

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ornibel 0,120 mg / 0,015 mg per 24 tuntia, depotlääkevalmiste, emättimeen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Ornibel sisältää 11,0 mg etonogestreelia ja 3,474 mg etinyyliestradiolia. Rengas vapauttaa etonogestreelia ja etinyyliestradiolia keskimäärin 0,120 mg ja 0,015 mg 24 tunnissa 3 viikon ajan.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Depotlääkevalmiste, emättimeen.

Ornibel on joustava, läpinäkyvä ja väritön tai lähes väritön rengas, jonka ulkohalkaisija on 54 mm ja poikkileikkauksen halkaisija 4 mm.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Raskauden ehkäisy.

Ornibel on tarkoitettu hedelmällisessä iässä oleville naisille. Valmisteen turvallisuus ja tehokkuus on todettu naisilla ikäryhmässä 18–40 vuotta.

Ornibel-renkaan määräämistä koskevassa päätöksessä on otettava huomioon renkaan käyttäjän nykyiset riskitekijät, erityisesti laskimotromboemبولian (VTE) riskitekijät, ja se, millainen Ornibel-renkaan käytön VTE:n riski on verrattuna muiden yhdistelmäehkäisyvalmisteiden riskeihin (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Ehkäisytehon saavuttamiseksi Ornibel-valmistetta on käytettävä ohjeiden mukaan (lue kohdat "Kuinka Ornibel-valmistetta käytetään" ja "Kuinka Ornibel-renkaan käyttö aloitetaan").

Pediatriset potilaat

Ornibel-renkaan turvallisuutta ja tehokkuutta alle 18-vuotiailla ei ole tutkittu.

Antotapa

KUINKA Ornibel-VALMISTETTA KÄYTETÄÄN

Käyttäjä asettaa itse Ornibel-renkaan emättimeen. Lääkäriin tulee neuvoa, miten Ornibel-rengas asetetaan ja poistetaan. Käyttäjän on valittava itselleen mukavin asento esim. nostamalla toinen jalka ylös, kyykistymällä tai asettumalla selälleen. Ornibel-rengasta puristetaan ja asetetaan emättimeen niin, ettei se tunnu. Ornibel-renkaan tarkka paikka emättimessä ei ole oleellista ehkäisytehon kannalta (katso kuvat 1–4).

Kun Ornibel on paikallaan (katso kohta "Kuinka Ornibel-renkaan käyttö aloitetaan"), se jätetään emättimeen yhtäjaksoisesti 3 viikon ajaksi. Naisia on neuvottava tarkistamaan säännöllisesti, että Ornibel-renkas on edelleen paikallaan emättimessä (esim. ennen yhdyntää ja sen jälkeen). Jos Ornibel tulee vahingossa ulos, noudata kohdassa 4.2 "Mitä tehdä, jos rengas tulee vahingossa ulos emättimestä" annettuja ohjeita (lisätietoja saa myös kohdasta 4.4, "Ulostyöntyminen"). Ornibel on poistettava 3 viikon käytön jälkeen samana viikonpäivänä kuin se asetettiin paikalleen. Uusi rengas asetetaan viikon renkaattoman jakson jälkeen (esim. jos Ornibel asetettiin keskiviikkona noin klo 22.00, se pitää poistaa 3 viikon kuluttua keskiviikkona noin klo 22.00. Uusi rengas asetetaan sitä seuraavana keskiviikkona). Ornibel voidaan poistaa koukistamalla etusormi renkaan ympärille tai tarttumalla renkaan reunaan etu- ja keskisormella ja vetämällä sen ulos (kuva 5). Käytetty rengas laitetaan takaisin pussiin (pidettävä poissa lasten ja lemmikkien ulottuvilta) ja hävitetään kohdassa 6.6 annettujen ohjeiden mukaan. Tyhjennysvuoto kestää yleensä 2–3 päivää Ornibel-renkaan poistamisen jälkeen, eikä se ehkä ole loppunut täysin ennen uuden renkaan asettamisaikaa.

Käyttö muiden emättimeen asetettävien mekaanisten ehkäisyvälineiden kanssa

Ornibel voi vaikeuttaa tiettyjen emättimeen asetettävien mekaanisten ehkäisyvälineiden (esim. pessaari, ehkäisykuppi tai naisten kondomi) oikeaa paikoilleenasettamista ja oikeassa kohdassa pysymistä. Näitä ehkäisyvälineitä ei tule käyttää Ornibel-valmisteen lisäksi.

Kuva 1

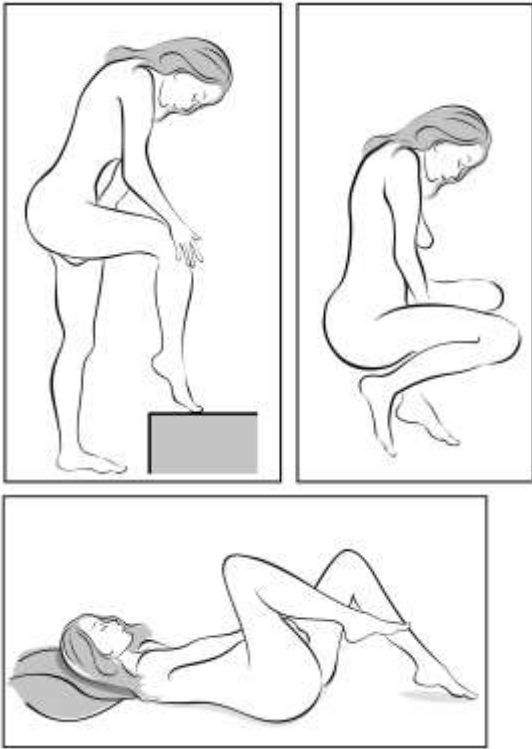


Ota Ornibel pois pussista

Kuva 2



Purista rengasta



Valitse käyttäjälle mukavin asento



Kuva 4A



Kuva 4B



Kuva 4C

Työnnä rengas emättimeen toisella kädellä (kuva 4A) ja levitä tarvittaessa häpyhuulia toisella kädellä. Työnnä rengasta emättimeen, kunnes rengas ei tunnu (kuva 4B). Jätä rengas paikalleen 3 viikoksi (kuva 4C).



Kuva 5:

Ornibel voidaan poistaa koukistamalla etusormi renkaan ympärille tai tarttumalla renkaan reunaan etu- ja keskisormella ja vetämällä sen ulos.

KUINKA ORNIBEL-RENKAAN KÄYTTÖ ALOITETAAN

Ei aiempaa hormonaalista ehkäisyä edeltäneen kierron aikana:

Ornibel asetetaan luonnollisen kuukautiskierron ensimmäisenä päivänä (eli ensimmäisenä vuotopäivänä). Aloittaminen on mahdollista päivinä 2–5, mutta ensimmäisen kierron aikana lisäehkäisyksi suositellaan estemenetelmää Ornibel-valmisteen seitsemän ensimmäisen käyttöpäivän ajaksi.

Siirtyminen yhdistelmäehkäisyvalmisteesta:

Käyttäjän tulee asettaa Ornibel-rengas viimeistään (aiemman ehkäisyn) viimeisen tabletittoman, laastarittoman tai lumetablettijakson jälkeisenä päivänä.

Jos aiempaa menetelmää on käytetty jatkuvasti ja oikein ja on epätodennäköistä, että nainen on raskaana, aiemmasta yhdistelmähormoni-valmisteesta voidaan siirtyä suoraan renkaaseen missä tahansa kierron vaiheessa.

Aiemman menetelmän hormoniton jakso ei saa koskaan ylittää suositeltua pituutta.

Vaihto pelkkää progestiinia sisältävistä ehkäisyvalmisteesta (minipilleri, implantaatti tai injektio) tai progestiinia vapauttavasta kohdunsisäisestä ehkäisimestä:

Minipilleristä voidaan siirtyä käyttämään Ornibel-valmistetta koska tahansa (implantaatista ja kohdunsisäisestä ehkäisimestä niiden poistopäivänä, injektioista seuraavana suunniteltuna injektio-päivänä). Kaikissa näissä tapauksissa tulee kuitenkin käyttää lisäehkäisynä jotain estemenetelmää Ornibel-valmisteen seitsemän ensimmäisen käyttöpäivän ajan.

Ensimmäisellä raskauskolmanneksella tapahtuneen raskauden keskeytymisen jälkeen:

Tablettien käyttö voidaan aloittaa heti. Muita ehkäisymenetelmiä ei tällöin tarvita. Jos välitöntä vaihtamista ei haluta, tulee noudattaa kohdassa "Ei aiempaa hormonaalista ehkäisyä edeltäneen kierron aikana" annettuja ohjeita. Tällä välin on neuvottava käyttämään vaihtoehtoista ehkäisymenetelmää.

Synnytyksen tai toisella raskauskolmanneksella tapahtuneen raskauden keskeytymisen jälkeen:

Imetyks, katso kohta 4.6.

Käyttö aloitetaan neljännen viikon aikana synnytyksen tai toisella raskauskolmanneksella tapahtuneen raskauden keskeytymisen jälkeen. Jos käyttö aloitetaan myöhemmin, tulee seitsemän ensimmäisen päivän aikana käyttää lisäksi estemenetelmää. Jos käyttäjä on jo ollut yhdynnässä, raskaus on suljettava pois ennen Ornibel-renkaan käytön varsinaista aloittamista tai on odotettava seuraavien kuukautisten alkamista.

POIKKEAMINEN SUOSITUKSISTA

Ehkäisyteho ja kierto saattavat vaarantua, jos suosituksista poiketaan. Jotta ehkäisytehoa ei menetettäisi poikkeamien aikana, on käyttäjälle annettava seuraavat neuvot:

- **Mitä tehdä, jos renkaaton jakso kestää yli viikon?**

Uusi rengas on asetettava heti, kun mahdollista. Lisäksi seuraavien seitsemän päivän ajan tulee käyttää jotain estemenetelmää, kuten miesten kondomia. Jos nainen on ollut yhdynnässä renkaattoman jakson aikana, raskauden mahdollisuus on otettava huomioon. Mitä pidempi renkaaton jakso on, sitä suurempi on raskauden mahdollisuus.

- **Mitä tehdä, jos rengas tulee vahingossa ulos emättimestä?**

Ornibel pitää jättää emättimeen 3 viikon ajaksi. Jos rengas tulee vahingossa ulos, se voidaan huuhdella sen kylmässä tai haaleassa vedessä (ei kuumassa) ja asettaa se takaisin.

Jos Ornibel on ollut ulkona emättimestä **alle 3 tuntia**, ehkäisyteho ei ole heikentynyt. Rengas tulee asettaa takaisin mahdollisimman pian, kuitenkin 3 tunnin kuluessa.

Jos Ornibel-rengas on ollut ulkona emättimestä tai epäilet sen olleen ulkona emättimestä **yli 3 tuntia 1. ja 2. käyttöviikon aikana**, sen ehkäisyteho on saattanut heikentyä. Uusi rengas on asetettava heti, kun mahdollista. Lisäksi tulee käyttää jotain estemenetelmää, kuten kondomia, kunnes Ornibel-rengas on ollut paikallaan 7 päivää. Mitä pidempään Ornibel on ollut ulkona emättimestä ja mitä lähempänä renkaaton viikko on, sitä suurempi on raskauden mahdollisuus.

Jos Ornibel-rengas on ollut ulkona emättimestä tai epäilet sen olleen ulkona emättimestä **yli 3 tuntia 3. käyttöviikon aikana**, sen ehkäisyteho on saattanut heikentyä. Käyttäjän pitää heittää rengas pois ja valita seuraavista kahdesta vaihtoehdosta.

- 1) Aseta uusi rengas välittömästi paikalleen

Huomaa: Uuden renkaan asettaminen käynnistää uuden kolmen viikon jakson.

Tyhjennysvuotoa ei ehkä ole ollut edellisen kierron aikana. Sen sijaan välivuotoja ja tiputtelua saattaa esiintyä.

- 2) Odota tyhjennysvuotoa ja aseta uusi rengas viimeistään 7 päivän kuluttua (7 x 24 tuntia) siitä, kun edellinen rengas on poistettu tai tullut ulos.

Huomaa: Tämä vaihtoehto tulee valita vain, jos rengasta on käytetty yhtäjaksoisesti edeltävät 7 päivää.

Jos Ornibel on ollut poissa emättimestä tuntemattoman ajan, on raskauden mahdollisuus otettava huomioon. Enne uuden renkaan asettamista on tehtävä raskaustesti.

- **Mitä tehdä, jos rengasta on käytetty liian pitkään?**

Vaikka emme suosittele toimimaan näin, ehkäisyteho säilyy, jos Ornibel-rengasta on käytetty **enintään 4 viikkoa**. Käyttäjä voi pitää tavallisen renkaattoman viikon ja asettaa sen jälkeen uuden renkaan. Jos Ornibel-rengas on ollut paikallaan **yli 4 viikkoa**, ehkäisyteho on saattanut heikentyä, ja raskauden mahdollisuus pitää sulkea pois ennen uuden Ornibel-renkaan asettamista.

Jos käyttäjä ei ole noudattanut suositeltuja jaksoja eikä tyhjennysvuotoa ole tullut renkaattoman viikon aikana, raskauden mahdollisuus pitää sulkea pois ennen uuden Ornibel-renkaan asettamista.

KUINKA KUUKAUTISIA SIIRRETÄÄN AIKAISEMMAKSI TAI MYÖHEMMÄKSI?

Jos kuukautisia pitää poikkeustapauksessa **lykätä**, käyttäjä voi asettaa uuden renkaan heti edellisen perään ilman renkaatonta viikkoa. Seuraavaa rengasta voidaan käyttää taas enintään 3 viikkoa. Tänä aikana voi esiintyä välivuotoja tai tiputtelua. Ornibel-renkaan säännöllistä käyttöä jatketaan taas yhden normaalin renkaattoman viikon jälkeen.

Kuukautisten **siirtäminen** alkamaan toisena viikonpäivänä tapahtuu lyhentämällä tulevaa renkaatonta jaksoa halutun verran. Mitä lyhyempi renkaaton väli on, sitä suurempi on riski, että tyhjennysvuotoa ei lyhennetyn jakson aikana tule ja että seuraavan renkaan käytön aikana esiintyy välivuotoja ja tiputtelua.

4.3 Vasta-aiheet

Yhdistelmäehkäisyvalmisteita ei pidä käyttää seuraavien tilojen yhteydessä: Jos jokin näistä tiloista ilmenee ensimmäistä kertaa Ornibel-rengasta käytettäessä, rengas on poistettava välittömästi.

- laskimotromboembolia (VTE) tai sen riski
 - laskimotromboembolia – tällä hetkellä esiintyvä VTE (potilas antikoagulanttilääkityksellä) tai anamneesissa VTE (esim. syvä laskimotromboosi [SLT] tai keuhkoembolia)
 - tiedossa oleva perinnöllinen tai hankittu laskimotromboembolia-alttius, kuten APC-resistenssi (mukaan lukien Faktori V Leiden), antitrombiini III:n puutos, C-proteiinin puutos, S-proteiinin puutos
 - suuri leikkaus ja siihen liittyvä pitkittynyt immobilisaatio (ks. kohta 4.4).
 - useiden riskitekijöiden aiheuttama suuri laskimotromboembolian riski (ks. kohta 4.4).
- valtimotromboembolia tai sen riski
 - valtimotromboembolia – tällä hetkellä esiintyvä tai aiemmin esiintynyt valtimotromboembolia (esim. sydäninfarkti) tai sitä ennakoiva tila (esim. angina pectoris)
 - aivoverisuonisairaus – tällä hetkellä esiintyvä tai aiemmin esiintynyt aivohalvaus tai sitä ennakoiva tila (esim. ohimenevä aivoverenkiertohäiriö, TIA).
 - tiedossa oleva perinnöllinen tai hankittu valtimotromboembolia-alttius, kuten hyperhomokysteinemiamia ja fosfolipidivasta-aineet (kardioliipiinivasta-aineet, lupus-antikoagulantti)
 - anamneesissa migreeni, johon liittyy fokaalisia neurologisia oireita
 - monista riskitekijöistä (ks. kohta 4.4) tai yhden vaikea-asteisen riskitekijän esiintymisestä johtuva suuri valtimotromboemboliariski. Näitä riskitekijöitä voivat olla:
 - diabetes, jossa esiintyy verisuonioireita
 - vaikea-asteinen hypertensio
 - vaikea-asteinen dyslipoproteinemiamia
 - Haimatulehdus nyt tai aiemmin, jos siihen on liittynyt vaikea hypertriglyseridemiamia.
 - vaikea-asteinen maksasairaus, tämänhetkinen tai aiemmin ilmennyt, niin kauan kuin maksa-arvot eivät ole palautuneet normaaleiksi
 - tämänhetkinen tai aiemmin ilmennyt hyvän- tai pahanlaatuinen maksakasvain
 - Sukupuolielinten tai rintojen maligniteetit, joihin sukupuolihormonit vaikuttavat, tai niiden epäily.
 - emätinverenvuoto, jonka syy on selvittämättä
 - yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille Ornibelin apuaineille.

Ornibel on vasta-aiheinen käytettäessä samanaikaisesti ombitasviiri/paritabreviiri/ritonaviiri-yhdistelmää ja dasabuviiria sisältäviä lääkkeitä (katso kohdat 4.4 ja 4.5)

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

VAROITUKSET

Ornibel-renkaan soveltavuudesta on keskusteltava potilaan kanssa, jos hänellä esiintyy mikä tahansa alla mainituista tiloista tai riskitekijöistä.

Jos jokin näistä tiloista tai riskitekijöistä pahenee tai ilmenee ensimmäisen kerran, käyttäjää on kehotettava ottamaan yhteys lääkäriin, joka päättää, pitääkö Ornibel-renkaan käyttöä keskeyttää.

1. Verenkiertohäiriöt

Laskimotromboembolian (VTE) riski

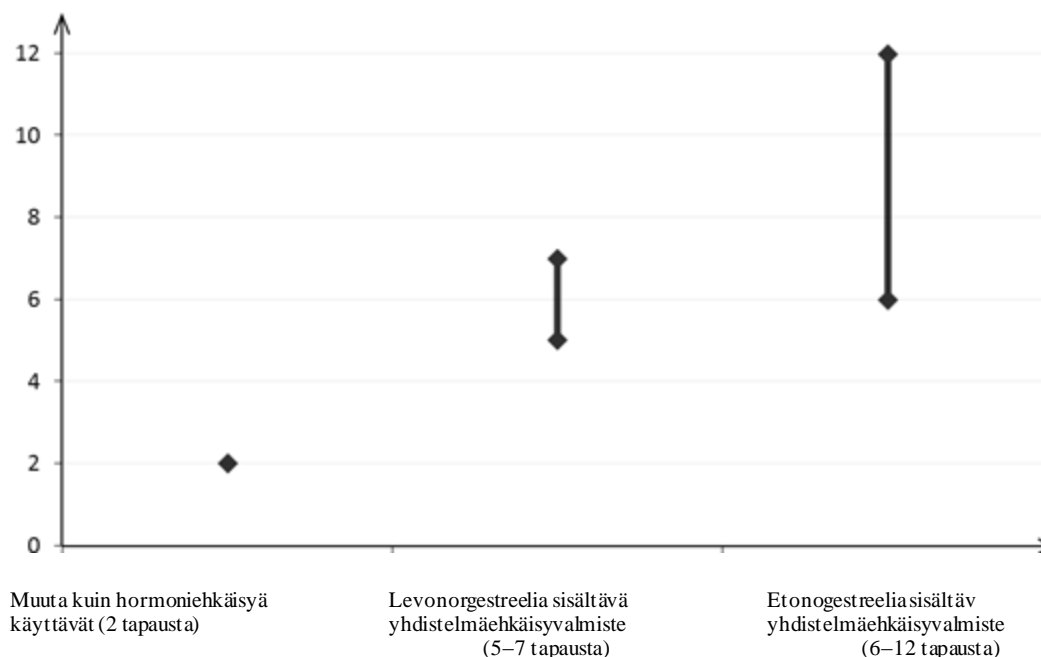
- Minkä tahansa yhdistelmäehkäisyrenkaan käyttö lisää laskimotromboembolian (VTE) riskiä verrattuna siihen, että tällaista valmistetta ei käytetä lainkaan. **Levonorgestreelia**,

norges timaattia tai nore tisteronia sisältäviin valmisteisiin liittyy pienin VTE:n riski. Tämä riski voi olla jopa kaksinkertainen muilla valmisteilla, kuten esimerkiksi Ornibel-renkaan kohdalla. Päätöksen muun kuin VTE:n riskiltään pienemmän valmisteen käyttämisestä saa tehdä vain sen jälkeen, kun ehkäisyä harkitsevan naisen kanssa on keskusteltu. Keskustelussa on varmistettava, että hän ymmärtää Ornibel-renkaan käyttöön liittyvän VTE:n riskin, miten hänen nykyiset riskitekijänsä vaikuttavat tähän riskiin ja että hänen VTE:n riskinsä on suurimmillaan ensimmäisen vuoden aikana, jona hän käyttää yhdistelmäehkäisyvalmistetta ensimmäistä kertaa elämässään. On myös jonkin verran näyttöä siitä, että riski suurenee, kun yhdistelmäehkäisyvalmisteen käyttö aloitetaan uudelleen vähintään neljän viikon tauon jälkeen.

- Noin kahdelle naiselle 10 000:sta, jotka eivät käytä yhdistelmäehkäisyvalmistetta eivätkä ole raskaana, kehittyy VTE yhden vuoden aikana. Yksittäisellä naisella tämä riski voi kuitenkin olla suurempi riippuen hänen omista, taustalla vaikuttavista riskitekijöistään (ks. jäljempänä).
- Arvioiden mukaan noin kuudelle¹ 10 000:sta levonorgestreelia sisältävää pieniannoksista yhdistelmäehkäisyvalmistetta käyttävästä naisesta kehittyy veritulppa vuoden aikana. Etonogestrel / Ethinylestradiolia sisältävän renkaan käyttöön liittyvästä VTE:n riskistä on saatu ristiriitaisia tuloksia verrattuna levonorgestreelia sisältävien yhdistelmäehkäisyvalmisteiden käyttöön (suhteellisen riskin arviot vaihtelevat siitä, ettei kasvu ole, RR=0,96, lähes 2-kertaiseen kasvuun, RR=1,90). Tämä vastaa noin 6–12 VTE-tapausta vuodessa 10 000 Etonogestrel / Ethinylestradiolia sisältävää-rengasta käyttävää naista kohti.
- Molemmissa tapauksissa VTE-tapausten määrä vuotta kohti on pienempi kuin määrä, joka on odotettavissa raskauden aikana tai synnytyksen jälkeisenä aikana.
- VTE saattaa aiheuttaa kuoleman 1–2 % :ssa tapauksista

VTE-tapausten määrä 10 000 naista kohti yhden vuoden aikana

TEV-tapausten määrä



¹ Vaihteluvälin 5–7 keskipiste 10 000 naisvuotta kohden, mikä perustuu levonorgestreelia sisältävien yhdistelmäehkäisyvalmisteiden käytön suhteelliseen riskiin verrattuna käyttämättömyyteen, jolloin riski on noin 2,3–3,6

- Yhdistelmäehkäisyvalmisteiden käyttäjillä tromboosia on hyvin harvoin raportoitu esiintyneen muissa verisuonissa (esim. maksan, suoliliepeen, munuaisten tai verkkokalvon laskimoissa ja valtimoissa).

Laskimotromboemboolian riskitekijät

Yhdistelmäehkäisyvalmisteiden käyttäjillä esiintyvien laskimotromboemboolisten komplikaatioiden riski voi suurentua huomattavasti, jos naisella on muita riskitekijöitä, erityisesti jos riskitekijöitä on useita (ks. taulukko).

Ornibel on vasta-aiheinen naisella, jolla on useita riskitekijöitä, jotka aiheuttavat suuren VTE:n riskin (ks. kohta 4.3). Jos naisella on useampia kuin yksi riskitekijä, nämä yhdessä voivat muodostaa yksittäisten tekijöiden summaa suuremman riskin – tässä tapauksessa VTE:n kokonaisriski on otettava huomioon. Jos hyöty-riski-suhteen katsotaan olevan negatiivinen, yhdistelmäehkäisyvalmistetta ei pidä määrätä (ks. kohta 4.3).

Taulukko: Laskimotromboemboolian riskitekijät

Riskitekijä	Kommentti
Ylipaino (painoindeksi yli 30 kg/m ²)	Riski suurenee huomattavasti painoindeksin noustessa. Huomioitava erityisesti silloin, jos muita riskitekijöitä on myös olemassa.
Pitkittänyt immobilisaatio, suuri leikkaus, kaikki jalkojen tai lantion alueen leikkaukset, neurokirurgia tai merkittävä trauma. Huomaa: Väliaikainen immobilisaatio, mukaan lukien > 4 tunnin lentomatka, voi myös olla VTE:n riskitekijä, erityisesti naisilla, joilla on myös muita riskitekijöitä.	Näissä tilanteissa on suositeltavaa lopettaa laastarin/tabletin/renkaan käyttö (elektiivisen leikkauksen kohdalla vähintään neljä viikkoa etukäteen), eikä sitä pidä jatkaa ennen kuin käyttäjä on ollut kaksi viikkoa täysin liikuntakykyinen. Jotain muuta raskaudenehkäisymenetelmää on käytettävä ei-toivotun raskauden ehkäisemiseksi. Antitromboottista hoitoa on harkittava, ellei renkaan käyttöä ole lopetettu etukäteen.
Positiivinen sukuanamneesi (tämänhetkinen tai aikaisempi VTE sisaruksella tai vanhemmalla, etenkin suhteellisen nuorella iällä, esim. alle 50-vuotiaana).	Jos perinnöllistä alttiutta epäillään, potilas on syytä ohjata erikoislääkärin tutkimuksiin ennen kuin minkään yhdistelmäehkäisyvalmisteen käytöstä päätetään.
Muut laskimotromboemboliaan liitetyt sairaudet.	Syöpä, systeeminen lupus erythematosus, hemolyyttisüreeminen oireyhtymä, krooninen tulehduksellinen suolistosairaus (Crohnin tauti tai haavainen koliitti) ja sirppisoluanemia.
ikäntyminen	Erityisesti yli 35 vuoden ikä

- Suonikohjujen ja pinnallisen laskimontukkotulehduksen mahdollisesta yhteydestä laskimotromboosin alkamiseen tai etenemiseen ei ole yksimielisyyttä.

- Laskimotromboemboolian suurempi riski raskauden ja erityisesti synnytyksen jälkeisten noin kuuden viikon aikana on otettava huomioon (ks. lisätiedot kohdasta 4.6 "Hedelmällisyys, raskaus ja imetys").

Laskimotromboemboolian oireet (syvä laskimotromboosi ja keuhkoemboolia)

Jos oireita ilmaantuu, naisia on neuvottava hakeutumaan välittömästi lääkärin hoitoon ja kertomaan, että he käyttävät yhdistelmäehkäisyvalmistetta.

Syvän laskimotromboosin (SLT) oireita voivat olla:

- toisen jalan ja/tai jalkaterän turvotus tai turvotus jalan laskimon kohdalla
- jalan kipu tai arkuus, joka saattaa tuntua vain seistessä tai kävellessä
- jalan lisääntynyt lämmöntunne, jalan ihon värin muutos tai punoitus.

Keuhkoemboolian oireita voivat olla:

- äkillisesti alkanut, selittämätön hengenahdistus tai nopeutunut hengitys
- äkillinen yskä, johon saattaa liittyä veriysköksiä
- pistävä rintakipu
- vaikea-asteinen pyöräytyks tai huimaus
- nopea tai epäsäännöllinen sydämen syke.

Jotkin näistä oireista (esim. hengenahdistus, yskä) ovat epäspesifisiä, ja ne voidaan tulkita virheellisesti yleisluontoisemmiksi tai vähemmän vakaviksi tapauksiksi (esim. hengitystieinfektioiksi).

Muita verisuonitukoksen merkkejä voivat olla: äkillinen kipu, turvotus ja sinertävä värimuutos raajassa.

Jos tukos tulee silmään, oireena voi olla esim. kivuton näön hämärtyminen, joka voi edetä näönmenetykseen. Joskus näön menetys voi tapahtua lähes välittömästi.

Valtimotromboemboolian (ATE) riski

Epidemiologisissa tutkimuksissa on osoitettu, että yhdistelmäehkäisyvalmisteiden käyttöön liittyvä suurentunut valtimotromboemboolian (sydäninfarkti) tai aivoverisuonitapahtuman (esim. aivojen ohimenevä verenkiertohäiriö (TIA), aivohalvaus) riski. Valtimotromboembooliset tapahtumat voivat johtaa kuolemaan.

Valtimotromboemboolian (ATE) riskitekijät

Valtimotromboemboolisten komplikaatioiden tai aivoverisuonitapahtuman riski yhdistelmäehkäisyvalmisteen käyttäjillä on korkeampi niillä naisilla, joilla on riskitekijöitä (ks. taulukko).

Ornibel-rengas on vasta-aiheinen, jos naisella on joko yksi vakava tai useampia ATE:n riskitekijöitä, mikä aiheuttaa suuren valtimotromboembooliariskin (ks. kohta 4.3). Jos naisella on useampi kuin yksi riskitekijä, nämä yhdessä voivat muodostaa yksittäisten tekijöiden summaa suuremman riskin. Tässä tapauksessa kokonaisriski on otettava huomioon. Jos hyöty-riski-suhteen katsotaan olevan negatiivinen, yhdistelmäehkäisyvalmistetta ei pidä määrätä (ks. kohta 4.3).

Taulukko: Valtimotromboemboolian (ATE) riskitekijät

Riskitekijä	Kommentti
ikäntyminen	Erityisesti yli 35 vuoden ikä
Tupakointi	Yhdistelmäehkäisyvalmistetta käyttäviä naisia on neuvottava olemaan tupakoimatta. Yli 35-vuotiaita, tupakoimista jatkavia naisia on vakavasti kehoitettava käyttämään jotakin muuta ehkäisy menetelmää.

- Epidemiologiset tutkimukset osoittavat, että ehkäisytablettien pitkäaikainen käyttö on kohdunkaulan syövän riskitekijä naisilla, joilla on ihmisen papilloomaviruksen (HPV) aiheuttama tartunta. On kuitenkin vielä epävarmaa, missä määrin tähän havaintoon vaikuttavat sekoittavat vaikutukset (esim. erot seksikumppaneiden määrässä tai estemenetelmien käytössä). Kohdunkaulasyövän riskistä Ornibel-renkaan käyttäjillä ei ole epidemiologisia tietoja (katso kohta "lääkärintarkastus/vastaanottokäynti").
- Meta-analyysi 54 epidemiologisesta tutkimuksesta osoitti, että yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjien suhteellinen rintasyöpäriski on hieman suurentunut (suhteellinen riskikerroin 1,24). Tämä riski häviää vähitellen 10 vuoden kuluessa yhdistelmäehkäisytablettien käytön lopettamisesta. Koska rintasyöpä on harvinainen alle 40-vuotiailla naisilla, yhdistelmäehkäisytabletteja käyttävillä tai hiljattain niitä käyttäneillä todettu rintasyöpädiagnoosien ylimäärä on pieni verrattuna rintasyöpäriskiin koko elinaikana. Lisäksi käyttäjiltä diagnosoidut rintasyöpätapaukset ovat yleensä kliinisesti varhaisemmassa vaiheessa kuin ehkäisytabletteja käyttämättömiltä diagnosoidut rintasyöpätapaukset. Havaittu suurentunut riski voi johtua rintasyövän varhaisemmasta diagnoosista suun kautta otettavien yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjillä, suun kautta otettavien yhdistelmäehkäisytablettien biologisista vaikutuksista tai molemmista.
- Harvinaisissa tapauksissa yhdistelmäehkäisytablettien käyttäjillä on todettu hyvänlaatuisia ja vielä harvemmin pahanlaatuisia maksakasvaimia. Yksittäistapauksissa nämä kasvaimet ovat johtaneet hengenvaarallisiin sisäisiin vatsaonteloverenvuotoihin. Tästä syystä erotusdiagnostisesti maksakasvaimen mahdollisuutta tulisi harkita, kun Ornibel-rengasta käyttävillä naisilla on voimakasta ylävatsakipua, suurentunut maksa tai merkkejä vatsaontelonsisäisestä verenvuodosta.

3. *ALAT-arvon kohoaminen*

- Kliinisissä tutkimuksissa, joissa käytettiin hepatiitti C -viruksen (HCV) hoitoon tarkoitettua yhdistelmää ombitasviiri/paritapreviiri/ritonaviri ja dasabuviriä ribaviirin kanssa tai ilman, naisilla, jotka käyttivät etinyyliestradiolia sisältävää lääkitystä, kuten hormonaalisia yhdistelmäehkäisyvalmisteita, transaminaasiarvo (ALAT) kohosi merkittävästi useammin yli viisinkertaiseksi viitearvon ylärajasta (ULN) (ks. kohdat 4.3 ja 4.5).

4. *Muut sairaudet*

- Naisilla, joilla on hypertriglyseridemia tai joilla sitä esiintyy suvussa, saattaa olla suurentunut haimatulehduksen riski yhdistelmäehkäisyvalmisteiden käytön aikana.
- Vähäistä verenpaineen kohoamista on raportoitu yhdistelmäehkäisyvalmisteiden käyttäjillä, mutta kliinisesti merkitsevä verenpaineen kohoaminen on harvinaista. Määriteltyä suhdetta hormoniehkäisyyn käytön ja kliinisen verenpaineen välillä ei ole osoitettu. Jos kuitenkin kliinisesti merkittävää verenpaineen kohoamista tapahtuu Ornibel-renkaan käytön aikana, lääkärin tulisi kehottaa lopettamaan renkaan käyttö ja hoitaa hypertensiota. Ornibel-renkaan käyttöä voidaan jatkaa, jos verenpainelääkityksellä saadaan aikaan normotensio.
- Seuraavia sairaustiloja tai niiden pahenemista on raportoitu esiintyneen sekä raskauden että yhdistelmäehkäisyyn käytön yhteydessä, mutta niiden yhteydestä yhdistelmäehkäisyyn käyttöön ei ole pitävää näyttöä: kolestaasiin liittyvä keltaisuus ja/tai kutina, sappikivien muodostuminen porfyria, systeeminen lupus erythematosus, hemolyytis-ureeminen oireyhtymä, Sydenhamin korea, herpes gestationis, otoskleroosiin liittyvä kuulonalenema.
- Eksogeeniset estrogeenit saattavat indusoida tai pahentaa (perinnöllisen) angioedeeman oireita.
- Ornibel-renkaan käytön keskeyttäminen saattaa olla tarpeen akuuteissa tai kroonisissa maksan toimintahäiriöissä, kunnes maksafunktioarvot ovat normalisoituneet. Renkaan käyttö on

lopetettava, jos ensin raskausaikana tai aiemman sukupuolihormonien käytön aikana ilmennyt kolestaasiin liittyvä keltaisuus ja/tai kutina uusiutuu.

- Vaikka estrogeeneilla ja progestageeneilla voi olla vaikutusta perifeeriseen insuliiniresistenssiin tai glukoosinsietoon, hormonaalista ehkäisyä käyttävien naisten diabeteshoidon muuttamistarpeesta ei ole näyttöä. Ornibel-rengasta käyttäviä diabetespotilaita on kuitenkin seurattava etenkin ensimmäisten käyttökuukausien aikana.
- Crohnin taudin ja haavaisen paksusuolen tulehduksen ilmaantumista tai vaikeutumista on raportoitu tapahtuneen hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden käytön yhteydessä, mutta näyttöä näiden yhteydestä toisiinsa ei ole osoitettu sitovasti
- Maksaläiskää voi joskus esiintyä, erityisesti jos niitä on esiintynyt raskausaikana. Maksaläiskien saamiseen taipuvaisten naisten tulisi välttää aurinkoa ja ultraviolettisäteilyaltistusta Ornibel-renkaan käytön aikana.
- Jos käyttäjällä on jokin seuraavista, hän ei ehkä pysty asettamaan Ornibel-rengasta tai se saattaa pudota: kohdunkaulan prolapsi, kystosee ja/tai rektosee, vakava tai krooninen ummetus.
- Erittäin harvoin on raportoitu Ornibel-renkaan virheellisestä asettamisesta virtsaputkeen ja mahdollisuudesta joutua virtsarakkoon. Siksi virheellisen asetuksen mahdollisuus on otettava huomioon erotusdiagnosoinnissa kystitiitin oireiden ilmetessä.
- Ornibel-renkaan käytön aikana saattaa joskus esiintyä emätintulehdusta. Ei ole olemassa indikaatioita siitä, että emätintulehduksen hoito vaikuttaisi Ornibel-renkaan tehokkuuteen tai että Ornibel-renkaan käyttö vaikuttaisi emätintulehduksen hoitoon (katso kohta 4.5).
- Hyvin harvoin on raportoitu, että rengas jää kiinni emättimen kudoksiin niin, että se edellyttää poistamista terveydenhuollon ammattihenkilön luona. Joissain tapauksissa, kun renkaan päälle on kasvanut kudosta, rengas on voitu poistaa katkaisemalla se; tällöin emätinkudosta ei ole tarvinnut leikata.

Masentunut mieliala ja masennus ovat tunnettuja hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden käyttöön liittyviä haittavaikutuksia (ks. kohta 4.8). Masennus voi olla vakavaa, ja se on itsetuhoisen käyttäytymisen ja itsemurhan tunnettu riskitekijä. Naisia on kehoitettava ottamaan yhteyttä lääkäriinsä, jos heillä esiintyy mielialan muutoksia ja masennuksen oireita, myös pian hoidon aloittamisen jälkeen.

LÄÄKÄRIN TUTKIMUS/VASTAANOTTO

Ennen Ornibel-renkaan käytön aloittamista tai uudelleen aloittamista, potilaan sairaushistoria on selvitettävä täydellisesti (mukaan lukien sukuanamneesi), ja raskaus on suljettava pois. Potilaan verenpaine on mitattava, ja hänelle on tehtävä lääkärintarkastus ottaen huomioon vasta-aiheet (katso kohta 4.3) ja varoitukset (katso kohta 4.4). On tärkeää kiinnittää naisen huomiota laskimo- ja valtimoveritulppia koskeviin tietoihin, kuten renkaan käyttöön liittyvään riskiin verrattuna muihin yhdistelmäehkäisyvalmisteisiin, laskimo- ja valtimoveritulppien oireisiin, tiedossa oleviin riskitekijöihin sekä siihen, mitä tehdä, jos epäilee veritulppaa.

Naista on myös neuvottava lukemaan pakkausseloste huolellisesti ja noudattamaan siinä annettuja ohjeita. Tarkastuskäyntien tiheyden ja luonteen pitää perustua vakiintuneisiin hoitosuosituksiin, ja ne on toteutettava kunkin naisen kliinisten tarpeiden mukaisesti.

Naisia on varoitettava siitä, että hormonaaliset ehkäisyvalmisteet eivät suojaa HIV-infektiolta (AIDS) tai muilta sukupuoliteitse tarttuvilta taudeilta.

HEIKENTYNYT TEHO

Käyttöohjeiden noudattamatta jättäminen (kohta 4.2) tai plasman etinyyliestradioli- tai etonogestreelepitoisuutta laskeva samanaikainen lääkitys (kohta 4.5) voivat heikentää Ornibel-renkaan ehkäisytehoa.

VAIKUTUKSET KIERTOON

Epäsäännöllistä verenvuotoa emättimestä (tiputtelu- tai välivuotoa) voi esiintyä etenkin ensimmäisten Ornibel-renkaan käyttökuukausien aikana. Jos vuotohäiriöitä ilmaantuu, vaikka Ornibel-rengasta olisi aiemmin käytetty syklien mukaan, ei-hormonaaliset syyt on syytä ottaa huomioon. Asianmukaiset diagnostiset toimenpiteet ovat perusteltuja maligniteetin tai raskauden poissulkemiseksi. Näihin voi sisältyä myös kaavinta.

Joissakin tapauksissa renkaattoman jakson aikana ei tule tyhjennysvuotoa. Jos Ornibel-rengasta on käytetty kohdassa 4.2 annettujen ohjeiden mukaan, käyttäjä ei todennäköisesti ole raskaana. Jos Ornibel -rengasta ei kuitenkaan ole käytetty ohjeiden mukaan ennen tyhjennysvuodon ensimmäistä poisjääntiä tai jos jo kaksi tyhjennysvuotoa on jäänyt tulematta, raskauden mahdollisuus on suljettava pois ennen Ornibel-renkaan käytön jatkamista.

MIEHEN ALTISTUMINEN ETINYYLIESTRADIOLILLE JA ETONOGESTEREELILLE

Miespuolisten seksikumppaneiden etinyyliestradiolille ja etonogestereelille altistumisen laajuutta ja mahdollista farmakologista roolia peniksen kautta imeytymisessä ei ole tutkittu.

RIKKOUTUNEET RENKAAT

Ornibel-renkaan on raportoitu rikkoutuneen käytön aikana (katso kohta 4.5). Renkaan rikkoutumiseen liittyviä emättimen vaurioita on raportoitu. Käyttäjää neuvotaan poistamaan rikkoutunut rengas sekä asettamaan uusi rengas mahdollisimman pian ja käyttämään lisäehkäisyä, kuten miesten kondomia, seuraavien 7 päivän ajan. Raskauden mahdollisuus on otettava huomioon, ja käyttäjän on oltava yhteydessä lääkäriin.

ULOSTYÖNTYMINEN

Ornibel-renkaan on raportoitu tulleen ulos emättimestä, jos se on esimerkiksi asetettu väärin, tamponia poistettaessa, yhdynnän aikana tai vaikeassa tai kroonisessa ummetuksessa. Jos rengas on pois sa emättimestä pitkään, ehkäisyteho heikkenee ja/tai voi esiintyä välivuotoja. Siksi on suositeltavaa tarkistaa säännöllisesti, että Ornibel-rengas on edelleen paikallaan (esim. ennen yhdyntää ja sen jälkeen).

Jos Ornibel on vahingossa tullut ulos emättimestä ja ollut ulkona **alle 3 tuntia**, ehkäisyteho ei ole heikentynyt. Renkaan voi huuhdella kylmässä tai haaleassa vedessä (älä käytä kuumaa vettä) ja asettaa takaisin, kuitenkin viimeistään 3 tunnin kuluessa.

Jos Ornibel-rengas on ollut ulkona emättimestä tai epäilet sen olleen ulkona emättimestä **yli 3 tuntia**, sen ehkäisyteho on saattanut heikentyä. Kohdassa 4.2 on annettu ohjeet, kuinka toimia, jos rengas tulee vahingossa ulos emättimestä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

YHTEISVAIKUTUKSET MUIDEN LÄÄKEVALMISTEIDEN KANSSA

Huom. Mahdollisten yhteisvaikutusten selvittämiseksi on tutustuttava samanaikaisesti käytettävien lääkevalmisteiden valmisteyhtevetoihin.

Muiden lääkkeiden vaikutukset Ornibeliin

Yhteisvaikutuksia saattaa ilmetä maksan mikrosomaalisia entsyymejä indusoivien lääkkeiden tai

kasvirohdosvalmisteiden kanssa, jotka voivat lisätä sukupuolihormonien puhdistumaa, mikä voi johtaa läpäisyvuotoihin ja/tai ehkäisytehon pettämiseen

Hoito

Entsyymi-induktio voidaan havaita jo muutaman hoitopäivän jälkeen. Maksimaalinen entsyymiinduktio ilmenee yleensä muutaman viikon kuluessa. Lääkehoidon lopettamisen jälkeen entsyymiinduktion vaikutus voi kestää noin neljän viikon ajan.

Lyhytaikainen hoito

Käytettäessä entsyymejä indusoivia lääkkeitä tai kasvirohdosvalmisteita naisen tulee väliaikaisesti käyttää Ornibel-renkaan lisäksi jotakin estemenetelmää tai valita jokin muu ehkäisykeino. Huom. Ornibeliä ei pidä käyttää pessarin, ehkäisykupin eikä naisten kondomin kanssa. Estemenetelmää on käytettävä samanaikaisesti käytettävän lääkityksen ajan sekä lisäksi 28 päivää lääkityksen lopettamisen jälkeen. Jos samanaikainen lääkitys kestää kauemmin kuin Ornibelin 3 viikon käyttösykli, seuraavan renkaan käyttö on aloitettava heti ilman tavanomaista taukoa.

Pitkäaikainen hoito

Käytettäessä pitkäkestoisesti maksan entsyymejä indusoivaa lääkitystä, suositellaan muun luotettavan ei-hormonaalisen ehkäisy menetelmän käyttöä.

Kirjallisuudessa on raportoitu seuraavia yhteisvaikutuksia.

Hormonaalisten yhdistelmäehkäisyvalmisteiden puhdistumaa lisäävät aineet

Yhteisvaikutuksia saattaa ilmetä maksan mikrosomaalisia entsyymejä indusoivien lääkkeiden tai kasvirohdosvalmisteiden, erityisesti sytokromi P450 (CYP) -entsyymien kanssa, jotka saattavat lisätä sukupuolihormonien puhdistumaa ja vähentää niiden pitoisuutta plasmassa ja heikentää hormonaalisten yhdistelmäehkäisyvalmisteiden, mukaan lukien Ornibelin, tehoa. Näitä valmisteita ovat fenytoiini, fenobarbitaali, primidoni, bosentaani, karbamatsepiini, rifampisiini sekä mahdollisesti myös okskarbatsepiini, topiramaatti, felbamaatti, griseofulviini, jotkut HIV-proteasasin estäjät (esim. ritonaviiri) ja ei-nukleosidirakenteiset käänteiskopioijaentsyymien estäjät (esim. efavirensi) ja mäkikuismarohdosta sisältävät valmisteet.

Aineet, joilla on vaihtelevia vaikutuksia hormonaalisten yhdistelmäehkäisyvalmisteiden puhdistumaan

Yhtäaikaisesti hormonaalisten yhdistelmäehkäisyvalmisteiden kanssa käytettynä monet HIV-proteasasin estäjät (esim. nefinaviiria) ja ei-nukleosidirakenteisia käänteiskopioijaentsyymien estäjiä (esim. nevirapiinia) sisältävät lääkeyhdistelmät ja/tai HCV:n hoitoon tarkoitetut yhdistelmät (esim. bosepreviiri, telapreviiri) voivat suurentaa tai pienentää progestiinin, mukaan lukien etonogestreenin, tai estrogeenin pitoisuutta plasmassa. Näiden muutosten kokonaisvaikutus voi joissakin tapauksissa olla kliinisesti merkittävä.

Aineet, jotka vähentävät hormonaalisten yhdistelmäehkäisyvalmisteiden puhdistumaa

Entsyymi-inhibiittoreihin liittyvien mahdollisten interaktioiden kliininen merkitys on tuntematon. Voimakkaiden CYP 3A4-entsyymi-inhibiittoreiden (esim. ketokonatsoli, itrakonatsoli, klaritromysiini) tai kohtalaisten CYP 3A4-entsyymi-inhibiittoreiden (esim. flukonatsoli, diltiatseemi, erytromysiini) yhtäaikainen käyttö voi nostaa estrogeenien tai progestiinin, mukaan lukien etonogestreenin, pitoisuutta plasmassa.

Renkaan rikkoutumista on raportoitu käytettäessä samanaikaisesti emättimeen annosteltavia valmisteita, kuten sienilääkkeitä, antibiootteja ja liukastusaineita (ks. kohta 4.4 ”Rikkoutuneet renkaat”). Farmakokineettisten tietojen perusteella emättimeen annettuna antimykootit ja spermisidit eivät todennäköisesti vaikuta Ornibel-renkaan ehkäisytehoon ja turvallisuuteen.

Hormonaaliset ehkäisyvalmisteet saattavat häiritä muiden lääkkeiden toimintaa. Tällöin niiden pitoisuus plasmassa ja kudoksessa voi joko nousta (esim. siklosporiini) tai laskea (esim. lamotrigiini).

Farmakodynaamiset yhteisvaikutukset

Samanaikainen käyttö ombitasviiri/paritapreviiri/ritonaviri-yhdistelmää ja dasabuviiria (ribaviriinin kanssa tai ilman) sisältävien lääkevalmisteiden kanssa saattaa lisätä ALAT-arvon kohoamisriskiä (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Tästä syystä Omibelin-käyttäjien on vaihdettava muuhun ehkäisy menetelmään (esim. pelkkää progestiinia sisältävään ehkäisyyn tai ei-hormonaalisiin menetelmiin) ennen tämän yhdistelmävalmisteen käytön aloittamista. Ornibel-valmisteen käyttö voidaan aloittaa uudelleen 2 viikon kuluttua tämän yhdistelmävalmisteen käytön lopettamisesta

LABORATORIOKOKKEET

Steroidiehkäisyyn käyttö voi vaikuttaa eräisiin laboratorioarvoihin, kuten maksan, kilpirauhasen, lisämunuaisen ja munuaisten toimintakokeiden biokemiallisiin parametreihin, kantajaproteiinien (esim. kortikosteroideja sitovan globuliinin ja sukupuolihormone ja sitovan globuliinin) ja lipidi/lipoproteiinifraktioiden pitoisuuksiin plasmassa, hiilihydraattiaineenvaihdunnan parametreihin ja veren hyytymis- ja fibrinolyysiparametreihin. Muutokset pysyvät yleensä normaalialueella

KÄYTTÖ TAMPONIEN KANSSA

Farmakokineettiset tiedot osoittavat, että käyttö tamponien kanssa ei vaikuta Ornibel-renkaan vapauttamien hormonien systeemisen imeytymisen. Harvoissa tapauksissa Ornibel voi tulla ulos tamponia poistettaessa (katso kohta "Mitä tehdä, jos rengas tulee vahingossa pois emättimestä").

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ornibel-renkaita ei saa käyttää raskauden aikana. Jos käyttäjä tulee raskaaksi Ornibel-renkaan käytön aikana, rengas on poistettava. Laajojen epidemiologisten tutkimusten mukaan synnyntäisten kehityshäiriöiden riski lapsella ei ole suurentunut raskautta edeltäneen yhdistelmäehkäisytablettien käytön yhteydessä eikä teratogeenisten vaikutusten riski silloin, kun yhdistelmäehkäisytabletteja on käytetty tahattomasti raskauden varhaisvaiheessa.

Pientä joukkoa naisia koskevassa kliinisessä tutkimuksessa osoitettiin, että emättimeen asetuksesta huolimatta Etonogestrel / Ethinylestradiolia sisältävän renkaan käytön aiheuttama kohdunsisäinen steroidipitoisuus on samanlainen kuin yhdistelmäehkäisyä käyttävillä (katso kohta 5.2). Etonogestrel / Ethinylestradiolia sisältävälle renkaalle altistuneiden raskauksien tuloksista ei ole raportoitu kliinisiä kokemuksia.

Kun Ornibel-renkaan käyttö aloitetaan uudelleen, on huomioitava, että laskimotromboemboolian riski on suurentunut synnytyksen jälkeisenä aikana (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Imetys

Yhdistelmäehkäisy saattaa vaikuttaa imetykseen, sillä ne voivat vähentää rintamaidon määrää ja muuttaa sen koostumusta. Siksi Ornibel-rengasta suositellaan yleensä käytettäväksi vasta, kun lapsi on vieroitettu rintamaidosta. Pieniä määriä kontraseptiivisiä steroideja ja/tai niiden metaboliitteja voi erittyä rintamaitoon yhdistelmäehkäisyyn käytön aikana, mutta ei ole todisteita tämän haitallisesta vaikutuksesta lapsen terveyteen.

Hedelmällisyys

Ornibel on tarkoitettu raskauden ehkäisyyn. Jos nainen haluaa lopettaa Ornibelin käytön tullakseen raskaaksi, on häntä neuvottava odottamaan ensimmäisten luonnollisten kuukautisten tuloa ennen kuin yrittää tulla raskaaksi. Tämä helpottaa synnytyksen ajankohdan määrittämistä

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Ornibel-renkaalla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Useimmin raportoidut haittavaikutukset Etonogestrel / Ethinylestradiolia sisältävän valmisteenkäyttöä koskevissa kliinisissä tutkimuksissa olivat päänsärky ja emättimen infektiot ja valkovuoto, joita jokaista raportoitu 5–6 %:lla naisista.

Valittujen haittavaikutusten kuvaus

Yhdistelmäehkäisyvalmisteita käyttävillä naisilla on havaittu valtimoiden ja laskimoiden tromboottisten ja tromboembolisten tapahtumien lisääntynyt riski. Näitä tapahtumia ovat mm. sydäninfarkti, aivohalvaus, ohimenevät aivoverenkiertohäiriöt (TIA), laskimoveritulppa ja keuhkoembolia. Tapahtumia kuvataan tarkemmin kohdassa 4.4.

Yhdistelmäehkäisyvalmisteilla ei ole ilmoitettu olevan vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Tätä käsitellään tarkemmin kohdassa 4.4.

Haittavaikutukset, joista on raportoitu kliinisissä tutkimuksissa, havainnointitutkimuksissa tai Etonogestrel / Ethinylestradiolia sisältävän renkaan markkinoille tulon jälkeen, on lueteltu alla olevassa taulukossa. Sopivin MedDRA-termi kuvaamaan tiettyä haittavaikutusta on valittu luetteloon.

Kaikki haittavaikutukset on lueteltu elinluokan ja esiintymistiheyden mukaan. yleinen ($\geq 1/100$ - $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$ - $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$ - $< 1/1\ 000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Elinjärjestelmä-luokka	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Tuntematon¹
Infektiot	emätintulehdus	Kohdunkaulan tulehdus, kystiitti, virtsatie-infektio		
Immuunijärjestelmä				yliherkkyysreaktiot, mukaan lukien angioedeema ja anafylaksia
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		lisääntynyt ruokahalu		
Psyykkiset häiriöt	masennus, seksuaalivietin heikentyminen	mielialan epävakaisuus, mielialamuutokset, mielialan vaihtelut		
Hermosto	päänsärky, migreeni	huimaus, heikentynyt tunto		
Silmät		näköhäiriöt		
Verisuonisto		kuumat aallot	laskimo-tromboembolia valtimo-tromboembolia	
Ruoansulatus-elimistö	vatsakipu, pahoinvointi	vatsan pullistuma,		

		ripuli, oksentelu, ummetus		
Iho ja ihonalainen kudos	akne	hiustenlähtö, ekseema, kutina, ihottuma		kloasma nokkosihottuma
Luusto, lihakset ja side- kudokset		selkäkipu, lihas- krampit, kipua raajassa		
Munuaiset ja virtsatiet		dysuria, virtsaamishäiriöt tihentynyt virtsaamisen tarve		
Sukupuolielimet ja rinnat	rintojen arkuus, genitaalialueiden kutina naisilla, kuukautiskivut, lantiokipu, emätineritteen muutokset	amenorrea, epämukava tunne rinnoissa, rintojen suureneminen, rintojen massa, kohdunkaulan polyyppi, verenvuoto yhdyntäessä, dyspareunia, kohdunkaulan uloskäntymä fibrokystiset rinnat, menorragia, metrorragia, lantion epämukavuus, pms-oireet virtsarakon kouristelut, emättimen kuumotus, hajua emättimestä, emätinkipu, ulkosynnyttimiin ja emättimeen liittyvä epämukavuus, ulkosynnyttimiin ja emättimeen liittyvä kuivuus	galaktorrea,	peniksen häiriöt
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		väsymys, ärtyneisyys, huonovointisuus,		emätinkudoksen kasvaminen renkaan päälle

		turvotus, vierasesine- tuntemus		
Tutkimukset	painonnousu	verenpaineen kohoaminen		
Vammat ja myrkytykset	emätinrenkaan aiheuttama epämukavuus, emätinrenkaan ekspulsio	emätinrenkaaseen liittyvä komplikaatio		renkaan rikkoutumiseen liittyvä emättimen vaurio

1) Vapaaehtoiseen raportointiin perustuva haittavaikutusten luettelo

Hormonikasvaimia, kuten rintasyöpää ja maksakasvaimia, on raportoitu yhdistelmähormonivalmisteiden käyttäjillä. Lisätietoja on kohdassa 4.4.

Ornibel-renkaan on raportoitu auenneen liitoskohdasta käytön aikana (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Yhteisvaikutukset

Läpäisyvuoto ja/tai ehkäisyn pettäminen saattavat johtua muiden lääkkeiden (entsyymi-indusorit) yhteisvaikutuksista hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden kanssa (ks. kohta 4.5).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden yliannostuksen ei ole raportoitu aiheuttavan vakavia haittavaikutuksia. Mahdollisia yliannostusoireita ovat: pahoinvointi, oksentelu ja erityisesti nuorilla tytöillä vähäinen verenvuoto emättimestä. Antidoottia ei ole ja hoito on oireenmukaista.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut gynekologiset, intravaginaaliset ehkäisyvälineet, emätinrenkas (progestiini ja estrogeeni), ATC-koodi: G02BB01

Vaikutusmekanismi

Ornibel sisältää etonogestreeliä ja etinyylestradiolia. Etonogestreeli on 19-nortestosteroni-johdettu progestiini, joka sitoutuu suurella affiniteetillä progesteronin reseptoreihin kohde-elimissä. Etinyylestradioli on estrogeeni, jota käytetään laajalti ehkäisyvalmisteissa. Etonogestrel / Ethinylestradiolia sisältävän renkaan ehkäisyteho perustuu monen eri tekijän yhteisvaikutukseen. Näistä tärkein on ovulaation estyminen.

Kliininen teho ja turvallisuus

Valmistetta koskeviin maailmanlaajuisiin (USA, EU ja Brasilia) klinisiin tutkimuksiin osallistuneet naiset olivat 18–40-vuotiaita. Ehkäisyteho osoittautui vähintään yhtä hyväksi kuin oraalisten ehkäisyvalmisteiden teho. Seuraavassa taulukossa esitetään Pearl-indeksit (raskauksien määrä 100:aa naista kohden käyttövuoden aikana), jotka saatiin Etonogestrel / Ethinylestradiolia sisältävän renkaan klinisissä tutkimuksissa.

Analyysi Menetelmä	Pearl-indeksi	95 % CI	Jaksojen määrä
ITT (käyttäjä + menetelmän pettäminen)	0,96	0,64 – 1,39	37 977
PP (menetelmän pettäminen)	0,64	0,35 – 1,07	28 723

Korkeampiannoksisia yhdistelmäehkäisytabletteja (0,05 mg etinyylestradiolia) käytettäessä sekä kohdun limakalvon- että munasarjasyövän esiintymisen riski pienenee. Se, koskeeko tämä myös matala-annoksisia ehkäisyvälineitä, kuten Etonogestrel / Ethinylestradiolia sisältäviä renkaita, on vielä vahvistamatta.

VUODOT

Suuri vertaileva tutkimus, jossa 150/30 µg levonorgestreelia/etinyylestradiolia OC (n = 512 vs n = 518), jossa vertailtiin emätinverenvuodon ominaisuuksia yli 13 kierrossa, osoitti pientä ilmaantuvuutta välivuotoihin, tiputteluvuotoon tai verenvuotoon Etonogestrel / Ethinylestradiolia sisältävän -renkaan käytössä (2,0–6,4 %). Lisäksi emättimen verenvuoto oli rajoittunut yksinomaan renkaattomaan jaksoon useimmissa tapauksissa (58,8–72,8 %).

VAIKUTUKSET LUUN MINERAALITIHEYTEEN

Etonogestrel / Ethinylestradiolia sisältävän -renkaan vaikutuksia (n = 76) luun mineraalitiheyteen (BMD) tutkittiin verrattuna ei-hormonaalista kierukkaa (IUD) (n = 31) käytäviin naisiin yli kahden vuoden ajan. Mitään haitallisia vaikutuksia luun tiheyteen ei havaittu.

Pediatriset potilaat

Etonogestrel / Ethinylestradiolia sisältävän renkaan turvallisuutta ja tehokkuutta alle 18-vuotiailla ei ole tutkittu.

5.2 Farmakokineetiikka

Etonogestreeli

Imeytyminen

Etonogestrel / Ethinylestradiolia sisältävästä -renkaasta vapautuva etonogestreeli imeytyy nopeasti emättimen limakalvolta. Etonogestreelin huippupitoisuus seerumissa noin 1 700 pg/ml saavutettiin noin 1 viikon kuluttua asetuksesta. Seerumipitoisuudet osoittavat pieniä heilahteluja ja laskevat hitaasti suunnilleen tasolle 1 600 pg/ml yhden viikon kuluttua, 1 500 pg/ml kahden viikon kuluttua ja 1 400 pg/ml kolmen viikon käytön jälkeen. Absoluuttinen hyötyosuus on noin 100 %, mikä on korkeampi kuin suun kautta otettuna. Pieneltä joukolta naisia, jotka käyttivät joko - Etonogestrel / Ethinylestradiolia sisältävää rengasta tai oraalista ehkäisyä, joka sisälsi 0,150 mg desogestreelia ja 0,020 mg etinyylestradiolia, mitattiin kohdunkaulan ja kohdunsisäiset etonogestreeli pitoisuudet. Havaitut pitoisuudet olivat verrannolliset toisiinsa nähden.

Jakautuminen

Etonogestreeli sitoutuu seerumin albumiiniin ja sukupuolihormonia sitovaan globuliiniin (SHBG). Etonogestreelin jakautumistilavuus on 2,3 l/kg.

Biotransformaatio

Etonogestreeli metaboloituu elimistössä täysin steroidimetabolismiin tyypillisiä reittejä. Näennäinen puhdistuma seerumista on noin 3,5 l/h. Suoraa vuorovaikutusta ei havaittu samanaikaisesti annetun etinyylestradiolin kanssa.

Eliminaatio

Etonogestreelin pitoisuus seerumissa vähenee kahdessa vaiheessa. Ensimmäisen vaiheen eliminaation puoliintumisaika on noin 29 tuntia. Metaboliitit erittyvät virtsaan ja sappeen suhteessa 1,7:1. Niiden eliminaation puoliintumisaika on noin 6 päivää.

Etinyylestradioli

Imeytyminen

Etonogestrel / Ethinylestradiolia sisältävästä -renkaasta vapautuva etinyylestradioli imeytyy nopeasti emättimen limakalvolta. Seerumin maksimipitoisuudet noin 35 pg/ml saavutetaan 3 päivää asettamisen jälkeen, ja ne alkavat laskea arvoon 19 pg/ml yhden viikon jälkeen, 18 pg/ml kahden viikon jälkeen ja 18 pg/ml 3 viikon käytön jälkeen. Kuukausittainen systeeminen etinyylestradiolia tistus (AUC_{0-∞}) Etonogestrel / Ethinylestradiolia sisältävää -rengasta käytettäessä on 10,9 ng·h/ml.

Absoluuttinen hyötyosuus on noin 56 %, mikä on verrattavissa etinyylestradioliin suun kautta otettuna. Pieneltä joukolta naisia, jotka käyttivät joko Etonogestrel / Ethinylestradiolia sisältävää -rengasta tai oraalista ehkäisyä, joka sisälsi 0,150 mg desogestreelia ja 0,020 mg etinyylestradiolia, mitattiin kohdunkaulan ja kohdunsisäiset etonogestreeli pitoisuudet. Havaitut pitoisuudet olivat verrannolliset toisiinsa nähden.

Jakautuminen

Etinyylestradioli on hyvin, mutta ei-spesifisesti sitoutunut seerumin albumiiniin. Jakautumistilavuus on noin 15 l/kg.

Biotransformaatio

Etinyylestradioli metaboloituu pääasiassa aromaattisen hydroksylaation kautta, mutta reaktiossa muodostuu laajasti erilaisia hydroksyloituja ja metyloituja metaboliitteja. Ne esiintyvät vapaina metaboliitteina ja konjugoituneina glukuronidien ja sulfaattien kanssa. Näennäinen puhdistuma on noin 35 l/h.

Eliminaatio

Etinyylestradiolipitoisuus seerumissa vähenee kahdessa vaiheessa. Loppuvaiheen eliminaatiolle on tyypillistä suuret yksilöiden väliset erot puoliintumisajassa, joka keskimäärin on noin 34 tuntia. Muuttumaton etinyylestradioli ei erity, etinyylestradiolin metaboliitit erittyvät virtsaan ja sappeen suhteessa 1,3:1. Metaboliittien erittymisen puoliintumisaika on noin 1,5 vuorokautta.

Erityisryhmät

Pediatriiset potilaat

Etonogestrel / Ethinylestradiolia sisältävän -renkaan farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu terveillä alle 18-vuotiailla naisilla, joilla on ollut ensimmäiset kuukautiset.

Vaikutukset munuaisten vajaatoimintaan

Ei ole tehty tutkimuksia, joissa arvioidaan Etonogestrel / Ethinylestradiolia sisältävän -renkaan farmakokinetiikkaa munuaissairauksissa.

Maksan vajaatoiminta

Ei ole tehty tutkimuksia, joissa arvioidaan Etonogestrel/ Ethinylestradiolia sisältävän -renkaan farmakokinetiikkaa maksasairauksissa. Steroidihormonit saattavat kuitenkin metaboloitua huonosti naisilla, joilla on maksan vajaatoimintaa.

Etniset ryhmät

Ei ole tehty muodollisia tutkimuksia, joissa arvioidaan etnisten ryhmien farmakokinetiikkaa.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Etinyliestradiolia ja etonogestreelia koskeva prekliininen aineisto (perinteiset farmakologiset turvallisuus-, toistoannoksen toksisuus -, genotoksisuus-, karsinogeenisyys- ja lisääntymistoksikologiset tutkimukset) ei anna aihetta epäilyille aiemmin tuntemattomista vaaroista ihmisille.

Ympäristöön kohdistuvien riskien arviointi

Tutkimukset ympäristöön kohdistuvien riskien arvioinnista ovat osoittaneet, että 17_α-etinyliestradiolista ja etonogestrestä saattaa olla vaaraa pintavesien eliöille (ks. kohta 6.6).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Etyleenivinyyliaasetattikopolymeeri (28 % vinyyliaasetattia)
Polyuretaani

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

2 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Pussi, jossa on yksi Ornibel-rengas. Pussi on valmistettu PET/Alumiini/LDPE:stä. Pussi suojaa valolta ja kosteudelta. Pussi on pakattu painettuun pahvikoteloon yhdessä pakkausselosteen ja naisten kalenteriin liitettävien tarrojen kanssa. Tarrat laitetaan kalenteriin muistuttamaan päivistä milloin rengas tulee asettaa ja milloin poistaa.

Yksi pahvipakkaus sisältää 1, 3 tai 6 rengasta.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ks. kohta 4.2.

Ornibel on asetettava viimeistään kuukautta ennen viimeistä käyttöpäivää, joka on merkitty pahvikoteloon ”EXP”. Viimeinen käyttöpäivä tarkoittaa kyseisen kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääkevalmiste voi olla haitallinen ympäristölle (ks. kohta 5.3). Käytetty Ornibel-rengas laitetaan pussiinsa, joka suljetaan kunnolla. Suljettu pussi on hävitettävä normaalin kotitalousjätteen mukana tai se viedään takaisin apteekkiin hävitettäväksi paikallisten vaatimusten mukaisesti. Käyttämätön (tai vanhentunut) Ornibel-rengas on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti. Ornibel-rengasta ei saa huuhtoa alas WC:stä eikä hävittää jäteveden mukana.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

34070

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

22.10.2019