetletud on kõige sobivamad MedDRA terminid vastavate kõrvaltoimete kirjeldamiseks.

Kõik kõrvaltoimed on loetletud organsüsteemi klassi ja esinemissageduse järgi: sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ), aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ), harv ( $\geq 1/10\ 000$  kuni  $< 1/1000$ ) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

<b>Organsüsteemi klass</b>	<b>Sage</b>	<b>Aeg-ajalt</b>	<b>Harv</b>	<b>Teadmata<sup>1</sup></b>
Infektsioonid ja infestatsioonid	Vaginaalne infektsioon	Tservitsiit, tsüstiit, kuseteede infektsioon		
Immuunsüsteemi häired				Ülitundlikkus-reaktsioonid, sh angioödeem ja anafülaksia Päriliku ja omandatud angioödeemi sümptomite ägenemine
Ainevahetus- ja toitumishäired		Söögiisu tõus		
Psühhiaatrilised häired	Depressioon, libiido langus	Afektilabiilsus, meeleolu muutus, meeleolu kõikumine		
Närvisüsteemi häired	Peavalu, migreen	Pearinglus, hüpoesteesia		
Silma kahjustused		Nägemishäired		
Vaskulaarsed häired		Kuumahood	Venoosne trombemboolia Arteriaalne trombemboolia	
Seedetrakti häired	Kõhuvalu, iiveldus	Kõhupuhitus diarröa, oksendamine, kõhukinnisus		
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Akne	Alopeetsia, ekseem, kihelus, lööve, urtikaaria		Kloasm
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused		Seljavalu, lihaskrambid, jäsemevalu		
Neerude ja kuseteede häired		Düsuuria, kusepakitsus, pollakisuuria		
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Rindade tundlikkus, naistel sügelus genitaalpiirkonnas, düsmenorröa, valu vaagnapiirkonnas, tupeeritis	Amenorröa, ebamugavustunne rindades, rindade suurenemine, tükk rinnanäärmes, emakakaela polüüp, veritsus seoses suguhühtega, düspareuunia, emakakaela väljapööre, rinnanäärme fibrotsüstoos, menorraagia, metrorraagia, ebamugavustunne vaagna	Galaktorröa	Peenise häired



		piirkonnas, premenstruaalsündroom, emakaspasm, põletustunne tupest, lõhn tupest, tupevalu, vulvovaginaalne ebamugavustunne, vulvovaginaalne kuivus		
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		Väsimus, ärrituvus, halb enesetunne, turse, võõrkehatus		Kudede kasvamine ümber vaginaalrõnga
Uuringud	Kehakaalu suurenemine	Vererõhu tõus		
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused	Ebamugavustunne vaginaalrõnga tõttu, vaginaalrõnga väljalangemine	Vaginaalrõnga tüsistus		Rõnga purunemisega seotud tupe vigastus

<sup>1)</sup> Spontaansel teatamisel põhinev kõrvaltoimete nimekiri.

Seoses KHK kasutamisega on teatatud hormoonsõltuvatest kasvajatest (näiteks maksakasvajad, rinnavähk). Lisateavet vt lõik 4.4.

Väga harvadel juhtudel on teatatud Ornique'i purunemisest kasutamise ajal (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

#### *Koostoimed*

Hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite koostoimed teiste ravimitega (ensüümide aktiivsuse indutseerijad) võivad põhjustada vaheveritsust ja/või rasestumisvastase kaitse kadumist (vt lõik 4.5).

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada [www.ravimiamet.ee](http://www.ravimiamet.ee) kaudu.

## **4.9 Üleannustamine**

Hormonaalsete kontratseptiivide üleannustamise korral tekkivate tõsiste kahjulike toimete kohta teated puuduvad. Võimalikeks sümptomiteks sellisel juhul on iiveldus, oksendamine ja noortel tütarlastel kerge vaginaalne veritsus. Antidoodid puuduvad ning järgnev ravi peab olema sümptomaatiline.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline rühm: teised günekoloogias kasutatavad ained, vaginaalsed kontratseptiivid, vaginaalravivahend progestageeni ja östrogeeniga, ATC-kood: G02BB01

#### Toimemehhanism

Ornique sisaldab etonogestreeli ja etüüülöstradioli. Etonogestreel on 19-nortestosteronist saadud gestageen, mis seondub kõrge afiinsusega sihtorganite progesteroonireseptoritega. Etüüülöstradiol on östrogeen, mida kasutatakse laialdaselt kontratseptiivsetes preparaatides. Etonogestreeli/etüüülöstradioli kontratseptiivne toime põhineb erinevatel mehhanismidel, millest tähtsaim on ovulatsiooni pärssimine.

### Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Kliinilised uuringud viidi ülemaailmselt (Ameerika Ühendriigid, Euroopa Liit ja Brasiilia) läbi 18...40-aastaste naistega. Ilmnenu kontratseptiivide efektiivsus on ligikaudu võrdväärne suukaudsete kombineeritud kontratseptiividega. Järgnevas tabelis on toodud etonogestreeli/etüüülöstradioli kliinilistes uuringutes leitud Pearli indeks (raseduste arv 100 kasutanud naise kohta aastas).

<b>Analüüsimetod</b>	<b>Pearli indeks</b>	<b>Usaldusintervall (CI) 95%</b>	<b>Tsüklite arv</b>
<b>ITT (kasutajad + meetodi ebaõnnestumised)</b>	0,96	0,64...1,39	37 977
<b>PP (meetodi ebaõnnestumised)</b>	0,64	0,35...1,07	28 723

Suurema annusega KSK-de (0,05 mg etüüülöstradioli) kasutamisega väheneb endomeetriumi- ja munasarjavähi risk. Seni on veel selgusetu, kas see kehtib ka väiksema annusega kontratseptiivide korral (nt etonogestreeli/etüüülöstradioli sisaldav ravivahend).

### **VERITSUSTE MUDEL**

Ulatuslik võrdlev uuring, milles kasutati suukaudset kontratseptiivi 150/30 mikrogrammi levonorgestreel/etüüülöstradioli (n = 512 vs. n = 518) ja kus hinnati vaginaalveritsuste parameetreid 13 tsükli jooksul, näitas seoses etonogestreeli/etüüülöstradioli sisaldava ravivahendiga madalat vaheveritsuste või määrimiste esinemissagedust (2,0...6,4%). Lisaks esines vaginaalveritsus enamusel uuritavatel (58,8...72,8%) üksnes rõngavabal perioodil.

### **TOIME LUU MINERAALSELE TIHEDUSELE**

Etonogestreeli/etüüülöstradioli sisaldava ravivahendi toimet (n = 76) luu mineraalsele tihedusele uuriti võrdluses mittehormonaalsete emakasiseste vahenditega (n = 31) naistel 2-aastase perioodi vältel. Kahjulikku toimet luumassile ei täheldatud.

### Lapsed

Etonogestreeli/etüüülöstradioli sisaldava ravivahendi ohutust ja efektiivsust alla 18-aastastel noorukitel ei ole uuritud.

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

### **Etonogestreel**

#### Imendumine

Etonogestreeli/etüüülöstradioli sisaldavast ravivahendist vabanev etonogestreel imendub kiiresti läbi tupe limaskestast. Etonogestreeli maksimaalne kontsentratsioon seerumis, mis on ligikaudu 1700 pg/ml, saabub ligikaudu 1 nädal pärast paigaldamist. Seerumi kontsentratsiooni osas esineb väikeseid kõikumisi ning kontsentratsioon väheneb aeglaselt, olles ligikaudu 1600 pg/ml pärast kasutamise 1. nädalat, 1500 pg/ml pärast kasutamise 2. nädalat ja 1400 pg/ml pärast kasutamise 3. nädalat. Absoluutne biosaadavus on ligikaudu 100%, mis on kõrgem, kui pärast suukaudset manustamist. Vähesel arvul naistel, kes kasutasid etonogestreeli/etüüülöstradioli sisaldavat ravivahendit või suukaudset kontratseptiivi, mis sisaldas 0,150 mg desogestreeli ja 0,020 mg etüüülöstradioli, mõõdeti tservikaalset ja intrauteriinset etonogestreeli taset. Tuvastatud tasemed olid võrreldav.

#### Jaotumine

Etonogestreel seondub seerumi albumiiniga ja suguhormoone siduva globuliiniga (*sex hormone binding globulin*, SHBG). Etonogestreeli jaotusruumala on 2,3 l/kg.

### Biotransformatsioon

Etonogestreel metaboliseerub steroidide teadaolevaid metaboliitideid. Seerumi kliirens on ligikaudu 3,5 l/h. Samaaegselt manustatud etüüülöstradioliga ei ole tuvastatud mingit otsesest koostoimet.

### Eritumine

Etonogestreeli tase seerumis väheneb kahefaasiliselt. Eliminatsiooni lõppfaasi poolväärtusaeg on ligikaudu 29 tundi. Etonogestreel ja tema metaboliidid erituvad uriini ja sapiga suhtes 1,7 : 1.

Metaboliitide eritumise poolväärtusaeg on ligikaudu 6 päeva.

### **Etüüülöstradiool**

#### Imendumine

Etonogestreeli/etüüülöstradioli sisaldavast ravivahendist vabanev etüüülöstradiool imendub kiiresti läbi tupe limaskestast. Maksimaalne kontsentratsioon seerumis, ligikaudu 35 pg/ml, saabub 3 päeva pärast rõnga paigaldamist ning langeb tasemele 19 pg/ml pärast kasutamise 1. nädalat, 18 pg/ml pärast kasutamise 2. nädalat ja 18 pg/ml pärast kasutamise 3. nädalat. Igakuine süsteemne etüüülöstradioli kontsentratsioonikõvera alune pindala ( $AUC_{0-\infty}$ ) etonogestreeli/etüüülöstradioli sisaldava ravivahendi puhul on 10,9 ng.h/ml.

Absoluutne biosaadavus on ligikaudu 56%, mis on võrreldav etüüülöstradioli suukaudse manustamisega. Vähesel arvul naistel, kes kasutasid etonogestreeli/etüüülöstradioli sisaldavat ravivahendit või suukaudset kontratseptiivi, mis sisaldas 0,150 mg desogestreeli ja 0,020 mg etüüülöstradioli, mõõdeti tservikaalset ja intrauteriinset etüüülöstradioli taset. Tuvastatud tasemed olid võrreldav.

#### Jaotumine

Etüüülöstradiool seondub suures ulatuses, kuid mittespetsiifiliselt seerumi albumiiniga. Jaotusruumala on ligikaudu 15 l/kg.

### Biotransformatsioon

Etüüülöstradiool metaboliseerub peamiselt aromaatses hüdrosüleerumise teel, kuid moodustub hulk erinevaid hüdrosüleeritud ja metüleeritud metaboliite. Need esinevad vabade metaboliitidena ning sulfaat- ja glükuroniidkonjugaatidena. Kliirens on ligikaudu 35 l/h.

### Eritumine

Etüüülöstradioli tase seerumis väheneb kahefaasiliselt. Eliminatsiooni lõppfaasi poolväärtusajaks on suured individuaalsed erinevused. Keskmine poolväärtusaeg on ligikaudu 34 tundi. Etüüülöstradioli muutumatul kujul ei eritu; etüüülöstradioli metaboliidid erituvad uriini ja sapiga vahekorras 1,3 : 1. Metaboliitide eritumise poolväärtusaeg on ligikaudu 1,5 päeva.

### Patsientide erirühmad

#### *Lapsed*

Etonogestreeli/etüüülöstradioli sisaldava ravivahendi farmakokineetikat tervetel alla 18-aastastel naissoost noorukitel, kellel on olnud esimene menstruatsioon, ei ole uuritud.

#### *Neerukahjustuse mõju*

Uuringuid ei tehtud hindamaks neeruhaiguse mõju etonogestreeli/etüüülöstradioli sisaldava ravivahendi farmakokineetikale.

#### *Maksakahjustuse mõju*

Uuringuid ei tehtud hindamaks maksahaiguse mõju etonogestreeli/etüüülöstradioli sisaldava ravivahendi farmakokineetikale, kuid steroidsete hormoonide metabolism võib kahjustunud maksafunktsiooniga naistel olla puudulik.

### *Etnilised rühmad*

Spetsiaalsete uuringuid ei tehtud hindamaks farmakokineetikat etnilistel rühmadel.

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse, kartsinogeensuse ja reproduktsioonitoksilisuse tavauuringutel põhinevad prekliinilised andmed etinüülöstradioli ja etonogestreeli kohta ei näita mingit erilist kahju inimesele peale seni teadaolevate ohtude.

#### Keskkonnamis riski hindamine

Keskkonnamis riski hindamise uuringud on tõestanud, et 17alfa-etinüülöstradiool ja etonogestreel võivad olla ohtlikud pinnavee organismidele (vt lõik 6.6).

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Etüleenvinüülatsetaadi kopolümeer (28% vinüülatsetaati)  
Polüuretaan

### **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

2 aastat.

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi. Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Kotike sisaldab ühte Ornique'i rõngast. Kotike on valmistatud PET/alumiinium/LDPE-st. See kotike kaitseb niiskuse ja valguse eest. Kotike koos pakendi infolehe ja kleebistega naise kalendri jaoks (aitavad naisel meeles pidada rõnga paigaldamise ja eemaldamise aega) on pakendatud trükisega pappkarpi. Iga karp sisaldab 1, 3 või 6 vaginaalset rõngast.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Vt lõik 4.2.

Ornique'i tuleb paigaldada mitte hiljem kui üks kuu enne kõlblikkusaaja lõppu, mis on trükitud karbile pärast "EXP:". Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat võib olla keskkonnaohtlik (vt lõik 5.3). Pärast eemaldamist tuleb Ornique panna kotikesse ning kotike korralikult sulgeda. Suletud kotike tuleb visata ära koos tavapäraste olmejäätmetega või tuleb see tagastada apteeki, kus see hävitatakse vastavalt kohalikele nõuetele.

Kasutamata (või aegunud) Ornique tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele. Ornique`i ei tohi lasta tualetipotist alla ega visata kanalisatsiooni.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

UAB Exeltis Baltics  
Islandijos pl. 209A  
Kaunas, LT-49163  
Leedu

## **8. MÜÜGILOA NUMBER**

946317

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 03.07.2017  
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 05.01.2022

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Jaanuar 2022