

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ornibel 0,120 mg/0,015 mg per 24 timmar, vaginalinlägg

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Ornibel innehåller 11,0 mg etonogestrel och 3,474 mg etinylestradiol. Ringen frisätter etonogestrel och etinylestradiol med en frisättning på 0,120 mg respektive 0,015 mg per 24 timmar under en period av 3 veckor.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Vaginalinlägg.

Ornibel är en flexibel, genomskinlig, färglös till nästan färglös ring, med en yttre diameter på 54 mm och en tvärsnittsdiameter på 4 mm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Antikonception.

Ornibel är avsedd för kvinnor i fertil ålder. Säkerhet och effekt har påvisats hos kvinnor mellan 18 och 40 år.

Vid beslut att förskriva Ornibel ska den enskilda kvinnans riskfaktorer beaktas, framför allt de för venös tromboembolism (VTE), samt risken för VTE med Ornibel jämfört med andra kombinerade hormonella preventivmedel (se avsnitt 4.3 och 4.4).

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

För att uppnå preventiv effekt måste Ornibel användas enligt anvisningarna (se ”Hur man använder Ornibel” och ”Hur man börjar med Ornibel”).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Ornibel hos ungdomar under 18 år har inte studerats.

Administreringsätt

HUR MAN ANVÄNDER ORNIBEL

Kvinnan kan själv föra in Ornibel i slidan. Läkaren/barnmorskan ska informera kvinnan om hur hon ska sätta in och ta ut Ornibel. För insättningen ska kvinnan välja den ställning som är mest bekväm för henne, t.ex. stå med ett ben upphöjt, sitta på huk eller ligga ner. Ornibel ska pressas ihop och föras in i slidan tills det känns bekvämt. Den exakta positionen i slidan är inte avgörande för effekten (se bild 1–4).

När Ornibel har satts in (se "Hur man börjar med Ornibel") ska den sitta på plats i 3 veckor. Rekommendera kvinnan att regelbundet kontrollera att Ornibel är på plats (till exempel före och efter samlag). Om Ornibel av misstag tas ut ska kvinnan följa instruktionerna som ges i avsnitt 4.2 "Tillfällig uttagning" (för ytterligare information se även avsnitt 4.4 "Utstötning"). Ornibel ska tas ut 3 veckor senare på samma veckodag som ringen sattes in. Efter den ringfria perioden på en vecka ska en ny ring sättas in (när Ornibel t.ex. har satts in på en onsdag cirka klockan 22 ska ringen tas ut på onsdag 3 veckor senare cirka klockan 22). Nästkommande onsdag ska en ny ring sättas in). Ornibel kan tas ut genom att kroka fast pekfingeret i nederkanten eller genom att fatta tag i kanten med pek- och långfingeret och dra ut den (se bild 5). Den använda ringen ska läggas tillbaka i dospåsen (utom räckhåll för barn och husdjur) och kastas enligt anvisning i avsnitt 6.6. Bortfallsblödningen startar vanligtvis 2–3 dagar efter uttagningen av Ornibel och behöver inte ha slutat innan nästa ring sätts in.



Bild 1: Ta ut Ornibel ur dospåsen



Bild 2: Pressa ihop ringen

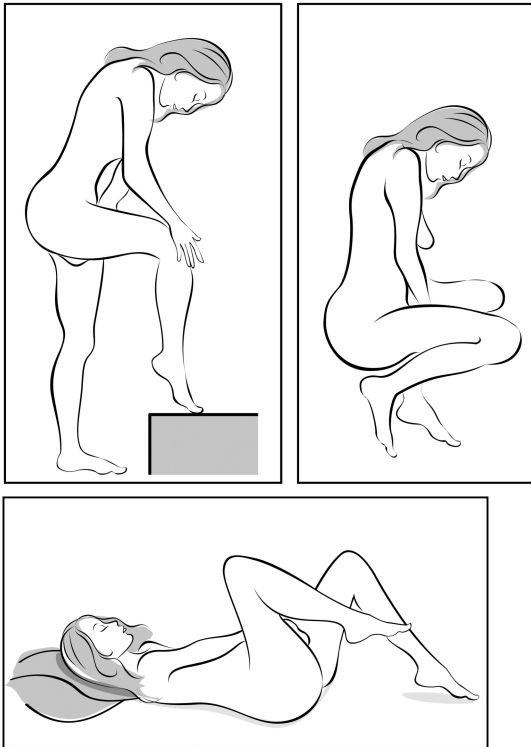


Bild 3: Välj en bekväm ställning

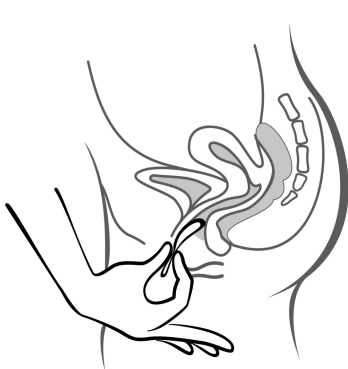


Bild 4A



Bild 4B

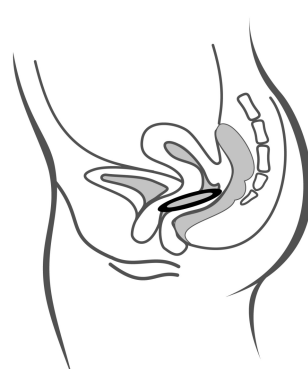


Bild 4C

Sätt in ringen i slidan med en hand (bild 4A), vid behov kan man sära på blygdläpparna med den andra . Tryck upp ringen i slidan tills det känns bekvämt (bild 4B). Låt ringen sitta på plats i 3 veckor (bild 4C).

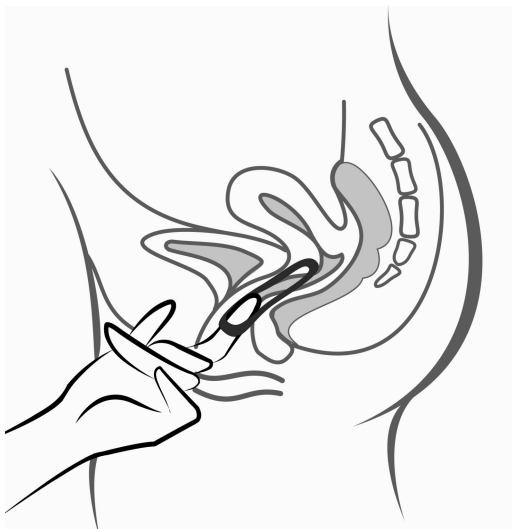


Bild 5: Ornibel kan tas ut genom att kroka fast pekfingret i nederkanten eller genom att fatta tag i kanten på ringen med pek- och långfingret och dra ut den.

HUR MAN BÖRJAR MED ORNIBEL

Ingen hormonell metod har använts under föregående cykel:

Ornibel bör sättas in den första dagen i kvinnans naturliga menscykel (alltså på kvinnans första blödningsdag). Det går även att börja dag 2–5, men då rekommenderas under den första cykeln ett kompletterande skydd med en barriärmetod de första 7 dagarna som Ornibel används.

Byte från ett kombinerat hormonellt preventivmedel:

Kvinnan som byter från ett kombinerat hormonellt preventivmedel ska sätta in Ornibel senast dagen efter den tablettfria, alternativt plåsterfria perioden eller dagen efter den sista placebotabletten. Om kvinnan har använt sin tidigare metod utan avbrott och korrekt och om hon är säker på att hon inte är gravid, kan hon byta från sitt tidigare kombinerade hormonella preventivmedel vilken dag som helst i cykeln.

Den hormonfria perioden för den tidigare använda metoden får aldrig vara längre än den rekommenderade tiden.

Byte från en gestagenmetod (minipiller, implantat eller injektion) eller från en gestagenfrisättande spiral:

Kvinnan kan byta från minipiller vilken dag som helst (från ett implantat eller en gestagenfrisättande spiral samma dag som det tas ut, från ett injektionspreparat samma dag som nästa injektion skulle ha getts), men i alla dessa fall bör en kompletterande barriärmetod användas under de 7 första dagarna med Ornibel.

Efter abort i första trimestern:

Kvinnan kan börja omedelbart. Om hon gör det behövs inget kompletterande skydd. Om man av någon anledning inte kan börja direkt ska man följa instruktionerna för "Ingen hormonell metod har använts under föregående cykel". Under tiden ska hon uppmanas att använda alternativt skydd.

Efter förlossning eller abort i andra trimestern:

För ammande kvinnor, se avsnitt 4.6.

Kvinnan ska rekommenderas att börja under den fjärde veckan efter förlossning eller abort i andra trimestern. Om man startar senare än fjärde veckan ska kvinnan rekommenderas att använda kompletterande barriärmetod de första 7 dagarna med Ornibel. Om kvinnan däremot redan har haft samlag måste graviditet uteslutas innan hon startar med Ornibel, eller invänta den första menstruationsperioden.

AVSTEG FRÅN REKOMMENDATIONERNA

Den preventiva säkerheten och blödningskontrollen kan påverkas om kvinnan inte följer den rekommenderade regimen. Om avsteg har gjorts ska följande råd ges för att minska risken för utebliven antikonception:

- **Den ringfria perioden har varat mer än 7 dagar**

Kvinnan ska sätta in en ny ring så snart hon kommer ihåg det. En barriärmetod, t.ex. kondom, ska användas som tillägg under de närmaste 7 dagarna. Om kvinnan har haft samlag under den ringfria perioden ska risken för graviditet övervägas. Ju längre den ringfria perioden är, desto större är risken för graviditet.

- **Tillfällig uttagning**

Ornibel ska sitta på plats i slidan kontinuerligt under en 3-veckorsperiod. Om ringen av misstag tas ut kan den sköljas ren med kallt eller ljummet vatten (inte varmt) och omedelbart sättas in igen. Om Ornibel varit uttagen från slidan **mindre än 3 timmar** påverkas inte den preventiva säkerheten. Kvinnan ska sätta in ringen så snart som möjligt, men senast 3 timmar efter uttagningen. Om Ornibel varit uttagen eller misstänks ha varit uttagen från slidan **mer än 3 timmar under 1:a eller 2:a veckans användning** kan den preventiva säkerheten ha minskat. Kvinnan ska sätta in ringen så snart hon kommer ihåg det. En barriärmetod, t.ex. kondom, ska användas till dess att den återinsatta Ornibel använts 7 dagar i följd. Ju längre tid Ornibel har varit uttagen från vaginan och ju närmare denna tid är den ringfria perioden, desto större är risken för graviditet.

Om Ornibel varit uttagen eller misstänks ha varit uttagen från slidan **mer än 3 timmar under den 3:e veckans** användning kan den preventiva effekten ha minskat. Kvinnan ska kassera ringen och därefter välja ett av följande alternativ:

1. Sätt in en ny ring direkt
Observera: genom att en ny ring sätts in påbörjas en ny 3-veckorsperiod. Det är möjligt att kvinnan inte får någon bortfallsblödning från den tidigare cykeln. Det kan däremot förekomma genombrottsblödning eller spotting.
2. Invänta bortfallsblödning och sätt sedan in en ny ring senast 7 dagar (7 x 24 timmar) efter det att föregående ring tagits ut eller stötts ut.
Observera: detta alternativ ska endast väljas om ringen använts kontinuerligt under de föregående 7 dagarna.

Om det är okänt hur lång tid Ornibel har varit uttagen från slidan ska risken för graviditet övervägas. Ett graviditetstest ska utföras innan en ny ring sätts in.

- **Vad man ska göra vid förlängd användning**

Även om detta inte är den rekommenderade regimen, så är den preventiva säkerheten fortfarande tillräcklig om Ornibel har använts upp till **max 4 veckor**. Kvinnan ska ha sin ringfria period och därefter sätta in en ny ring. Om Ornibel har använts **mer än 4 veckor** kan den preventiva säkerheten minskat och graviditet ska uteslutas innan en ny Ornibel sätts in.

Om kvinnan har gjort avsteg från rekommendationerna och sedan inte får någon bortfallsblödning under nästa ringfria period ska graviditet uteslutas innan en ny ring sätts in.

HUR MAN ÄNDRAR ELLER SKJUTER UPP MENSTRUATIONEN

Om i undantagsfall en bortfallsblödning behöver **skjutas upp**, kan kvinnan sätta in en ny ring utan att ha en ringfri period. Den nya ringen kan åter användas i upp till 3 veckor. Kvinnan kan få genombrottsblödning eller spotting. Regelbunden användning av Ornibel ska sedan återupptas efter den vanliga ringfria veckan.

För att **ändra** startdag för bortfallsblödningen från den dag kvinnan är van vid enligt nuvarande schema, kan kvinnan uppmanas att förkorta nästkommande ringfria period med så många dagar som hon önskar. Ju kortare perioden blir desto större är risken att hon inte får någon bortfallsblödning och att hon får genombrottsblödning eller spotting under användningen av nästa ring.

4.3 Kontraindikationer

Kombinerade hormonella preventivmedel ska inte användas vid följande tillstånd. Om något av dessa tillstånd skulle uppträda för första gången vid användning av Ornibel ska ringen tas ut omedelbart.

- Förekomst av eller risk för venös tromboembolism (VTE)
 - venös tromboembolism – pågående VTE (på antikoagulantia) eller anamnes på (t.ex. djup ventrombos [DVT] eller lungemboli [PE])
 - känd ärftlig eller förvärvad predisposition för venös tromboembolism, t.ex. APC-resistens (inklusive Faktor V-Leiden), antitrombin III-brist, protein C-brist, protein S-brist
 - större kirurgiskt ingrepp med långvarig immobilisering (se avsnitt 4.4)
 - hög risk för venös tromboembolism på grund av förekomst av multipla riskfaktorer (se avsnitt 4.4).

- Förekomst av eller risk för arteriell tromboembolism (ATE)
 - arteriell tromboembolism – pågående arteriell tromboembolism, anamnes på arteriell tromboembolism (t.ex. hjärtinfarkt) eller prodromalsymtom (t.ex. angina pectoris)
 - cerebrovasikulär sjukdom – pågående stroke, anamnes på stroke eller prodromala tillstånd (t.ex. transitorisk ischemisk attack, TIA)
 - känd ärftlig eller förvärvad predisposition för arteriell tromboembolism, t.ex. hyperhomocysteinemi och antifosfolipidantikroppar (antikardiolipinantikroppar, lupus antikoagulant)
 - migrän med fokala neurologiska symtom i anamnesen
 - hög risk för arteriell tromboembolism på grund av multipla riskfaktorer (se avsnitt 4.4) eller förekomsten av en allvarlig riskfaktor som:
 - diabetes mellitus med vasculära symtom
 - allvarlig hypertoni
 - allvarlig dyslipoproteinemi.
 - Förekomst av pankreatit eller anamnes på pankreatit, om den varit associerad med svår hypertriglyceridemi.
 - Förekomst av eller anamnes på allvarlig leversjukdom så länge levervärdena inte har normaliserats.
 - Förekomst av eller anamnes på levertumör (benign eller malign).
 - Känd eller misstänkt könshormonberoende malignitet i genitalorganen eller bröstet.
 - Odiagnostiserad vaginalblödning.
 - Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1 för Ornibel.

Ornibel är kontraindicerat vid samtidig användning av läkemedel som innehåller ombitasvir/paritaprevir/ritonavir och dasabuvir (se avsnitt 4.4 och avsnitt 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

VARNINGAR

Vid förekomst av något av de tillstånd eller någon av de riskfaktorer som anges nedan, bör lämpligheten av Ornibel diskuteras med kvinnan.

I händelse av försämring eller en första uppkomst av dessa tillstånd eller riskfaktorer bör kvinnan rådås att kontakta sin läkare/barnmorska för att ta ställning till om användningen av Ornibel bör avbrytas.

1. Cirkulatoriska rubbningar

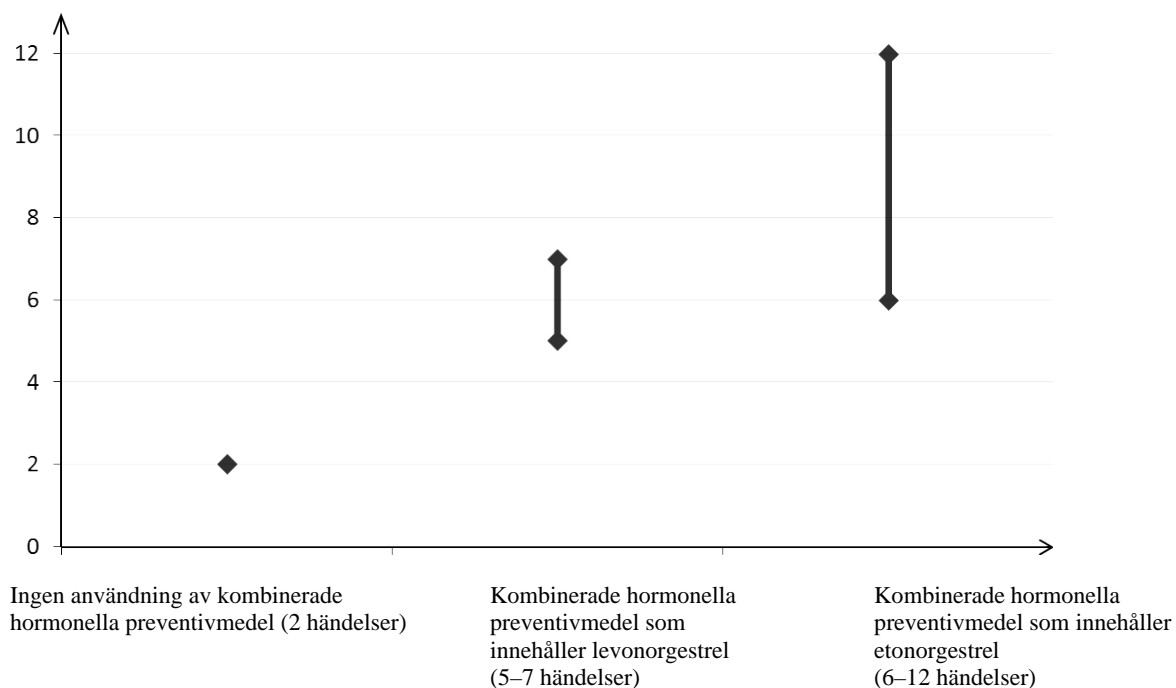
Risk för venös tromboembolism (VTE)

- Användning av ett kombinerat hormonellt preventivmedel ökar risken för venös tromboembolism (VTE) jämfört med icke-användning. **Produkter som innehåller levonorgestrel, norgestimät eller noretisteron förknippas med den lägsta risken för VTE. Andra produkter som t.ex. Ornibel kan ha en risk som är upp till dubbelt så stor. Beslutet att använda en annan produkt än den med den lägsta risken för VTE ska tas först efter en diskussion med kvinnan för att säkerställa att hon känner till risken för VTE med Ornibel, hur hennes aktuella riskfaktorer påverkar den här risken och att hennes VTE-risk är som störst under det första användningsåret. Det finns också vissa belägg för att risken är större när ett kombinerat hormonellt preventivmedel sätts in igen efter ett uppehåll på 4 veckor eller längre.**
- Hos kvinnor som inte använder ett kombinerat hormonellt preventivmedel och som inte är gravida kommer cirka 2 av 10 000 att utveckla en VTE under en period på ett år. Hos en enskild kvinna kan dock risken vara betydligt högre, beroende på hennes underliggande riskfaktorer (se nedan).
- Man uppskattar att av cirka 10 000 kvinnor som använder ett kombinerat hormonellt preventivmedel i låg dos som innehåller levonorgestrel kommer cirka 6¹ att utveckla en VTE under ett år. Motsägelsefulla resultat om risken för VTE med ring som innehåller etonogestrel / etinylestradiol jämfört med kombinerade hormonella preventivmedel som innehåller levonorgestrel har noterats (med relativa riskestimater från ingen ökning, RR = 0,96, till en nästan fördubblad ökning, RR = 1,90). Detta motsvarar mellan cirka 6 och 12 VTE-händelser under ett år hos 10 000 kvinnor som använder ring som innehåller etonogestrel / etinylestradiol.
- I båda fallen är antalet fall av VTE per år färre än det antal händelser som förväntas hos kvinnor under graviditet eller postpartumperioden.
- VTE kan vara dödligt i 1–2 % av fallen.

¹ Genomsnittintervallet är på 5–7 per 10 000 kvinnoår, baserat på en relativ risk för kombinerade hormonella preventivmedel som innehåller levonorgestrel jämfört med en icke användning på cirka 2,3 till 3,6.

Antal VTE-händelser per 10 000 kvinnor under ett år

Antal VTE-händelser



- I extremt sällsynta fall har trombos rapporterats hos användare av kombinerade hormonella preventivmedel i andra blodkärl, t.ex. i hepatiska, mesenteriska, renala eller retinala vener och artärer.

Riskfaktorer för VTE

Risken för venösa tromboemboliska komplikationer hos användare av kombinerade hormonella preventivmedel kan öka betydligt hos kvinnor med ytterligare riskfaktorer, framför allt om multipla riskfaktorer föreligger (se tabell).

Ornibel är kontraindicerat om en kvinna har multipla riskfaktorer som innebär att hon löper hög risk för venös trombos (se avsnitt 4.3). Om en kvinna har mer än en riskfaktor är det möjligt att risken är större än summan av de enskilda faktorerna – i detta fall bör hennes totala risk för VTE beaktas. Om förhållandet nytta-risk anses vara negativt ska ett kombinerat hormonellt preventivmedel inte förskrivas (se avsnitt 4.3).

Tabell: Riskfaktorer för VTE

Riskfaktor	Kommentar
Fetma (BMI över 30 kg/m ²)	Risken ökar avsevärt när BMI ökar. Detta är särskilt viktigt att beakta om det också finns andra riskfaktorer.
Långvarig immobilisering, större kirurgiskt ingrepp, alla operationer i ben eller bäcken, neurokirurgi eller omfattande trauma.	I dessa situationer är det lämpligt att göra ett uppehåll i användningen av plåstret/p-pillret/ringen (vid elektiv kirurgi minst fyra veckor i förväg) och inte återuppta användningen förrän två veckor efter fullständig remobilisering. En annan preventivmetod bör användas för att undvika oavsiktlig graviditet. Antitrombotisk behandling bör övervägas om Ornibel inte har satts ut i förväg.
Observera: tillfällig immobilisering inklusive	

flygresor längre än 4 timmar kan också vara en riskfaktor för VTE, särskilt hos kvinnor med andra riskfaktorer.	
Positiv familjeanamnes (venös tromboembolism hos syskon eller förälder, speciellt i relativt unga år, d.v.s. före 50 års ålder).	Om man misstänker hereditär predisposition ska kvinnan remitteras till specialist för rådgivning innan hon beslutar sig för att använda någon form av kombinerade hormonella preventivmedel.
Andra medicinska tillstånd som förknippas med VTE.	Cancer, systemisk lupus erythematosus, hemolytiskt uremiskt syndrom, kronisk inflammatorisk tarmsjukdom (Crohns sjukdom eller ulcerös kolit) och sicklecellsjukdom.
Stigande ålder.	Framför allt hos kvinnor över 35 år.

- Det råder inte enighet om den eventuella betydelsen av varicer eller ytlig tromboflebit för uppkomst eller progression av venös trombos.
- Den ökade risken för tromboembolism vid graviditet och framför allt 6-veckorsperioden i puerperiet måste beaktas (för information om "Graviditet och amning", se avsnitt 4.6).

Symtom på VTE (djup ventrombos och lungemboli)

Vid symtom ska kvinnan rådask att omedelbart söka läkare och informera sjukvårdspersonalen om att hon tar kombinerade hormonella preventivmedel.

Symtom på djup ventrombos (DVT) kan omfatta:

- ensidig svullnad av ben och/eller fot eller längs en ven i benet
- smärta eller ömhet i benet som bara känns vid stående eller gående
- ökad värme i det drabbade benet med röd eller missfärgad hud på benet.

Symtom på lungemboli (PE) kan omfatta:

- plötslig debut av oförklarlig andfåddhet eller snabb andning
- plötslig hosta som kan förknippas med hemoptyt
- kraftig bröstsmärta
- kraftig ostadighetskänsla eller yrsel
- snabba eller oregelbundna hjärtslag.

En del av dessa symtom (t.ex. andfåddhet och hosta) är icke-specifika och kan misstolkas som vanliga eller mindre allvarliga händelser (t.ex. luftvägsinfektioner).

Andra tecken på vaskulär ocklusion kan omfatta plötslig smärta, svullnad och lätt blå missfärgning av en extremitet.

Om ocklusion uppkommer i ögat kan symptomen variera från smärtfri dimsyn som kan utvecklas till synbortfall. Ibland kan synbortfall uppträda nästan omedelbart.

Risk för arteriell tromboembolism (ATE)

Epidemiologiska studier har visat ett samband mellan användning av kombinerade hormonella preventivmedel och en ökad risk för arteriell tromboembolism (hjärtinfarkt) eller cerebrovaskulär händelse (t.ex. transitorisk ischemisk attack, stroke). Arteriella tromboemboliska händelser kan vara dödliga.

Riskfaktorer för ATE

Risken för arteriella tromboemboliska komplikationer eller för en cerebrovaskulär händelse hos användare av kombinerade hormonella preventivmedel ökar hos kvinnor med riskfaktorer (se tabell). Ornibel är kontraindicerat om kvinnan har en allvarlig riskfaktor eller multipla riskfaktorer som innebär att hon löper hög risk för ATE (se avsnitt 4.3). Om kvinnan har mer än en riskfaktor är det möjligt att risken är större än summan av de enskilda faktorerna – i detta fall bör hennes totala risk beaktas. Om förhållandet nytta-risk bedöms vara negativt ska ett kombinerat hormonellt preventivmedel inte förskrivas (se avsnitt 4.3).

Tabell: Riskfaktorer för ATE

Risikfaktor	Kommentar
Stigande ålder	Framför allt hos kvinnor över 35 år.
Rökning	Kvinnor bör avrådas från att röka om de vill använda ett kombinerat hormonellt preventivmedel. Kvinnor över 35 år som fortsätter att röka bör starkt rekommenderas att använda en annan preventivmetod.
Hypertoni	
Fetma (BMI över 30 kg/m ²)	Risken ökar avsevärt när BMI ökar. Detta är särskilt viktigt för kvinnor med ytterligare riskfaktorer.
Positiv familjeanamnes (arteriell tromboembolism hos syskon eller förälder speciellt i relativt unga år, d.v.s. före 50 års ålder).	Om man misstänker hereditär predisposition ska kvinnan remitteras till specialist för rådgivning innan hon beslutar sig för att använda någon form av kombinerade hormonella preventivmedel.
Migrän	En ökad frekvens eller svårighetsgrad av migrän vid användning av kombinerade hormonella preventivmedel (som kan vara prodromalsymtom på en cerebrovaskulär händelse) kan vara ett skäl till att omedelbart avbryta användandet.
Andra medicinska tillstånd som förknippas med negativa vaskulära händelser	Diabetes mellitus, hyperhomocysteinemi, hjärtklaffsjukdom och förmaksflimmer, dyslipoproteinemi och systemisk lupus erythematosus (SLE).

Symtom på ATE

Vid symtom ska kvinnan rådas att omedelbart söka läkare och informera sjukvårdspersonalen om att hon tar kombinerade hormonella preventivmedel.

Symtom på en cerebrovaskulär händelse kan omfatta:

- plötslig domning eller svaghet i ansikte, armar eller ben, speciellt på ena sidan av kroppen
- plötsliga problem med att gå, yrsel, förlorad balans eller koordination
- plötslig förvirring, svårigheter att tala eller förstå
- plötsligt svårt att se med ett eller båda ögonen
- plötslig, svår eller långvarig huvudvärk utan känd orsak
- medvetlöshet eller svimning med eller utan anfall.

Övergående symtom tyder på att händelsen är en transitorisk ischemisk attack (TIA).

Symtom på en hjärtinfarkt kan omfatta:

- smärta, obehag, tryck, tyngdkänsla, tryck- eller fyllnadskänsla i bröstet, armen eller nedanför bröstbenet
 - obehag som strålar ut i ryggen, käken, halsen, armen, magen
 - mättnadskänsla, matsmältningsbesvär eller känsla av kvävning
 - svettningar, illamående, kräkningar eller yrsel
 - extrem svaghet, ångest eller andfåddhet
 - snabba eller oregelbundna hjärtslag.
- I de fall VTE eller ATE misstänks eller konstateras ska kvinnan omedelbart avsluta sin kombinerade hormonella preventivmedelsbehandling. Adekvat antikonception ska påbörjas p.g.a. antikoagulationsbehandlingens teratogena effekter (kumariner).

2. *Tumörer*

- Epidemiologiska studier har indikerat att långtidsanvändning av p-piller innebär en riskfaktor för utvecklande av cervixcancer bland kvinnor som är infekterade med humant papillomvirus (HPV). Det råder dock fortfarande osäkerhet om i vilken utsträckning dessa fynd beror på andra faktorer (t.ex. skillnader i antalet sexuella partners eller skillnader i användning av barriärmetoder). Det finns inga tillgängliga epidemiologiska data över risken att drabbas av cervixcancer bland användare av Ornibel (se avsnittet "LÄKARUNDERSÖKNING/KONSULTATION").
- En metaanalys från 54 epidemiologiska studier rapporterade att det är en något ökad relativ risk (RR = 1,24) för att få bröstcancer diagnostiserad hos kvinnor som använder kombinerade p-piller. Den ökade risken försvinner gradvis under 10 år efter avslutad behandling. Eftersom bröstcancer är ovanligt hos kvinnor under 40 år, är det ökade antalet fall av bröstcancerdiagnoser hos dem som använder eller nyligen har använt kombinerade p-piller litet jämfört med den totala risken för att få bröstcancer. Bröstcancer som diagnostiserats hos dem som någon gång använt kombinerade p-piller tenderade att vara mindre avancerade än hos dem som aldrig använt kombinerade p-piller. Det observerade mönstret av ökad risk kan bero på en tidigare diagnos hos p-pilleranvändare, en biologisk effekt av p-pillren eller en kombination av båda.
- I sällsynta fall har benigna levertumörer, och i ännu mer sällsynta fall maligna levertumörer, rapporterats hos kvinnor som använder kombinerade p-piller. I enstaka fall har dessa tumörer lett till livshotande intraabdominella blödningar. Därför ska levertumör övervägas som differentialdiagnos vid kraftiga abdominella smärtor, leverförstoring eller tecken på intraabdominell blödning hos kvinnor som använder Ornibel.

3. *Förhöjningar av ALAT*

- Under kliniska studier hos patienter som behandlades för hepatit C-virusinfektioner (HCV) med läkemedel som innehöll ombitasvir/paritaprevir/ritonavir och dasabuvir, med eller utan ribavirin, förekom en förhöjning av transaminas (ALAT) med mer än 5 gånger högre än den övre normalgränsen (Upper Limit of Normal, ULN), signifikant oftare hos kvinnor som använde läkemedel innehållande etinylestradiol såsom kombinerade preventivmedel (se avsnitt 4.3 och 4.5).

4. *Övriga tillstånd*

- Kvinnor med hypertriglyceridemi, eller hereditet för det, kan löpa en ökad risk att få pankreatit vid användning av hormonell antikonception.
- Även om små höjningar av blodtrycket har rapporterats hos många kvinnor som använder hormonell antikonception, är kliniskt relevant höjning ovanligt. Ett samband mellan hormonell antikonception och klinisk hypertoni har inte kunnat fastställas. Om en kliniskt manifesterad blodtryckshöjning uppstår vid användning av Ornibel är det lämpligt att läkaren/barnmorskan

avbryter behandlingen och behandlar blodtrycket. När det bedöms lämpligt kan behandlingen med Ornibel återupptas om blodtrycket normaliserats med blodtrycksmedicinering.

- Följande tillstånd har rapporterats förekomma eller förvärras både under graviditet och vid hormonell antikonception, men bevisen för ett samband är ofullständiga: ikterus och/eller pruritus i samband med kolestas, bildning av gallsten, porfyri, systemisk lupus erythematosus, hemolytiskt uremiskt syndrom, Sydenhams korea, herpes gestationis, otoskleros-relaterad hörselnedsättning, (ärfeligt) angioödem.
- Akuta eller kroniska rubbningar i leverfunktionen kan göra det nödvändigt att avbryta behandlingen med Ornibel tills levervärdena har normaliserats. Recidiv av kolestatisk ikterus och/eller pruritus relaterat till kolestas som först uppträtt under graviditet eller tidigare användning av könshormoner innebär att man måste avbryta behandlingen med ringen.
- Även om östrogener och gestagener har en effekt på den perifera insulinresistensen och glukostoleransen, finns inga bevis för att man ska ändra den terapeutiska regimen hos diabetiker som använder hormonell antikonception. Kvinnor med diabetes ska emellertid noggrant observeras när de använder Ornibel, speciellt de första månaderna.
- Återfall eller försämring av Crohns sjukdom samt ulcerös kolit har rapporterats vid användning av hormonella preventivmedel, bevisen för ett samband är dock ofullständiga.
- Kloasma kan ibland uppträda, framför allt hos kvinnor som har haft kloasma under tidigare graviditet. Kvinnor med en tendens till kloasma ska undvika solbestrålning och ultraviolet strålning när de använder Ornibel.
- Om en kvinna har något av följande tillstånd kan det hända att hon inte kan sätta in Ornibel korrekt eller tappar den: cervixprolaps, cystocele och/eller rectocele, allvarlig eller kronisk obstipation.
- I mycket sällsynta fall har det rapporterats att Ornibel av misstag satts in i urinröret och möjligtvis till slut hamnar i blåsan. Felaktig placering bör därför övervägas som en differentialdiagnos vid symtom på cystit.
- Kvinnan kan tillfälligtvis få vaginit vid användning av Ornibel. Det finns inget som talar för att effekten av Ornibel påverkas av behandling mot vaginit eller att användning av Ornibel påverkar effekten av behandlingen mot vaginit (se avsnitt 4.5).
- I mycket sällsynta fall har det rapporterats att ringen har fäst vid vaginalvävnaden så att den behövs tas ut av sjukvårdspersonal.

Nedstämdhet och depression är välkända biverkningar vid användning av hormonella preventivmedel (se avsnitt 4.8). Depressioner kan vara allvarliga och är en välkänd riskfaktor för självmordsbeteende och självmord. Kvinnor ska rådås att kontakta läkare vid humörförändringar och depressiva symtom, också direkt efter inledd behandling.

LÄKARUNDERSÖKNING/KONSULTATION

Innan användning av Ornibel påbörjas eller sätts in på nytt ska en fullständig anamnes (inklusive hereditet) tas och graviditet uteslutas. Blodtrycket ska tas och en medicinsk undersökning ska utföras baserad på kontraindikationer (se avsnitt 4.3) och varningar (se avsnitt 4.4). Det är viktigt att informera kvinnan om venös och arteriell trombos, inklusive risken med Ornibel jämfört med andra kombinerade hormonella preventivmedel, symtomen på VTE och ATE, de kända riskfaktorerna och vad hon ska göra i händelse av en misstänkt trombos.

Kvinnan ska också informeras om att noggrant läsa igenom bipacksedeln och följa de råd som ges där. Frekvensen och typen av undersökningar ska baseras på fastställda riktlinjer och anpassas individuellt till varje kvinna.

Kvinnor ska upplysas om att hormonella preventivmedel inte skyddar mot hiv-infektion (aids) eller andra sexuellt överförda sjukdomar.

MINSKAD EFFEKT

Effekten av Ornibel kan påverkas vid avvikelser från doseringsrekommendationerna (avsnitt 4.2) eller när andra läkemedel som minskar plasmakoncentrationen av etinylestradiol och/eller etonogestrel används samtidigt (avsnitt 4.5).

FÖRSÄMRAD CYKELKONTROLL

Med Ornibel kan oregelbundna blödningar (spotting eller genombrottsblödning) uppträda. Om blödningar uppträder oregelbundet efter tidigare regelbundna cykler medan Ornibel har använts enligt rekommendationerna, ska icke-hormonella orsaker övervägas. Adekvata diagnostiska åtgärder behövs för att utesluta malignitet eller graviditet, vilket kan inkludera abrasio.

Hos en del kvinnor kan bortfallsblödningen utebli under den ringfria perioden. Om Ornibel använts enligt instruktionerna i avsnitt 4.2 är det inte troligt att kvinnan är gravid. Om Ornibel emellertid inte använts enligt instruktionerna innan den första uteblivna blödningen eller om två genombrottsblödningar uteblir efter varandra, måste graviditet uteslutas innan behandling med Ornibel fortsätter.

MANLIG EXPONERING AV ETINYLESTRADIOL OCH ETONOGESTREL

I vilken utsträckning samt vilken möjlig farmakologisk roll exponering av etinylestradiol och etonogestrel har för manliga sexualpartners, genom absorption via penis, har inte studerats.

BRUSTNA RINGAR

Vid ett fåtal tillfällen har det rapporterats om Ornibel som gått sönder under användning (se avsnitt 4.5). Om så sker bör kvinnan så fort som möjligt ta ut den brustna ringen och därefter sätta in en ny ring. Under de följande 7 dagarna bör dessutom en barriärmetod, t.ex. kondom, användas. Risken för graviditet ska övervägas och kvinnan ska dessutom kontakta sin barnmorska/läkare.

UTSTÖTNING

Det har rapporterats om utstötning av Ornibel, t.ex. när ringen inte har satts in korrekt, i samband med tampongbyte, under samlag eller vid svår eller kronisk förstoppning. Förlängt uttag kan leda till att den preventiva effekten försvinner och/eller att genombrottsblödning uppstår. För att säkerställa effekt bör kvinnan rådås att regelbundet kontrollera att Ornibel är på plats (till exempel före och efter samlag).

Om Ornibel av misstag stöts ut och är uttagen från slidan **mindre än 3 timmar** påverkas inte den preventiva effekten. Kvinnan ska skölja ren ringen med kallt eller ljummet vatten (inte varmt) och så snart som möjligt sätta in ringen igen, dock senast inom 3 timmar.

Om Ornibel varit eller misstänks ha varit uttagen från slidan **mer än 3 timmar** kan den preventiva effekten ha minskat. Om så är fallet ska de tillämpliga råden som ges i avsnitt 4.2 "Tillfällig uttagning", följas.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

INTERAKTIONER MED ANDRA LÄKEMEDEL

Observera: Man ska kontrollera produktresuméerna för övriga läkemedel som används för att identifiera potentiella interaktioner.

Effekter av andra läkemedel på Ornibel

Interaktioner kan inträffa med läkemedel och (traditionella) växtbaserade läkemedel som inducerar mikrosomala enzymer, vilket kan resultera i ökad clearance av könshormoner, som kan leda till genombrottsblödningar och/eller utebliven antikonception.

Handhavande

Enzyminduktion kan observeras redan efter några dagars behandling. Maximal enzyminduktion ses generellt inom några veckor. Efter avslutad behandling kan enzyminduktion kvarstå under ca 4 veckor.

Korttidsbehandling

Kvinnor som behandlas med enzyminducerande läkemedel eller (traditionella) växtbaserade läkemedel ska temporärt använda sig av en barriärmetod eller annan form av preventivmedel som komplement till Ornibel. Observera: Ornibel ska inte användas med en kvinnlig kondom. Barriärmetod måste användas under hela den tid då läkemedlet intas samt under 28 dagar efter avslutad behandling. Om läkemedlet används under längre tid än de 3 veckor då ringen används, ska nästa ring sättas in direkt, utan den vanliga ringfria perioden.

Långtidsbehandling

Hos kvinnor på långtidsbehandling med leverenzyminducerande aktiva substanser, rekommenderas en annan pålitlig icke-hormonell preventivmetod.

Följande interaktioner har rapporterats i litteraturen.

Substanser som ökar clearance av kombinerade hormonella preventivmedel

Interaktioner kan inträffa med läkemedel eller (traditionella) växtbaserade läkemedel som inducerar mikrosomala enzymer, speciellt cytokrom P450 (CYP), vilket kan resultera i ökad clearance som reducerar plasmakoncentrationen av könshormoner och kan minska effekten av kombinerade hormonella preventivmedel, inklusive Ornibel. Dessa produkter inkluderar fenytoin, fenobarbital, primidon, bosentan, karbamazepin, rifampicin och möjligen också oxkarbazepin, topiramat, felbamat, griseofulvin, vissa HIV-proteashämmare (t ex. ritonavir) och icke-nukleosida omvänt transkriptashämmare (t ex efavirenz) samt preparat innehållande det (traditionella) växtbaserade läkemedlet johannesört.

Substanser med varierande effekter på clearance av kombinerade hormonella preventivmedel

Vid samtidig administrering med hormonella preventivmedel, kan många kombinationer av HIV-proteashämmare (t ex. nelfinavir) och icke-nukleosida omvänt transkriptashämmare (t ex. nevirapin), och/eller kombinationer med HCV-läkemedel (t ex. boceprevir, telaprevir) öka eller minska plasmakoncentrationerna av gestagener, inklusive etonogestrel eller östrogen. Nettoeffekten av dessa förändringar kan vara kliniskt relevanta i vissa fall.

Substanser som minskar clearance av kombinerade hormonella preventivmedel

Den kliniska relevansen av potentiella interaktioner med enzymhämmare är fortfarande okänd. Samtidig administrering av starka (t ex ketokonazol, itrakonazol, klaritromycin) eller måttliga (t ex flukonazol, diltiazem, erytromycin) CYP3A4-hämmare kan öka serumkoncentrationer av östrogener eller gestagener, inklusive etonogestrel.

Baserat på farmakokinetiska data är det osannolikt att vaginalt administrerade antimykotika eller spermiedödande medel påverkar effekten och säkerheten av Ornibel. Vid samtidig användning av antimykotika i form av vagitorier är risken för att ringen brister något förhöjd (se avsnitt 4.4, ”Brustna ringar”).

Hormonella preventivmedel kan påverka metabolismen av andra läkemedel. Därmed kan plasma- och vävnadskoncentrationerna antingen öka (t.ex. ciklosporin) eller minska (t.ex. lamotrigin).

Farmakodynamiska interaktioner

Samtidig användning med läkemedel som innehåller ombitasvir/paritaprevir/ritonavir och dasabuvir, med eller utan ribavirin, kan öka risken för förhöjd ALAT (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Därför måste personer som använder Ornibel byta till en alternativ preventivmetod (t ex gestagenmetod eller icke-hormonell metod) innan behandling med denna läkemedelskombination påbörjas. Behandling med Ornibel kan återupptas 2 veckor efter att behandlingen med denna läkemedelskombination avslutats.

LABORATORIETESTER

Användning av steroider som ingår i preventivmedel kan påverka vissa laboratorieparametrar, inklusive biokemiska parametrar för lever-, tyreoida-, binjure- och njurfunktion, plasmanivåer av bärarproteiner, (t ex kortikosteroidbindande globulin och sexualhormonbindande globulin) lipid/lipoproteinfraktioner, parametrar för kolhydratmetabolismen och parametrar för koagulation och fibrinolys. Dessa förändringar ligger vanligtvis inom normalområdet.

INTERAKTION MED TAMPONGER

Farmakokinetiska data visar att tamponganvändning inte har någon effekt på den systemiska absorptionen av hormonerna som frisätts från Ornibel. Vid sällsynta tillfällen kan Ornibel stötas ut när tampongen tas ut (se avsnittet ”Tillfällig uttagning”).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Ornibel ska inte användas under graviditet. Om graviditet uppstår under användning av Ornibel ska ringen tas ut. Omfattande epidemiologiska studier har varken visat på någon ökad risk för missbildningar hos barn till kvinnor som använt kombinerade p-piller innan graviditeten, eller några teratogena effekter när kombinerade p-piller av misstag tagits under tidig graviditet.

En klinisk studie med ett mindre antal kvinnor visade att trots vaginal administrering, så är den intrauterina koncentrationen av hormoner med ring som innehåller etonogestrel / etinylestradiol densamma som hos användare av kombinerade p-piller (se avsnitt 5.2). Klinisk erfarenhet av utfallet av graviditeter med exponering för ring som innehåller etonogestrel / etinylestradiol saknas.

Den ökade risken för VTE under postpartumperioden ska beaktas vid återinsättning av Ornibel (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Amning

Amningen kan påverkas av östrogener eftersom de kan reducera mängden bröstmjolk och även påverka dess sammansättning. Därför ska Ornibel i allmänhet inte användas förrän den ammande kvinnan helt har avvant barnet. Små mängder av steroider och/eller metaboliter kan utsöndras i bröstmjölken men det finns inga bevis för att det påverkar barnets hälsa.

Fertilitet

Ornibel är indicerat för förhindrande av graviditet. Om kvinnan vill sluta använda Ornibel därför att hon vill bli gravid, rekommenderas hon att vänta tills hon har en naturlig menstruation innan hon försöker bli gravid, då detta hjälper henne att räkna ut beräknad förlösning.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Baserat på den farmakodynamiska profilen har Ornibel ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

De vanligast rapporterade biverkningarna vid kliniska studier med ring som innehåller etonogestrel / etinylestradiol var huvudvärk, vaginal infektion och vaginal sekretion, var och en rapporterad hos 5–6 % av kvinnorna.

Beskrivning av utvalda biverkningar

En ökad risk för arteriella och venösa trombotiska och tromboemboliska händelser, t.ex. hjärtinfarkt, stroke, transitorisk ischemisk attack, venös trombos och lungemboli har observerats hos kvinnor som använder kombinerade hormonella preventivmedel, vilket beskrivs mer ingående i avsnitt 4.4.

Andra biverkningar som också har observerats hos kvinnor som använder kombinerade hormonella preventivmedel beskrivs mer ingående i avsnitt 4.4.

Biverkningar som rapporterats i kliniska studier, observationsstudier eller efter marknadsintroduktionen för ring som innehåller etonogestrel / etinylestradiol återfinns i tabellen nedan. Den mest lämpliga MedDRA-termen för att beskriva en speciell biverkning listas nedan.

Alla biverkningar är listade enligt organklass och frekvens: vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Klassificering av organsystem	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens ¹
Infektioner och infestationer	Vaginal infektion	Cervicit, cystit, urinvägsinfektion		
Immunsystemet				Hypersensitivitet
Metabolism och nutrition		Ökad aptit		
Psykiska störningar	Depression, minskad libido	Känslomässig instabilitet, humörpåverkan, humörsvängningar		
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk, migrän	Yrsel, hypestesi		
Ögon		Synrubbing		
Blodkärl		Blodvallning	Venös tromboembolism Arteriell tromboembolism	
Magtarmkanalen	Buksmärta, illamående	Svullen buk, diarré, kräkningar, förstoppning		
Hud och subkutan vävnad	Akne	Alopeci, eksem, klåda, hudutslag		Kloasma Urtikaria
Muskuloskeletala systemet och		Ryggsmärta, muskelkramp,		

bindväv		smärta i extremiteterna		
Njurar och urinvägar		Dysuri, täta trängningar, pollakisuri		
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Bröstspänningar, kvinnlig genital klåda, dysmenorré, bäckensmärta, vaginal sekretion	Amenorré, bröstobehag, bröstförstoring, förtätning av bröstvävnaden, cervixpolyp, blödning vid samlag, dyspareuni, cervixektopi, fibrocystisk bröstsjukdom, menorrhagi, metrorragi, bäckenobehag, premenstruellt spänningssyndrom (PMS), uteruskramp, vaginal brännande känsla, illaluktande flytning, vaginal smärta, vulvovaginalt obehag, vulvovaginal torrhet	Galaktorré	Penisobehag
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Trötthet, irritabilitet, olustkänsla, ödem, främmandekroppskänsla		
Undersökningar	Viktökning	Blodtrycksökning		
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer	Ringrelaterat obehag, utstötning av vaginalring	Komplikationer med ringen, brusten ring		

1) Lista baserad på spontant rapporterade biverkningar.

Hormonberoende tumörer (t.ex. levertumörer, bröstcancer) har rapporterats hos användare av kombinerade hormonella preventivmedel. För ytterligare information, se avsnitt 4.4.

Interaktioner

Genombrottsblödning och/eller utebliven antikonception kan vara ett resultat av interaktioner mellan andra läkemedel (enzyminducerare) och hormonella preventivmedel (se avsnitt 4.5).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Det finns inga rapporter om skadliga effekter vid överdosering av hormonella p-piller. Symtom som kan uppträda är illamående, kräkningar och hos unga flickor lätt vaginal blödning. Det finns ingen antidot utan behandlingen är symtomatisk.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antikonceptionella medel för utvärtes bruk, Vaginalring med progestogen och östrogen, ATC-kod: G02BB01

Verkningsmekanism

Ornibel innehåller etonogestrel och etinylestradiol. Etonogestrel är ett 19-nortestosteron-derivat gestagen som binder med hög affinitet till progesteronreceptorer i målorganen. Etinylestradiol är ett östrogen som används i hög utsträckning i preventivmedel. Den preventiva effekten av ring som innehåller etonogestrel / etinylestradiol baseras på olika mekanismer, varav den viktigaste är ovulationshämning.

Klinisk effekt och säkerhet

Kliniska studier har genomförts över hela världen (USA, EU och Brasilien) på kvinnor mellan 18 och 40 år. Den preventiva säkerheten har visat sig vara åtminstone jämförbar med den som är känd för kombinerade preventivmedel. Följande tabell visar Pearl Index (antalet graviditeter hos 100 kvinnor som behandlats under ett år) från kliniska studier med ring som innehåller etonogestrel / etinylestradiol.

Analysmetod	Pearl Index	95 % KI	Antal cykler
ITT (användar + metodfel)	0,96	0,64–1,39	37 977
PP (metodfel)	0,64	0,35–1,07	28 723

Vid användning av högdoserade kombinerade p-piller (0,05 mg etinylestradiol) minskar risken för endometrie- och ovariecancer. Om detta också gäller vid lägre doserade hormonella preventivmedel som ring som innehåller etonogestrel / etinylestradiol återstår att undersöka.

BLÖDNINGSMÖNSTER

I en stor jämförande studie mellan ring som innehåller etonogestrel / etinylestradiol och ett kombinerat p-piller innehållande 150/30 µg levonorgestrel/etinylestradiol (n = 512, n = 518) utvärderades blödningsmönstret under 13 cykler. Incidensen av genombrottspotting och blödningar var låg bland användare av ring som innehåller etonogestrel / etinylestradiol (2,0-6,4 %). Vidare inföll blödningarna för de flesta kvinnorna endast under den ringfria perioden (58,8-72,8 %).

EFFEKTER PÅ BENTÄTHETEN

I en tvåårig studie jämfördes bentätheten hos användare av ring som innehåller etonogestrel / etinylestradiol (n = 76) och användare av icke hormonell spiral (n = 31). Inga negativa effekter på benmassan observerades.

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för ring som innehåller etonogestrel / etinylestradiol hos ungdomar under 18 år har inte studerats.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Etonogestrel

Absorption

Etonogestrel frisätts från ring som innehåller etonogestrel / etinylestradiol och absorberas snabbt via vaginalslemhinnan. Maximal serumkoncentration av etonogestrel på cirka 1 700 pg/ml uppnås cirka 1 vecka efter insättningen. Serumkoncentrationerna visar små fluktuationer och minskar långsamt till cirka 1 600 pg/ml efter 1 vecka, 1 500 pg/ml efter 2 veckor och 1 400 pg/ml efter 3 veckors användning. Den absoluta biotillgängligheten är cirka 100 %, vilket är högre än vid oral administrering. Cervikala och intrauterina nivåer av etonogestrel mättes hos ett mindre antal kvinnor som använde ring som innehåller etonogestrel / etinylestradiol eller ett oralt preventivmedel innehållande 0,150 mg desogestrel och 0,020 mg etinylestradiol. De observerade nivåerna var jämförbara.

Distribution

Etonogestrel binds till serumalbumin och sexualhormonbindande globulin (SHBG). Distributionsvolymen för etonogestrel är 2,3 l/kg.

Metabolism

Etonogestrel metaboliseras via de vanliga vägarna för steroidmetabolism. Clearance från serum är cirka 3,5 l/timme. Ingen direkt interaktion upptäcktes med samtidigt givet etinylestradiol.

Eliminering

Serumnivåerna av etonogestrel sjunker i två faser. Den slutliga eliminationsfasen karakteriseras av en halveringstid på cirka 29 timmar. Etonogestrel och dess metaboliter utsöndras via urin och galla med en kvot på cirka 1,7:1. Halveringstiden för utsöndringen av metaboliterna är cirka 6 dagar.

Etinylestradiol

Absorption

Etinylestradiol frisätts från ring som innehåller etonogestrel / etinylestradiol och absorberas snabbt via vaginalslemhinnan. Maximal serumkoncentration av etinylestradiol på cirka 35 pg/ml uppnås 3 dagar efter insättningen, och minskar till 19 pg/ml efter 1 vecka, 18 pg/ml efter 2 veckor och 18 pg/ml efter 3 veckors användning. Den månatliga systemiska exponeringen av etinylestradiol (AUC_{0-∞}) med ring som innehåller etonogestrel / etinylestradiol är 10,9 ng*tim/ml.

Den absoluta biotillgängligheten är cirka 56 %, vilket är jämförbart med oral administrering av etinylestradiol. Cervikala och intrauterina nivåer av etinylestradiol mättes hos ett mindre antal kvinnor som använde ring som innehåller etonogestrel / etinylestradiol eller ett oralt preventivmedel innehållande 0,150 mg desogestrel och 0,020 mg etinylestradiol. De observerade nivåerna var jämförbara.

Distribution

Etinylestradiol är i hög grad men icke-specifikt bundet till serumalbumin. Distributionsvolymen har fastställts till cirka 15 l/kg.

Metabolism

Etinylestradiol metaboliseras primärt genom aromatisk hydroxylering men ett stort antal olika hydroxylerade och metylerade metaboliter bildas. Dessa finns som fria metaboliter och som sulfat- och glukuronidkonjugat. Clearance är cirka 35 l/timme.

Eliminering

Serumnivåerna av etinylestradiol minskar i två faser. Den slutliga eliminationsfasen karaktäriseras av en stor individuell variation i halveringstid, med ett medianvärde på cirka 34 timmar. Inget oförändrat etinylestradiol utsöndras. Metaboliterna av etinylestradiol utsöndras via urin och galla med en kvot på cirka 1,3:1. Halveringstiden för utsöndringen av metaboliterna är cirka 1,5 dagar.

Särskilda patientgrupper

Pediatrik population

Farmakokinetiken för ring som innehåller etonogestrel / etinylestradiol hos friska kvinnor efter menarche under 18 år har inte studerats.

Effekt av nedsatt njurfunktion

Inga studier har genomförts för att utvärdera effekten av njursjukdom på farmakokinetiken för ring som innehåller etonogestrel / etinylestradiol.

Effekten av nedsatt leverfunktion

Inga studier har utförts för att utvärdera effekten av leversjukdom på farmakokinetiken för ring som innehåller etonogestrel / etinylestradiol. Emellertid kan steroidhormoner metaboliseras sämre hos kvinnor med nedsatt leverfunktion.

Etniska grupper

Inga formella studier har utförts för att utvärdera farmakokinetik hos olika etniska grupper.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Prekliniska studier med etinylestradiol och etonogestrel har inte visat några andra risker för människor än de som kan förklaras av de farmakologiska egenskaperna hos etonogestrel och etinylestradiol.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Etylvinylacetat co-polymer (28 % vinylacetat)
Polyuretan

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda temperaturanvisningar. Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Dospåse med en Ornibel. Dospåsen är tillverkad av PET/Aluminium/LDPE. Dospåsen skyddar mot ljus och fukt. Dospåsen förpackas i en pappkartong tillsammans med en bipacksedel och klistermärken

avsedda att sättas in i en kalender för att underlätta att komma ihåg när ringen ska sättas in och tas ut. Varje förpackning innehåller 1, 3 eller 6 ringar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Se avsnitt 4.2.

Ornibel ska sättas in minst en månad före det utgångsdatum som finns angivet på kartongen efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Detta läkemedel kan innebära en risk för miljön. Efter avlägsnandet ska ringen placeras i dospåsen som ska stängas ordentligt. Den förslutna dospåsen kan sedan slängas bland vanligt hushållsavfall eller lämnas in på apoteket för destruktion enligt gällande anvisningar. Oanvända ringar ska kasseras enligt gällande anvisningar. Ornibel får inte spolas ned i toaletten.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Exeltis Healthcare S.L.
Av.Miralcampo 7-Poligono Ind.Miralcampo
19200 Azuqueca de Henares
Guadalajara, Spanien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

MTnr 54511

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2017-07-07

Datum för den senaste förnyelsen:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2019-03-06