

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Ornibel 0,120 mg/0,015 mg per 24 uur, hulpmiddel voor vaginaal gebruik

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Ornibel bevat 11,0 mg etonogestrel en 3,474 mg ethinylestradiol. De ring heeft een gemiddelde afgifte van 0,120 mg etonogestrel en 0,015 mg ethinylestradiol per 24 uur, gedurende een periode van drie weken.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Hulpmiddel voor vaginaal gebruik.

Ornibel is een flexibele, transparante, kleurloze tot bijna kleurloze ring, heeft een uitwendige diameter van 54 mm en een dwarsdoorsnede van 4 mm.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Anticonceptie.

Ornibel is bestemd voor vrouwen in de vruchtbare leeftijd. De veiligheid en werkzaamheid zijn onderzocht bij vrouwen tussen de 18 en 40 jaar.

Bij de beslissing om Ornibel voor te schrijven moet rekening worden gehouden met de huidige risicofactoren van de individuele vrouw, in het bijzonder met de risicofactoren voor veneuze tromboembolie (VTE) en hoe het risico op VTE met Ornibel zich verhoudt tot het risico met andere gecombineerde hormonale anticonceptiva (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Om de anticonceptieve werking van Ornibel te bewerkstelligen, moet Ornibel gebruikt worden volgens de instructies (zie 'Hoe wordt Ornibel gebruikt?' en 'Hoe te beginnen met Ornibel?').

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Ornibel bij adolescenten jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld.

Wijze van toediening

HOE WORDT ORNIBEL GEBRUIKT?

Ornibel kan door de vrouw zelf in de vagina worden ingebracht. De arts dient de vrouw te instrueren hoe Ornibel ingebracht en verwijderd moet worden. Voor het inbrengen van de ring kan de vrouw een houding kiezen die zij het meest prettig vindt, bijvoorbeeld staand met één been omhoog, gehurkt of liggend. Ornibel moet worden samengedrukt en hoog in de vagina worden ingebracht totdat de ring comfortabel zit. De exacte locatie in de vagina is niet belangrijk voor de anticonceptieve werking van de ring (zie afbeeldingen 1-4).

Als Ornibel ingebracht is (zie ‘Hoe te beginnen met Ornibel?’) dient de ring gedurende een periode van 3 weken onafgebroken in de vagina te blijven. Adviseer de vrouw om regelmatig de aanwezigheid van Ornibel in de vagina te controleren (bijvoorbeeld voor en na geslachtsgemeenschap). Als Ornibel uit de vagina raakt, dient de vrouw de instructies te volgen als beschreven in rubriek 4.2 ‘Wat te doen als de ring tijdelijk uit de vagina is geweest’ (voor meer informatie, zie ook rubriek 4.4 ‘Expulsie’). Na deze drie weken moet de ring worden verwijderd op dezelfde dag als waarop de ring werd ingebracht. Na een ringvrije periode van een week moet een nieuwe ring ingebracht worden (bijvoorbeeld, als Ornibel op een woensdag om ongeveer 22.00 de ring wordt ingebracht moet de ring drie weken later op woensdag om ongeveer 22.00 u weer verwijderd worden. De woensdag daarop moet een nieuwe ring ingebracht worden).

Ornibel kan verwijderd worden door de wijsvinger door de ring te haken of door de ring tussen wijs- en middelvinger te pakken en deze er dan uit te trekken (zie afbeelding 5). De ring moet na gebruik terug in het sachet worden gedaan (buiten het bereik van kinderen en huisdieren houden) en worden weggegooid als aangegeven in rubriek 6.6. Twee tot drie dagen na het verwijderen van Ornibel begint gewoonlijk een onttrekkingsbloeding, die mogelijk nog niet voorbij is op de dag dat een nieuwe ring ingebracht moet worden.

Gebruik met andere vrouwelijke vaginale barrièremethoden

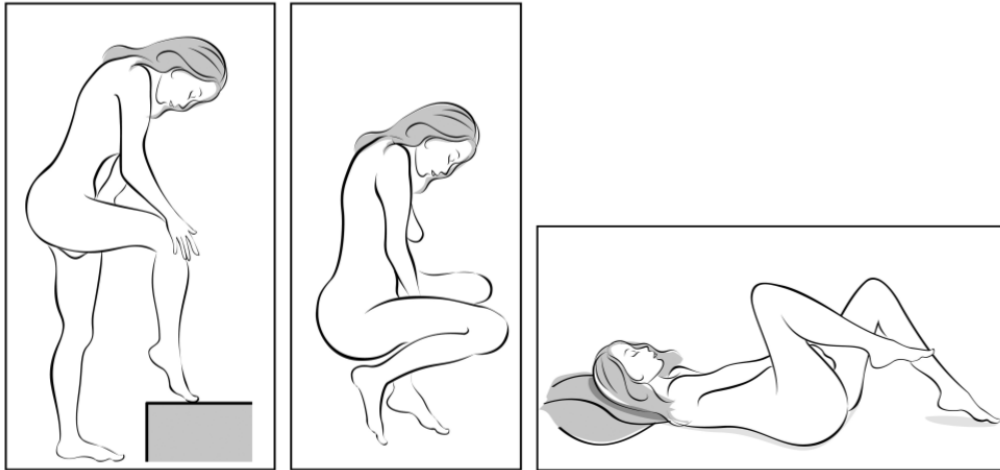
Ornibel kan de juiste plaatsing en positionering beïnvloeden van bepaalde barrièremethoden voor de vrouw zoals een pessarium of vrouwencondoom. Deze anticonceptiemethoden moeten niet als back-upmethode met Ornibel gebruikt worden.



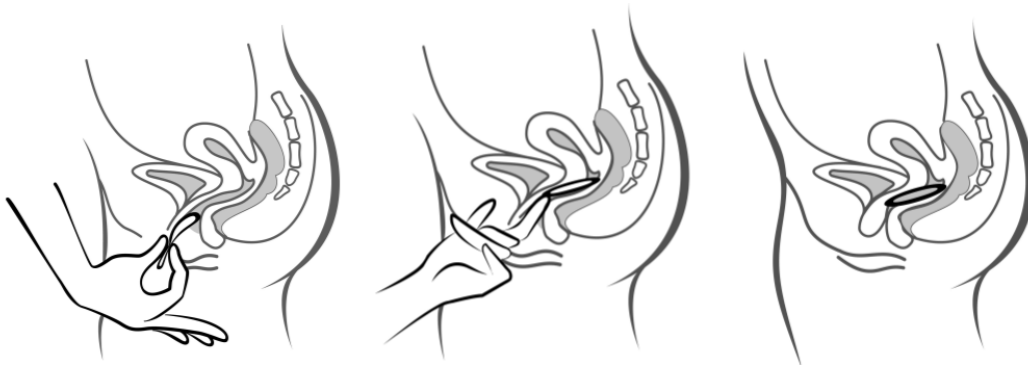
Afbeelding 1: Haal Ornibel uit het sachet



Afbeelding 2: Druk de ring samen



Afbeelding 3: Kies een prettige houding om de ring in te brengen

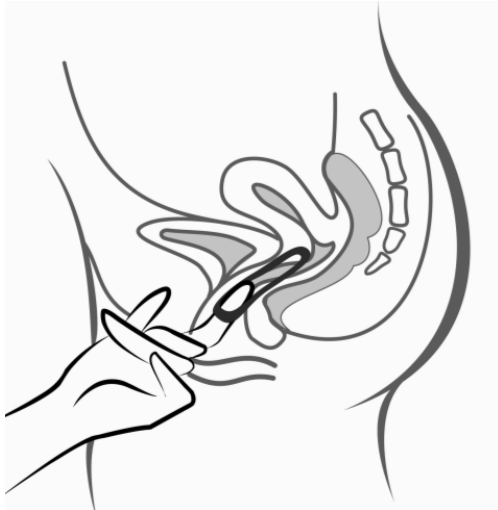


Afbeelding 4A

Afbeelding 4B

Afbeelding 4C

Breng de ring met een hand in de vagina (afbeelding 4A). Indien nodig kunnen de schaamlippen met de andere hand gespreid worden. Duw de ring door tot hoog in de vagina totdat deze comfortabel zit (afbeelding 4B). Laat de ring 3 weken zitten (afbeelding 4C).



Afbeelding 5: Ornibel kan verwijderd worden door de wijsvinger door de ring te haken of door de ring tussen wijs- en middelvinger te pakken en deze er dan uit te trekken

HOE TE BEGINNEN MET ORNIBEL?

Geen hormonaal anticonceptivum in de voorafgaande cyclus

Ornibel dient op de eerste dag van de natuurlijke cyclus te worden ingebracht (dat is op de eerste dag van de menstruatie). Het is ook mogelijk om op de tweede tot vijfde dag te beginnen maar in dat geval wordt aangeraden om tijdens de eerste 7 dagen van de eerste cyclus waarin Ornibel wordt gebruikt aanvullend een barrièremiddel te gebruiken.

Overschakelen van een ander gecombineerd hormonaal anticonceptivum

De vrouw moet Ornibel uiterlijk inbrengen op de dag na de gebruikelijke tabletvrije of pleistervrije periode of na inname van de laatste placebotablet van het voorafgaande gecombineerde hormonale anticonceptivum.

Indien de vrouw haar vorige methode consequent en correct heeft toegepast en het redelijkerwijs zeker is dat zij niet zwanger is, mag ze bovendien op iedere dag van de cyclus van haar vorige gecombineerde hormonale anticonceptivum overschakelen op Ornibel.

In geen geval mag de hormoonvrije periode van haar vorige methode verlengd worden tot voorbij de aanbevolen duur.

Overschakelen van een progestageenmethode (minipil, implantaat of injectie) of van een progestageenafgevend intra-uterien systeem (IUS)

De vrouw mag overschakelen van de minipil wanneer zij wil (van een implantaat of IUS op de dag van verwijdering en van een injectiepreparaat op de dag waarop de volgende injectie zou moeten worden gegeven), maar in al deze gevallen moet tijdens de eerste 7 dagen van Ornibel gebruik aanvullend een barrièremiddel worden gebruikt.

Na een abortus in het eerste trimester

De vrouw kan direct beginnen; in dit geval hoeven geen aanvullende anticonceptieve maatregelen te worden genomen. Als onmiddellijk starten niet wenselijk is moet de vrouw het advies volgen zoals beschreven onder 'Geen hormonaal anticonceptivum in de voorafgaande cyclus'. De vrouw moet dan wel geadviseerd worden om in de tussentijd een andere anticonceptiemethode te gebruiken.

Na een bevalling of na een abortus in het tweede trimester

Voor vrouwen die borstvoeding geven, zie rubriek 4.6.

Aangeraden wordt om te starten tijdens de vierde week na de partus of na een abortus in het tweede trimester. Als een vrouw later begint, dan wordt aangeraden om tijdens de eerste 7 dagen aanvullend een barrièremiddel te gebruiken. Mocht in deze situatie inmiddels geslachtsgemeenschap hebben plaatsgevonden, dan moet eerst een eventuele zwangerschap worden uitgesloten of moet de eerste menstruatie worden afgewacht voordat de vrouw met Ornibel begint.

AFWIJKINGEN VAN HET AANBEVOLEN GEBRUIK

De anticonceptieve werking en de cycluscontrole kunnen verminderd zijn als de vrouw van het aanbevolen gebruik afwijkt. Om vermindering van de anticonceptieve werking te voorkomen kan bij afwijkend gebruik het volgende advies gegeven worden:

- **Wat te doen bij een te lange ringvrije periode**

De vrouw moet een nieuwe ring inbrengen zodra ze eraan denkt. Gedurende 7 dagen moet aanvullend een barrièremiddel, zoals een mannencondoom, worden gebruikt. Als in de ringvrije periode geslachtsgemeenschap heeft plaatsgevonden dan moet rekening gehouden worden met een mogelijke zwangerschap. Hoe langer de ringvrije periode, hoe groter de kans op een zwangerschap.

- **Wat te doen als de ring tijdelijk uit de vagina is geweest**

Ornibel dient gedurende een periode van drie weken onafgebroken in de vagina te blijven. Mocht de ring toch uit de vagina raken, dan kan deze worden afgespoeld met koud tot handwarm water (niet heet) en dient deze direct te worden teruggeplaatst.

Als Ornibel **korter dan 3 uur** uit de vagina is geweest, dan is de anticonceptieve werking van de ring niet verminderd. De vrouw moet de ring zo snel mogelijk opnieuw inbrengen, maar uiterlijk binnen 3 uur.

Als de ring in de **1e of 2e week van de 3-weekse gebruiksperiode langer dan 3 uur** uit de vagina is geweest, of wanneer dit vermoed wordt, dan kan de anticonceptieve werking van de ring verminderd zijn. De vrouw moet de ring opnieuw inbrengen zodra zij eraan denkt. Daarnaast moet zij aanvullend een barrièremiddel zoals een condoom gebruiken totdat de ring minstens 7 dagen aaneengesloten in de vagina heeft gezeten. Hoe langer Ornibel buiten de vagina is geweest en hoe dichter dit bij de normale ringvrije periode plaatsvond, hoe groter het risico op zwangerschap is.

Als de ring in de **3e week van de 3-weekse gebruiksperiode langer dan 3 uur** uit de vagina is geweest, of wanneer dit vermoed wordt, dan kan de anticonceptieve werking van de ring verminderd zijn. De vrouw dient de betreffende ring niet meer te gebruiken en een van de volgende twee adviezen op te volgen:

- 1) Breng onmiddellijk een nieuwe ring in.
Let op, het inbrengen van een nieuwe ring betekent de start van een volgende 3-weekse gebruiksperiode. De vrouw ondervindt mogelijk geen onttrekkingsbloeding, maar tijdens het gebruik van de nieuwe ring kan een doorbraakbloeding of spotting optreden.
- 2) Wacht de onttrekkingsbloeding af en breng een nieuwe ring in binnen 7 dagen (7 x 24 uur) nadat de vorige ring verwijderd of uit de vagina geraakt is.
Let op, deze mogelijkheid dient alleen gekozen te worden wanneer de ring in de voorafgaande 7 dagen onafgebroken gebruikt is.

Als Ornibel gedurende een onbekende tijd uit de vagina is geweest, moet men rekening houden met een mogelijke zwangerschap. Voordat een nieuwe ring wordt ingebracht moet zwangerschap uitgesloten worden.

- **Wat te doen als de ring te lang is gebruikt**

Hoewel dit niet het aangeraden gebruik is blijft de anticonceptieve werkzaamheid adequaat zolang Ornibel niet langer dan 4 weken is gebruikt. De vrouw kan gewoon een ringvrije periode van 1 week aanhouden en vervolgens een nieuwe ring inbrengen. Als Ornibel langer dan 4 weken gebruikt wordt, dan is de anticonceptieve werking van de ring mogelijk verminderd. Voordat een nieuwe ring wordt ingebracht moet een zwangerschap worden uitgesloten.

Als de vrouw zich niet aan het aanbevolen gebruik heeft gehouden en vervolgens geen onttrekkingsbloeding heeft in de daaropvolgende ringvrije periode, moet een zwangerschap worden uitgesloten voordat een nieuwe Ornibel wordt ingebracht.

DE MAANDELIJKSE BLOEDING UITSTELLEN OF BLIJVEND NAAR EEN ANDERE DAG VERPLAATSEN

Indien het in uitzonderlijke gevallen nodig is een maandelijks bloeding **uit te stellen**, kan de vrouw zonder ringvrije periode starten met een nieuwe ring. De volgende ring kan weer drie weken gebruikt worden. Tijdens het verlengde gebruik (het zogenaamde doorringen) kan er enig bloedverlies optreden (doorbraakbloeding of 'spotting'). Het gebruik van Ornibel kan weer gewoon voortgezet worden na de gebruikelijke ringvrije periode van 1 week.

Als een vrouw de begintag van haar menstruatie blijvend wil **veranderen** kan ze haar ringvrije periode verkorten met zoveel dagen als ze wil. Hoe korter de ringvrije periode, hoe groter de kans dat ze geen onttrekkingsbloeding zal hebben en dat er een doorbraakbloeding of spotting optreedt tijdens het gebruik van de volgende ring.

4.3 Contra-indicaties

Gecombineerde hormonale anticonceptiva mogen in de volgende situaties niet worden gebruikt. Als een van deze aandoeningen voor het eerst optreedt tijdens het gebruik van Ornibel dan moet de ring onmiddellijk worden verwijderd.

- Aanwezigheid van of risico op veneuze trombo-embolie (VTE)
 - Veneuze trombo-embolie – bestaande VTE (bij antistollingsmiddelen) of eerder doorgemaakte VTE (bijv. diepe veneuze trombose [DVT] of longembolie [PE])
 - Bekende erfelijke of verworven predispositie voor veneuze trombo-embolie, bijvoorbeeld APC-resistentie (waaronder factor V-Leiden), antitrombine-III-deficiëntie, proteïne C- deficiëntie, proteïne S-deficiëntie
 - Zware operatie met langdurige immobilisatie (zie rubriek 4.4)
 - Een hoog risico op veneuze trombo-embolie door de aanwezigheid van meerdere risicofactoren (zie rubriek 4.4).

- Aanwezigheid van of risico op arteriële trombo-embolie (ATE)
 - Arteriële trombo-embolie – bestaande arteriële trombo-embolie, eerder doorgemaakte arteriële trombo-embolie (bijv. myocardinfarct) of prodromale aandoening (bijv. angina pectoris)
 - Cerebrovasculaire ziekte – bestaande beroerte, eerder doorgemaakte beroerte of prodromale aandoening (bijv. transiënte ischemische aanval, (TIA))
 - Bekende erfelijke of verworven predispositie voor arteriële trombo-embolie, bijvoorbeeld hyperhomocysteinemie en antifosfolipide-antistoffen (anticardioline-antistoffen, lupusanticoagulans)
 - Voorgeschiedenis van migraine met focale neurologische symptomen
 - Een hoog risico op arteriële trombo-embolie als gevolg van meerdere risicofactoren (zie rubriek 4.4) of door de aanwezigheid van een ernstige risicofactor zoals:
 - diabetes mellitus met vasculaire symptomen
 - ernstige hypertensie
 - ernstige dyslipoproteïnemie.
 - Bestaande of eerder doorgemaakte pancreatitis geassocieerd met ernstige hypertriglyceridemie
 - Bestaande of eerder doorgemaakte ernstige leveraandoening zolang de leverfunctiewaarden niet genormaliseerd zijn
 - Bestaande levertumor (goed- of kwaadaardig) of een anamnese hiervan
 - Aanwezigheid of vermoeden van geslachtshormoonafhankelijke maligne aandoeningen van de geslachtsorganen of de mammae
 - Vaginale bloedingen waarvan de oorzaak niet is vastgesteld

- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Ornibel is gecontra-indiceerd voor gelijktijdig gebruik met geneesmiddelen die ombitasvir/paritaprevir/ritonavir en dasabuvir bevatten (zie rubriek 4.4 en 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Waarschuwingen

Indien een of meer van de hieronder vermelde aandoeningen of risicofactoren aanwezig zijn, moet met de vrouw besproken worden of Ornibel geschikt is.

In het geval van verergering of eerste optreden van een of meer van deze aandoeningen of risicofactoren dient de vrouw het advies te krijgen om contact op te nemen met haar arts, om te bepalen of het gebruik van Ornibel moet worden gestaakt.

1. Circulatoire aandoeningen

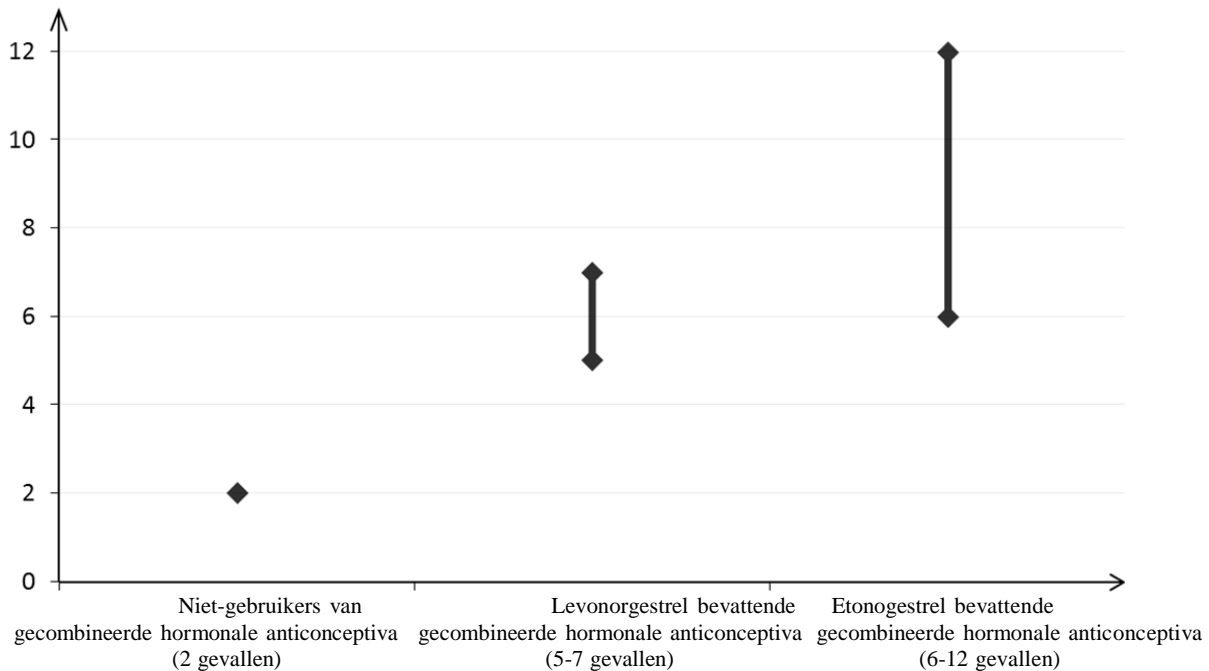
Risico op veneuze trombo-embolie (VTE)

- Het gebruik van ieder gecombineerd hormonaal anticonceptivum verhoogt het risico op veneuze trombo-embolie (VTE), in vergelijking met geen gebruik. **Producten die levonorgestrel, norgestimaat of norethisteron bevatten, zijn geassocieerd met het laagste risico op VTE. Andere producten, zoals Ornibel, kunnen tot twee keer dit risiconiveau hebben. De beslissing om een ander product te gebruiken dan een product met het laagste risico op VTE mag uitsluitend worden genomen nadat dit met de vrouw besproken is, om te verzekeren dat zij begrijpt dat zij risico heeft op VTE met Ornibel, hoe haar huidige risicofactoren dit risico beïnvloeden en dat haar risico op VTE het hoogst is in het allereerste jaar dat zij het product gebruikt. Er zijn ook enige aanwijzingen dat het risico verhoogd is wanneer opnieuw gestart wordt met een gecombineerd hormonaal anticonceptivum nadat het gebruik gedurende 4 weken of langer werd onderbroken.**
- Bij vrouwen die geen gecombineerd hormonaal anticonceptivum gebruiken en niet zwanger zijn, zullen ongeveer 2 van de 10.000 vrouwen over een periode van één jaar VTE ontwikkelen. Bij iedere individuele vrouw kan het risico echter veel hoger zijn, afhankelijk van haar onderliggende risicofactoren (zie hieronder).
- Naar schatting zullen ongeveer 61 van de 10.000 vrouwen die een, levonorgestrel bevattend gecombineerd hormonaal anticonceptivum met een lage dosis gebruiken, over een periode van één jaar een VTE ontwikkelen. Er zijn inconsistente resultaten gevonden met betrekking tot het risico op VTE met een ring die etonogestrel/ethinylestradiol bevat, vergeleken met levonorgestrel bevattende gecombineerde hormonale anticonceptiva (waarbij de schattingen van het relatieve risico varieerden van geen stijging, RR = 0,96, tot een bijna tweevoudige stijging, RR = 1,90). Dit komt overeen met ongeveer 6 tot 12 VTE's in een jaar, onder 10.000 vrouwen die een ring met etonogestrel/ethinylestradiol gebruiken.
- In beide gevallen is het aantal VTE's per jaar kleiner dan het verwachte aantal bij vrouwen tijdens de zwangerschap of in de periode na de bevalling.

- VTE kan in 1-2% van de gevallen een dodelijke afloop hebben.

Aantal VTE-gevallen per 10.000 vrouwen in één jaar

Aantal VTE-gevallen



1 Middelste punt van het bereik ('mid-point of range') van 5-7 per 10.000 vrouwjaren, op basis van een relatief risico voor levonorgestrel bevattende gecombineerde hormonale anticonceptiva versus niet-gebruik van ongeveer 2,3 tot 3,6

- In extreem zeldzame gevallen is het optreden van trombose in andere bloedvaten gemeld bij gebruiksters van een gecombineerd hormonaal anticonceptivum, bijv. in hepatische, mesenteriale, renale of retinale venen en arteriën.

Risicofactoren voor VTE

Het risico op veneuze trombo-embolische complicaties bij gebruiksters van een gecombineerd hormonaal anticonceptivum kan substantieel verhoogd zijn bij een vrouw met additionele risicofactoren, vooral als er sprake is van meerdere risicofactoren (zie de tabel 'Aantal VTE-gevallen per 10.000 vrouwen in één jaar').

Ornibel is gecontra-indiceerd als een vrouw meerdere risicofactoren heeft waardoor zij een verhoogd risico op veneuze trombose heeft (zie rubriek 4.3). Als een vrouw meer dan één risicofactor heeft, is het mogelijk dat de stijging van het risico groter is dan de som van de afzonderlijke factoren – in dit geval dient rekening te worden gehouden met haar totale risico op VTE. Indien de balans van voordelen en

risico's als negatief wordt beschouwd, mag een gecombineerd hormonaal anticonceptivum niet worden voorgeschreven (zie rubriek 4.3).

Tabel: Risicofactoren voor VTE

Risicofactor	Toelichting
Obesitas (BMI hoger dan 30 kg/m ²)	Risico stijgt substantieel bij stijging van de BMI. Het is vooral belangrijk om te overwegen of er ook andere risicofactoren aanwezig zijn.
Langdurige immobilisatie, zware operatie, elke operatie aan benen of heup, neurochirurgie of groot trauma Opmerking: tijdelijke immobilisatie waaronder > 4 uur reizen per vliegtuig kan ook een risicofactor voor VTE zijn, vooral bij vrouwen met andere risicofactoren	In deze situaties is het aan te bevelen om het gebruik van de pleister/pil/ring te staken (in geval van een electieve chirurgische ingreep minimaal vier weken vóór de ingreep) en het gebruik niet eerder dan twee weken na volledige remobilisatie te hervatten. Er dient een andere anticonceptiemethode te worden gebruikt om onbedoelde zwangerschap te voorkomen. Antitrombosebehandeling dient te worden overwogen als het gebruik van Ornibel niet vooraf is gestaakt.
Bij een positieve familiegeschiedenis (ooit opgetreden veneuze trombo-embolie, vooral op relatief jonge leeftijd, bijvoorbeeld vóór het 50ste jaar, bij broers, zussen of ouders).	Als een erfelijke aanleg wordt vermoed, dient de vrouw te worden doorverwezen naar een specialist voor advies voordat zij een besluit neemt over het gebruik van een gecombineerd hormonaal anticonceptivum.
Andere medische aandoeningen die geassocieerd zijn met VTE	Kanker, systemische lupus erythematoses, hemolytisch-uremisch syndroom, chronische inflammatoire darmziekte (ziekte van Crohn of colitis ulcerosa) en sikkelcelziekte.
Toenemende leeftijd	Vooraf boven de 35 jaar.

- Er is geen consensus over de mogelijke rol van spataderen en oppervlakkige tromboflebitis bij het ontstaan of de progressie van veneuze trombose.
- Er dient rekening te worden gehouden met het verhoogde risico op trombo-embolie tijdens de zwangerschap en vooral tijdens de 6 weken durende periode van het puerperium (voor informatie over 'Zwangerschap en borstvoeding' zie rubriek 4.6).

Symptomen van VTE (diepe veneuze trombose en longembolie)

Vrouwen dienen het advies te krijgen om, als er symptomen optreden, met spoed medische hulp in te roepen en de beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg te informeren dat zij een CHC gebruikt.

De volgende symptomen kunnen wijzen op diepe veneuze trombose (DVT):

- unilaterale zwelling van een been en/of voet of langs een ader in het been;
- pijn of gevoeligheid van een been die mogelijk alleen wordt gevoeld bij het staan of lopen;
- verhoogde temperatuur in het aangetaste been, rode of verkleurde huid op het been.

De volgende symptomen kunnen wijzen op longembolie (PE):

- plotseling ontstaan van onverklaarbare kortademigheid of snelle ademhaling;
- plotseling hoesten, mogelijk geassocieerd met hemoptoë (bloed ophoesten);
- scherpe pijn op de borst;
- ernstig licht gevoel in het hoofd of duizeligheid;
- snelle of onregelmatige hartslag.

Sommige van deze symptomen (bijv. ‘kortademigheid’, ‘hoesten’) zijn niet-specifiek en kunnen ten onrechte worden geïnterpreteerd als vaker voorkomende of minder ernstige aandoeningen (bijv. luchtweginfecties).

Andere verschijnselen die kunnen wijzen op vasculaire occlusie zijn: plotselinge pijn, zwelling en lichte blauwverkleuring van een ledemaat.

Als de occlusie in het oog is gelokaliseerd, kunnen de symptomen variëren van pijnloos wazig zien tot progressie tot verlies van het gezichtsvermogen. Soms kan verlies van het gezichtsvermogen bijna onmiddellijk optreden.

Risico op arteriële trombo-embolie (ATE)

In epidemiologisch onderzoek is het gebruik van gecombineerde hormonale anticonceptiva geassocieerd met een verhoogd risico op arteriële trombo-embolie (myocardinfarct) of cerebrovasculair accident (bijv. TIA [transiënte ischemische aanval], beroerte). Arteriële trombo-embolische voorvallen kunnen een dodelijke afloop hebben.

Risicofactoren voor ATE

Het risico op arteriële trombo-embolische complicaties of van een CVA bij gebruiksters van een gecombineerd hormonaal anticonceptivum is verhoogd bij vrouwen met risicofactoren (zie de tabel ‘Risicofactoren voor ATE’). Ornibel is gecontra-indiceerd als een vrouw één ernstige of meerdere risicofactoren voor ATE heeft waardoor zij een hoog risico op arteriële trombose heeft (zie rubriek 4.3). Als een vrouw meer dan één risicofactor heeft, is het mogelijk dat de stijging van het risico groter is dan de som van de afzonderlijke factoren – in dit geval dient rekening te worden gehouden met haar totale risico. Indien de balans van voordelen en risico’s als negatief wordt beschouwd, mag een gecombineerd hormonaal anticonceptivum niet worden voorgeschreven (zie rubriek 4.3).

Tabel: Risicofactoren voor ATE

Risicofactor	Toelichting
Toenemende leeftijd	Vooraf boven de 35 jaar
Roken	Vrouwen dienen het advies te krijgen om niet te roken als zij een gecombineerd hormonaal anticonceptivum

	willen gebruiken. Vrouwen die ouder zijn dan 35 jaar en doorgaan met roken dienen het dringende advies te krijgen om een andere anticonceptiemethode toe te passen.
Hypertensie	
Obesitas (BMI hoger dan 30 kg/m ²)	Het risico stijgt substantieel bij stijging van de BMI. Vooral belangrijk bij vrouwen met additionele risicofactoren
Positieve familiegeschiedenis (ooit opgetreden arteriële trombo-embolie, vooral op relatief jonge leeftijd, bijvoorbeeld vóór het 50ste jaar, bij broers, zussen of ouders).	Als een erfelijke aanleg wordt vermoed, dient de vrouw te worden doorverwezen naar een specialist voor advies voordat zij een besluit neemt over het gebruik van een gecombineerd hormonaal anticonceptivum.
Migraine	Een verhoging van de frequentie of ernst van migraine tijdens het gebruik van een gecombineerd hormonaal anticonceptivum (die prodromaal kan zijn voor een CVA) kan een reden zijn om direct te stoppen.
Andere medische aandoeningen die geassocieerd zijn met aandoeningen van de bloedvaten	Diabetes mellitus, hyperhomocysteinemie, hartklepziekte en atriumfibrilleren, dislipoproteïnemie en systemische lupus erythematoses.

Symptomen van ATE

Vrouwen dienen het advies te krijgen om, als er symptomen optreden, met spoed medische hulp in te roepen en de beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg te informeren dat zij een gecombineerd hormonaal anticonceptivum gebruiken.

De volgende symptomen kunnen wijzen op een cerebrovasculair accident (CVA):

- plotseling verdoofd gevoel of zwakte van gezicht, arm of been, vooral aan één zijde van het lichaam;
- plotselinge moeite met lopen, duizeligheid, verlies van evenwicht of coördinatie;
- plotselinge verwardheid, moeite met praten of begrijpen;
- plotselinge moeite met zien in één of beide ogen;
- plotselinge, ernstige of langdurige hoofdpijn zonder bekende oorzaak;
- verminderd bewustzijn, of flauwvallen met of zonder epileptische aanval.

Symptomen van voorbijgaande aard suggereren dat het voorval een transiënte ischemische aanval (TIA) is.

De volgende symptomen kunnen wijzen op een myocardinfarct (MI):

- pijn, ongemak, druk, of een zwaar, beklemmend of vol gevoel in de borst, arm of onder het borstbeen;
- ongemak dat uitstraalt naar de rug, kaak, keel, arm, maag;
- vol gevoel, indigestie of naar adem snakken;

- transpireren, misselijkheid, braken of duizeligheid;
 - extreme zwakte, angst of kortademigheid;
 - snelle of onregelmatige hartslag.
- In geval van vermoede of bevestigde VTE of ATE moet het gebruik van het gecombineerde hormonale anticonceptivum worden gestaakt. Er moet worden gestart met een andere, geschikte anticonceptiemethode wegens de teratogeniteit van anticoagulantia (coumarine-derivaten).

2. *Tumoren*

- Epidemiologische studies geven aan dat langdurig gebruik van orale anticonceptiva een risicofactor vormt voor het optreden van cervixcarcinoom bij vrouwen die met het humaan papillomavirus (HPV) geïnfecteerd zijn. Er bestaat echter onduidelijkheid over de mate waarin dit is toe te schrijven aan versturende factoren (bijv. verschillen in het aantal seksuele partners of het gebruik van barrièremiddelen). Er zijn geen epidemiologische gegevens beschikbaar over het risico van cervixcarcinoom bij gebruiksters van Ornibel (zie rubriek 4.4 Medisch onderzoek en controle).
- Een meta-analyse van 54 epidemiologische studies heeft laten zien dat bij vrouwen die een gecombineerd oraal anticonceptivum gebruiken een licht verhoogd relatief risico bestaat dat borstkanker wordt gediagnosticeerd (RR = 1,24). Dit verhoogde risico verdwijnt geleidelijk in de loop van 10 jaar na het stoppen met het orale anticonceptivum. Omdat borstkanker zelden voorkomt bij vrouwen beneden de 40 jaar, is het extra aantal borstkankerdiagnoses in vrouwen die een gecombineerd oraal anticonceptivum gebruiken of in een recent verleden gebruikt hebben klein ten opzichte van het levenslange risico op borstkanker. Er is een tendens dat borstkanker, gediagnosticeerd bij vrouwen die ooit een gecombineerd oraal anticonceptivum hebben gebruikt, zich klinisch in een minder vergevorderd stadium bevindt dan kanker gediagnosticeerd in vrouwen die nooit een gecombineerd oraal anticonceptivum hebben gebruikt. Het waargenomen verhoogde risicopatroon zou het gevolg kunnen zijn van een vroegere diagnose van borstkanker bij gebruiksters van een gecombineerd oraal anticonceptivum, van de biologische effecten van gecombineerde orale anticonceptiva, of van een combinatie van beide.
- In zeldzame gevallen zijn bij gebruiksters van gecombineerde orale anticonceptiva goedaardige levertumoren gemeld, en in nog zeldzamere gevallen kwaadaardige levertumoren. Incidenteel hebben deze tumoren tot levensbedreigende abdominale bloedingen geleid. Een levertumor moet in de differentiaaldiagnose worden meegenomen als bij vrouwen die Ornibel gebruiken sprake is van hevige pijn boven in de buik, leververgroting of verschijnselen die wijzen op een abdominale bloeding.

3. *Verhoogde ALAT-waarden*

- Tijdens klinische onderzoeken waarin patiënten met een hepatitis C-virus (HCV) infectie werden behandeld met de geneesmiddelen ombitasvir/paritaprevir/ritovanir en dasabuvir met of zonder ribavirine, kwam een transaminase (ALAT)-verhoging van meer dan 5 keer de bovengrens van de normaalwaarde significant vaker voor bij vrouwen die ethinylestradiolbevattende geneesmiddelen gebruikten, zoals gecombineerde hormonale anticonceptiva (zie rubriek 4.3 en 4.5).

4. *Andere aandoeningen*

- Bij vrouwen met hypertriglyceridemie, of een positieve familieanamnese hiervan, kan een verhoogd risico op pancreatitis bestaan als zij hormonale anticonceptiva gebruiken.
- Hoewel voor veel vrouwen die hormonale anticonceptiva gebruiken geringe verhogingen van de bloeddruk worden gerapporteerd, zijn klinisch relevante bloeddrukstijgingen zeldzaam. Een definitieve relatie tussen het gebruik van hormonale anticonceptiva en klinische hypertensie is niet aangetoond. Indien zich tijdens het Ornibel-gebruik een aanhoudende klinisch relevante hypertensie ontwikkelt, dient het Ornibel-gebruik voorzichtigheidshalve te worden gestaakt en dient de arts de verhoogde bloeddruk te behandelen. Waar nodig mag het gebruik van Ornibel worden hervat als met antihypertensieve therapie normale bloeddrukwaarden kunnen worden bereikt.
- Van de volgende aandoeningen is gerapporteerd dat ze kunnen optreden of kunnen verslechteren tijdens de zwangerschap en tijdens het gebruik van hormonale anticonceptiva, maar er is geen eenduidig bewijs dat er verband bestaat met het gebruik van hormonale anticonceptiva: geelzucht en/of aan cholestase gerelateerde pruritus; galstenen; porfyrie; gegeneraliseerde lupus erythematodes; het hemolytisch uremisch syndroom; chorea van Sydenham; herpes gestationis; aan otosclerose gerelateerd gehoorverlies.
- Exogene oestrogenen kunnen verschijnselen van (erfelijk) angio-oedeem induceren of verergeren.
- Acute of chronische leverfunctiestoornissen kunnen een onderbreking van het Ornibel gebruik noodzakelijk maken totdat de leverfunctiewaarden genormaliseerd zijn. Als cholestatische geelzucht en/of aan cholestase gerelateerde pruritus optreedt nadat dit eerder is opgetreden tijdens een zwangerschap of tijdens vroeger gebruik van geslachtshormonen, dient het gebruik van de ring te worden gestaakt.
- Hoewel oestrogenen en progestagenen een effect kunnen hebben op de perifere insulineresistentie en glucosetolerantie, is er geen bewijs dat dit een verandering van het therapeutische regime noodzakelijk maakt bij diabetespatiënten die een hormonaal anticonceptivum gebruiken. Echter, vrouwen met diabetes moeten met name in het begin van Ornibel gebruik onder zorgvuldige controle blijven.
- Er is melding gemaakt van het ontstaan of verslechtering van de ziekte van Crohn en ulceratieve colitis tijdens het gebruik van hormonale anticonceptiva, maar het bewijs voor een verband is niet overtuigend.
- Chloasma kan een enkele maal optreden, met name bij vrouwen met chloasma gravidarum in de anamnese. Vrouwen met een predispositie voor chloasma dienen blootstelling aan zonlicht of UV-straling te vermijden zolang ze Ornibel gebruiken.
- Als een vrouw last heeft van een van de volgende aandoeningen kan ze Ornibel mogelijk niet goed inbrengen of de ring verliezen: prolaps van de cervix uteri, cystokèle en/of rectokèle, ernstige of chronische obstipatie.
- Er zijn zeldzame gevallen gemeld waarbij Ornibel onbedoeld in de urethra is ingebracht, en mogelijk in de blaas terecht is gekomen. Daarom zou een verkeerde positionering van Ornibel moeten worden overwogen als alternatief bij de differentiaaldiagnose bij cystitis-achtige klachten.

- Het kan voorkomen dat vrouwen last krijgen van vaginitis tijdens het gebruik van Ornibel. Er zijn geen aanwijzingen dat de werkzaamheid van Ornibel beïnvloed wordt door de behandeling van vaginitis of dat Ornibel een effect heeft op de behandeling van vaginitis (zie rubriek 4.5).
- Er zijn zeldzame gevallen gemeld waarbij de ring vastkleefde aan vaginaal weefsel waardoor verwijdering door een arts noodzakelijk was. In sommige gevallen waarbij het weefsel over de ring was gegroeid, kon de ring verwijderd worden door de ring door te knippen zonder het bovenliggende vaginale weefsel in te snijden.

Depressieve stemming en depressie zijn bekende bijwerkingen van het gebruik van hormonale anticonceptiva (zie rubriek 4.8). Depressie kan ernstig zijn en is een bekende risicofactor voor suïcidaal gedrag en zelfmoord. Vrouwen moet worden aanbevolen om contact met hun arts op te nemen in geval van stemmingswisselingen en symptomen van depressie, ook kort na aanvang van de behandeling.

MEDISCH ONDERZOEK EN CONTROLE

Voordat met Ornibel wordt begonnen en ook wanneer het gebruik na een onderbreking wordt hervat, moet een volledige anamnese (inclusief een familiegeschiedenis) worden afgenomen en moet zwangerschap worden uitgesloten. De bloeddruk moet worden gemeten en er moet een lichamelijk onderzoek worden uitgevoerd op geleide van de contra-indicaties (rubriek 4.3) en waarschuwingen (rubriek 4.4). Het is belangrijk om de vrouw te attenderen op de informatie over veneuze en arteriële trombose, met inbegrip van het risico van Ornibel ten opzichte van andere gecombineerde hormonale anticonceptiva, de symptomen van VTE en ATE, de bekende risicofactoren en wat zij moet doen in het geval van een vermoede trombose.

De vrouw moet ook worden geïnstrueerd om de bijsluiter goed te lezen en zich te houden aan het gegeven advies. De frequentie en aard van de onderzoeken dienen gebaseerd te zijn op gangbare praktijkrichtlijnen en op individuele basis te worden aangepast.

Vrouwen dienen erop te worden gewezen dat hormonale anticonceptiva niet beschermen tegen hiv-infecties (aids) en andere seksueel overdraagbare aandoeningen.

VERMINDERDE WERKZAAMHEID

De werkzaamheid van Ornibel kan verminderd zijn bij afwijken van het aanbevolen gebruik (rubriek 4.2) of als het gelijktijdig met andere geneesmiddelen wordt gebruikt die de plasmaconcentratie van ethinylestradiol en/of etonogestrel verminderen (rubriek 4.5).

VERMINDERDE CYCLUSCONTROLE

Onregelmatig bloedverlies (spotting of doorbraakbloeding) kan optreden tijdens het gebruik van Ornibel. Als onregelmatig bloedverlies optreedt nadat eerdere cycli regelmatig waren en Ornibel volgens de aanwijzingen gebruikt is, moet rekening gehouden worden met een niet-hormonale oorzaak en zijn afdoende diagnostische maatregelen geïndiceerd om een maligniteit of een zwangerschap uit te sluiten. Dit kan eventueel curettage betekenen.

Bij sommige vrouwen kan het vóórkomen dat er geen onttrekkingsbloeding optreedt tijdens de ringvrije periode. Als Ornibel volgens de aanwijzingen in rubriek 4.2 is gebruikt, is het onwaarschijnlijk dat de vrouw zwanger is. Als Ornibel echter niet volgens deze aanwijzingen is gebruikt in de periode voorafgaand aan de eerste uitgebleven onttrekkingsbloeding of als er twee keer geen onttrekkingsbloeding optreedt, moet zwangerschap worden uitgesloten voordat het gebruik van de ring wordt voortgezet.

BLOOTSTELLING VAN DE MAN AAN ETHINYLESTRADIOL EN ETONOGESTREL

Er is geen onderzoek verricht naar de mate en mogelijk farmaceutische rol van blootstelling aan ethinylestradiol en etonogestrel in de mannelijke seksuele partner via absorptie door de penis.

GEBROKEN RINGEN

Er is gemeld dat Ornibel tijdens het gebruik brak (zie rubriek 4.5). Vaginaal letsel geassocieerd met het breken van de ring is gemeld. De vrouw wordt geadviseerd de gebroken ring te verwijderen en zo snel mogelijk een nieuwe ring in te brengen. Daarnaast dient zij gedurende de volgende 7 dagen aanvullend een barrièremiddel (bijvoorbeeld mannencondooms) te gebruiken. De mogelijkheid van een zwangerschap moet worden overwogen en de vrouw dient contact op te nemen met haar arts.

EXPULSIE

Het is gemeld dat Ornibel uit de vagina kan raken, bijvoorbeeld als de ring niet juist is ingebracht, tijdens het verwijderen van een tampon, tijdens geslachtsgemeenschap of in het geval van hevige of chronische obstipatie. Langdurige expulsie kan zwangerschap en/of doorbraakbloedingen tot gevolg hebben. De vrouw dient daarom geadviseerd te worden regelmatig de aanwezigheid van Ornibel te controleren en zodoende de werkzaamheid zeker te stellen (bijvoorbeeld voor en na geslachtsgemeenschap).

Als de ring **korter dan 3 uur** uit de vagina is geweest, is de anticonceptieve werking van de ring niet verminderd. De vrouw dient de ring af te spoelen met koud tot handwarm water (niet heet) en deze zo snel mogelijk opnieuw in te brengen, maar uiterlijk binnen 3 uur.

Als de ring **langer dan 3 uur** uit de vagina is geweest, of wanneer dit vermoed wordt, kan de anticonceptieve werking van de ring verminderd zijn. In dat geval dient de vrouw het overeenkomstige advies, zoals weergegeven in rubriek 4.2 'Wat te doen als de ring tijdelijk uit de vagina is geweest', op te volgen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

INTERACTIES MET ANDERE GENEESMIDDELEN

Let op! Controleer de voorschriften/bijsluiter van het geneesmiddel dat tegelijkertijd wordt toegediend om eventuele interacties vast te stellen.

Effecten van andere geneesmiddelen op Ornibel

Interacties kunnen optreden met geneesmiddelen of kruidenmiddelen die microsomale enzymen induceren, wat kan resulteren in een verhoogde klaring van geslachtshormonen en wat doorbraakbloedingen en/of zwangerschap tot gevolg kan hebben.

Behandelstrategie

Enzyminductie kan al na een paar dagen behandeling optreden. De maximale enzyminductie wordt in het algemeen binnen een paar weken gezien. Na het stoppen van de therapie kan de enzyminductie nog wel 4 weken aanhouden.

Kortdurende behandeling

Vrouwen onder behandeling met enzyminducerende geneesmiddelen of kruidenmiddelen moeten naast Ornibel tijdelijk een barrièremiddel gebruiken of een andere anticonceptiemethode kiezen. Let op: Ornibel mag niet gebruikt worden met een pessarium of vrouwencondoom. Het barrièremiddel moet tijdens de duur van de gelijktijdige geneesmiddelenbehandeling en nog 28 dagen na het stoppen van de behandeling gebruikt worden. Als de geneesmiddelenbehandeling doorloopt tot na het einde van de ringcyclus van 3 weken, moet de volgende ring zonder toepassing van de ringvrije periode ingebracht worden.

Langdurige behandeling

Bij vrouwen die langdurig behandeling met leverenzyminducerende werkzame stoffen ondergaan, wordt een andere betrouwbare, niet-hormonale anticonceptiemethode aangeraden.

De volgende interacties zijn bekend in de literatuur.

Stoffen die de klaring van gecombineerde hormonale anticonceptiva verhogen

Interacties kunnen optreden met geneesmiddelen of kruidenmiddelen die microsomale enzymen induceren, in het bijzonder de cytochroom P450 enzymen (CYP), wat kan leiden tot een verhoogde klaring en verlaagde plasmaconcentraties van geslachtshormonen. Hierdoor kan de betrouwbaarheid van gecombineerde hormonale anticonceptiva, waaronder Ornibel, verminderen. Dergelijke middelen zijn onder andere fenytoïne, fenobarbital, primidon, bosentan, carbamazepine, rifampicine en mogelijk ook oxcarbazepine, topiramaat, felbamaat, griseofulvine, sommige hiv-proteaseremmers (bijvoorbeeld ritonavir) en niet-nucleoside reverse transcriptaseremmers (bijvoorbeeld efavirenz) en producten die het kruidenmiddel sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) bevatten.

Stoffen met variabele effecten op de klaring van gecombineerde hormonale anticonceptiva

Veel combinaties van hiv-proteaseremmers (bijvoorbeeld nelfinavir) en niet-nucleoside reverse transcriptaseremmers (bijvoorbeeld nevirapine) en/of combinaties met HCV-remmers (bijvoorbeeld boceprevir, telaprevir), kunnen wanneer gelijktijdig toegediend met hormonale anticonceptiva de plasmaconcentraties van progestagenen, waaronder etonogestrel of oestrogeen, verhogen of verlagen. In sommige gevallen kan het netto-effect van deze veranderingen klinisch relevant zijn.

Stoffen die de klaring van gecombineerde hormonale anticonceptiva verlagen

De klinische relevantie van mogelijke interacties met enzymremmers blijft onbekend. Gelijktijdig gebruik van sterke (bijvoorbeeld ketoconazol, itraconazol, claritromycine) of matige (bijvoorbeeld fluconazol, diltiazem, erytromycine) CYP3A4-remmers, kan de plasmaconcentraties van estrogenen of progestagenen, waaronder etonogestrel, verhogen.

Er zijn meldingen geweest van het breken van de ring bij gelijktijdig gebruik van intravaginale middelen, waaronder antimycotica, antibiotica en glijmiddelen (zie rubriek 4.4 'Gebroken ringen'). Op grond van farmacokinetische gegevens is het onwaarschijnlijk dat vaginaal toegediende antimycotica en spermiciden de anticonceptieve werking en veiligheid van Ornibel zullen beïnvloeden.

Hormonale anticonceptiva kunnen het metabolisme van andere geneesmiddelen beïnvloeden. Hierdoor kunnen de concentraties in plasma en weefsel stijgen (bijvoorbeeld ciclosporine) of dalen (bijvoorbeeld lamotrigine).

Farmacodynamische interacties

Bij gelijktijdig gebruik met geneesmiddelen die ombitasvir/paritaprevir/ritonavir en dasabuvir met of zonder ribavirine bevatten, kan het risico op verhoogde ALAT-waarden toenemen (zie rubriek 4.3 en 4.4). Daarom moeten gebruiksters van Ornibel op een alternatieve vorm van anticonceptie overschakelen (bijvoorbeeld anticonceptiva met alleen progestageen of niet-hormonale methoden) voordat de behandeling met dit combinatiemiddel wordt gestart. Ornibel kan 2 weken na afloop van de behandeling met het combinatiemiddel worden hervat.

LABORATORIUMBEPALINGEN

Het gebruik van anticonceptieve steroïden kan van invloed zijn op de uitslag van bepaalde laboratoriumbepalingen, waaronder lever-, schildklier-, bijnier- en nierfunctieparameters, serumeiwitten (zoals corticosteroidbindend globuline en geslachtshormoonbindend globuline), lipiden/ lipoproteïnefracties en parameters van koolhydraatmetabolisme, bloedstolling en fibrinolyse. In het algemeen blijven de veranderingen binnen het normaalbereik.

INTERACTIES MET TAMPONS

Farmacokinetische gegevens laten zien dat het gebruik van tampons geen effect heeft op de systemische opname van de hormonen die door Ornibel afgegeven worden. In zeldzame gevallen zou Ornibel uit de vagina kunnen raken terwijl een tampon verwijderd wordt (zie rubriek 4.2 'Wat te doen als de ring tijdelijk uit de vagina is geweest').

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Ornibel is niet geïndiceerd tijdens zwangerschap. Indien gedurende het gebruik van Ornibel zwangerschap optreedt, moet de ring verwijderd worden. Uitgebreid epidemiologisch onderzoek heeft aangetoond dat er geen verhoogd risico bestaat op aangeboren afwijkingen bij kinderen van wie de moeders gecombineerde orale anticonceptiva hadden gebruikt in de periode voorafgaande aan de zwangerschap. Evenmin was er sprake van teratogene afwijkingen in gevallen waarin gecombineerde orale anticonceptiva waren gebruikt zonder dat de gebruikster wist dat zij zwanger was.

Een klinische studie bij een klein aantal vrouwen heeft aangetoond dat, ondanks de vaginale route van toediening, de intra-uteriene concentraties van de anticonceptieve steroïden in de ring met etonogestrel/ethinylestradiol vergelijkbaar zijn met de niveaus die bij gebruiksters van gecombineerde orale anticonceptiva gezien worden (zie rubriek 5.2). Er zijn geen gegevens beschikbaar betreffende het verloop van zwangerschappen welke aan een ring met etonogestrel/ethinylestradiol zijn blootgesteld.

Er moet rekening gehouden worden met het verhoogde risico op VTE in de periode na de bevalling wanneer het gebruik van Ornibel hervat wordt (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Borstvoeding

De lactatie kan worden beïnvloed door oestrogenen omdat zij de hoeveelheid moedermelk kunnen verminderen en een effect kunnen hebben op de samenstelling. Daarom wordt het gebruik van Ornibel in het algemeen niet aangeraden voordat de moeder volledig met borstvoeding is gestopt. Kleine hoeveelheden van de anticonceptieve steroïden en/of hun metabolieten kunnen worden uitgescheiden met de melk, maar er is geen bewijs dat dit een nadelige invloed heeft op de gezondheid van het kind.

Vruchtbaarheid

Ornibel is geïndiceerd voor het voorkomen van een zwangerschap. Als de vrouw wil stoppen met het gebruik van Ornibel omdat zij zwanger wenst te worden, wordt haar geadviseerd te wachten tot zij een natuurlijke menstruatie heeft gehad voordat zij probeert zwanger te worden, omdat dit haar zal helpen om uit te rekenen wanneer haar baby geboren zal worden.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Op basis van het farmacodynamisch profiel heeft Ornibel geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Ongewenste effecten die in het klinische onderzoek met etonogestrel/ethinylestradiol het meest frequent (door 5-6 % van de vrouwen) zijn gerapporteerd zijn hoofdpijn, vaginale infecties en vaginale afscheiding.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Er is een verhoogd risico waargenomen op arteriële en veneuze trombotische en trombo-embolische voorvallen, waaronder myocardinfarct, beroerte, TIA's, veneuze trombose en longembolie bij vrouwen die gecombineerde hormonale anticonceptiva gebruikten. Hier wordt in rubriek 4.4 dieper op ingegaan.

Andere ongewenste effecten zijn gerapporteerd bij vrouwen die gecombineerde hormonale anticonceptiva gebruiken: hier wordt in rubriek 4.4 dieper op ingegaan.

Bijwerkingen die gerapporteerd zijn in klinische studies, observationele studies of gedurende postmarketinggebruik met een ring die etonogestrel/ethinylestradiol bevat, zijn vermeld in de onderstaande tabel. De meest aangewezen MedDRA-term om een bepaalde bijwerking te beschrijven is vermeld.

Alle bijwerkingen staan gerangschikt per systeem/orgaanklasse en frequentie; vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), soms ($\geq 1/1000$ tot $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem/orgaan- klassen	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend ¹
Infecties en parasitaire aandoeningen	vaginale infectie	cervicitis, cystitis, urinewegsinfectie		
Immuunsysteem- aandoeningen				overgevoeligheds reacties waaronder angio-oedeem en anafylaxie
Voedings- en stofwisselings- stoornissen		gestimuleerde eetlust		
Psychische stoornissen	depressie, verminderd libido	affectielabiliteit, veranderde stemming, stemmingswisselingen		
Zenuwstelsel- aandoeningen	hoofdpijn, migraine	duizeligheid, hypoesthesie		
Oogaandoeningen		visusstoornis		
Bloedvat- aandoeningen		opvlieger	veneuze trombo-embolie arteriële trombo-embolie	

Maagdarmstelsel-aandoeningen	buikpijn, misselijkheid	abdominale distensie, diarree, braken, constipatie		
Huid- en onderhuid-aandoeningen	acne	alopecia, eczeem, pruritus, huiduitslag		chloasma urticaria
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen		rugpijn, spierspasmen, pijn in extremiteit		
Nier- en urineweg-aandoeningen		dysurie, dringende urinelozing, pollakisurie		
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	borstgevoeligheid, genitale pruritus, dysmenorroe, pijn in de onderbuik, vaginale afscheiding	amenorroe, gevoelige borsten, borstvergroting, borstgezwel, cervicale poliep, coïtale bloeding, dyspareunie, ectropion van de cervix, fibrocystische borstziekte, menorrhagie, metrorragie, bekkenongemak, premenstrueel syndroom, baarmoederspasmie, vaginaal brandend gevoel, vaginale geur, vaginale pijn, vulvovaginaal ongemak, vulvovaginale droogte	galactorroe	penis aandoeningen
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		vermoeidheid, prikkelbaarheid, malaise, oedeem, vreemdlichaamgevoel		groei van weefsel over de vaginale ring
Onderzoeken	gewichtstoename	bloeddruk verhoogd		

Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	ongemak ten gevolge van de vaginale ring, uitgedreven vaginale ring	complicatie ten gevolge van de vaginale ring		vaginaal letsel geassocieerd met het breken van de ring
---	---	--	--	---

1) Bijwerkingen die spontaan gemeld zijn.

Hormoonevoelige tumoren (bijvoorbeeld levertumoren, borstkanker) zijn gerapporteerd in verband met gebruik van gecombineerde hormonale anticonceptiva. Voor meer informatie zie rubriek 4.4.

In zeer zeldzame gevallen is gemeld dat Ornibel tijdens het gebruik brak (zie rubrieken 4.4 en 4.5).

Interacties

Doorbraakbloedingen en/of zwangerschap kunnen het gevolg zijn van interacties met andere geneesmiddelen (enzyminductoren) en hormonale anticonceptiva (zie rubriek 4.5).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Er zijn geen meldingen van ernstige schadelijke gevolgen van een overdosis. Symptomen die in dit geval mogelijk kunnen optreden zijn misselijkheid, braken en, bij jonge meisjes, lichte vaginale bloeding. Er bestaat geen antidotum en verdere behandeling is alleen symptomatisch.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Overige gynaecologische middelen, intravaginale anticonceptiva, vaginale ring met progestageen en oestrogeen, ATC-code: G02BB01

Werkingsmechanisme

Ornibel bevat etonogestrel en ethinylestradiol. Etonogestrel is een progestageen afgeleid van 19-nortestosteron en bindt met hoge affiniteit aan progesteronreceptoren in de doelorganen. Ethinylestradiol is een oestrogeen dat in veel anticonceptiva gebruikt wordt. Het anticonceptieve effect van de ring met etonogestrel/ethinylestradiol is gebaseerd op verschillende eigenschappen, waarvan de belangrijkste de remming van de eisprong is.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Klinische studies zijn wereldwijd (EU, Verenigde Staten en Brazilië) uitgevoerd bij vrouwen tussen de

18 en de 40 jaar. Uit deze studies blijkt dat de anticonceptieve werkzaamheid op zijn minst vergelijkbaar is met die bekend van gecombineerde orale anticonceptiva. De volgende tabel toont de Pearl Indices (het aantal zwangerschappen per 100 vrouwjaren gebruik) die gevonden zijn tijdens de klinische studies met etonogestrel/ethinylestradiol bevattende ring.

Analysemethode	Pearl Index	95% BI	Aantal cycli
ITT (gebruikster + methode falen)	0,96	0,64 – 1,39	37.977
PP (methode falen)	0,64	0,35 – 1,07	28.723

Bij gebruik van de hoger gedoseerde gecombineerde orale anticonceptiva (0,05 mg ethinylestradiol) is het risico op endometrium- en ovariumkanker verminderd. Of dit ook geldt voor de lager gedoseerde anticonceptiva zoals de ring met etonogestrel/ethinylestradiol moet nog worden bevestigd.

BLOEDINGSPATROON

Een grote vergelijkende studie met een 150/30 µg levonorgestrel/ethinylestradiol oraal anticonceptivum (n = 512 vs. n = 518) waarin het vaginale bloedingpatroon gedurende 13 cycli werd gevolgd, liet voor de ring met etonogestrel/ethinylestradiol een lage incidentie van doorbraakbloedingen en spotting zien (2,0 %-6,4 %). Bovendien bleef bij de meeste vrouwen het optreden van vaginale bloedingen beperkt tot de ringvrije periode (58,8-72,8 %).

EFFECT OP BOTMINERAALDICHTHEID

Het effect van de ring met etonogestrel/ethinylestradiol (n = 76) op botmineraaldichtheid werd onderzocht in een vergelijkende studie met een niet-hormonale IUD (intra-uterine contraceptive device; n = 31) gedurende een periode van 2 jaar. Er werden geen nadelige effecten op de botmineraaldichtheid waargenomen.

Pediatische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van de ring met etonogestrel/ethinylestradiol bij adolescenten jonger dan 18 jaar zijn niet onderzocht.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Etonogestrel

Absorptie

Het door de ring met etonogestrel/ethinylestradiol afgegeven etonogestrel wordt snel geabsorbeerd door de vaginale mucosa. De maximale etonogestrel serumconcentratie van ongeveer 1700 pg/ml wordt ongeveer 1 week na inbrengen bereikt. De serumconcentraties vertonen kleine fluctuaties en nemen langzaam af tot ongeveer 1600 pg/ml na 1 week, 1500 pg/ml na 2 weken en 1400 pg/ml aan het einde van de derde week van gebruik. De absolute biologische beschikbaarheid is ongeveer 100%, hetgeen hoger is dan na orale toediening. Bij een klein aantal vrouwen werd tijdens gebruik van de ring met etonogestrel/ethinylestradiol of een combinatie-OAC met 0,150 mg desogestrel en 0,020 mg ethinylestradiol, de cervicale en intra-uteriene etonogestrel concentratie gemeten. De waargenomen concentraties waren vergelijkbaar.

Distributie

Etonogestrel wordt gebonden aan serumalbumine en geslachtshormoonbindend globuline (SHBG). Het schijnbare verdelingsvolume van etonogestrel is 2,3 l/kg.

Biotransformatie

Etonogestrel wordt gemetaboliseerd via de bekende routes voor steroïdmetabolisme. De schijnbare klaring van etonogestrel uit serum is ongeveer 3,5 l/u. Er is geen directe interactie gevonden met het gelijktijdig toegediende ethinylestradiol.

Eliminatie

De serumconcentratie van etonogestrel neemt in twee fasen af. De terminale eliminatiefase wordt gekarakteriseerd door een halfwaardetijd van ongeveer 29 uur. Etonogestrel en zijn metabolieten worden uitgescheiden met de urine en de feces in een verhouding van 1,7:1. De halfwaardetijd voor de uitscheiding van de metabolieten is ongeveer 6 dagen.

Ethinylestradiol

Absorptie

Het door de ring met etonogestrel/ethinylestradiol afgegeven ethinylestradiol wordt snel geabsorbeerd door de vaginale mucosa. De maximale ethinylestradiol serumconcentratie van ongeveer 35 pg/ml wordt ongeveer 3 dagen na inbrengen bereikt en neemt vervolgens langzaam af tot ongeveer 19 pg/ml na 1 week, 18 pg/ml na 2 weken en 18 pg/ml na 3 weken van gebruik. De maandelijkse systemische ethinylestradiol blootstelling (AUC_{0-∞}) met de ring met etonogestrel/ethinylestradiol is 10,9 ng.u/ml. De absolute biologische beschikbaarheid is ongeveer 56%, hetgeen vergelijkbaar is met die na orale toediening van ethinylestradiol. Bij een klein aantal vrouwen werd tijdens gebruik van de ring met etonogestrel/ethinylestradiol of een 0,150 mg desogestrel en 0,020 mg ethinylestradiol gecombineerd oraal anticonceptivum, de cervicale en intra-uteriene ethinylestradiol concentratie gemeten. De waargenomen concentraties waren vergelijkbaar.

Distributie

Een groot deel van ethinylestradiol is aspecifiek gebonden aan serumalbumine. Het schijnbare verdelingsvolume van ethinylestradiol is ongeveer 15 l/kg.

Biotransformatie

Ethinylestradiol wordt voornamelijk gemetaboliseerd door aromatische hydroxylering maar er wordt een grote variëteit aan gehydroxyleerde en gemethyleerde metabolieten gevormd. Deze komen voor als vrije metabolieten of als glucuronide- en sulfaatconjugaten. De schijnbare klaring van ethinylestradiol uit serum is ongeveer 35 l/u.

Eliminatie

De serumconcentratie van ethinylestradiol neemt in 2 fasen af. De terminale eliminatiefase wordt gekarakteriseerd door een grote individuele variatie in halfwaardetijd, resulterend in een halfwaardetijd met een mediaan van ongeveer 34 uur. Er wordt geen onveranderd ethinylestradiol uitgescheiden. De metabolieten van ethinylestradiol worden uitgescheiden met de urine en de feces in een verhouding van 1,3:1. De halfwaardetijd voor de uitscheiding van metabolieten is ongeveer 1,5 dag.

Speciale patiëntgroepen

Pediatrische patiënten

De farmacokinetiek van de ring met etonogestrel/ethinylestradiol is niet onderzocht bij gezonde postmenarchale vrouwelijke adolescenten onder de 18 jaar.

Nierinsufficiëntie

Er zijn geen onderzoeken uitgevoerd naar het effect van nieraandoeningen op de farmacokinetiek van de ring met etonogestrel/ethinylestradiol.

Leverinsufficiëntie

Er zijn geen onderzoeken uitgevoerd naar het effect van leveraandoeningen op de farmacokinetiek van de ring met etonogestrel/ethinylestradiol. Echter, steroïdhormonen kunnen slecht gemetaboliseerd worden door vrouwen met een verminderde leverfunctie.

Etnische groepen

Er zijn geen formele onderzoeken uitgevoerd om de farmacokinetiek bij etnische groepen te onderzoeken.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Veiligheidsstudies, conventionele toxiciteitstudies, genotoxiciteitstudies, carcinogeniteitstudies en reproductietoxiciteitstudies uitgevoerd met ethinylestradiol en etonogestrel bij dieren laten geen bijzonder risico voor de mens zien dat niet reeds bekend is voor de mens.

Environmental Risk Assessment (ERA)

Milieurisico-analyses hebben aangetoond dat 17 α -ethinylestradiol en etonogestrel een risico voor organismen in het oppervlaktewater kunnen vormen (zie rubriek 6.6).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Ethyleenvinylacetaatcopolymeer, 28% vinylacetaat;
Polyurethaan.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft temperatuur. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Een sachet met één Ornibel. Het sachet is gemaakt van PET/Aluminium/LDPE. Deze sachet blokkeert licht en vocht. Het sachet is verpakt in een kartonnen doosje, samen met de bijsluiter en stickers voor de kalender van de vrouw om haar te helpen herinneren wanneer de ring ingebracht en verwijderd dient te worden. Elk doosje bevat 1, 3 of 6 ring(en).

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Zie rubriek 4.2.

Ornibel moet ten minste 1 maand voor de houdbaarheidsdatum worden ingebracht. Deze datum staat vermeld op het kartonnen doosje na EXP. De datum verwijst naar de laatste dag van die maand. Dit geneesmiddel kan een risico voor het milieu vormen (zie rubriek 5.3). Na verwijdering uit de vagina moet Ornibel teruggeplaatst worden in het sachet en de sachet moet goed worden afgesloten. De gesloten sachet dient via het normale huishoudelijk afval afgevoerd te worden of het moet teruggebracht worden naar de apotheek zodat het op een juiste manier vernietigd kan worden. Ongebruikte (of niet meer houdbare) ringen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften. Ornibel mag niet via het toilet worden doorgespoeld en mag niet in afvoersystemen voor vloeibaar afval worden gegooid.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Medical Valley Invest AB
Brädgårdsvägen 28
236 32 Höllviken
Zweden

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 118994

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 11 september 2017

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DEZE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.2, 4.4, 4.5, 4.8, 5.3 en 6.6: 10 januari 2020

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen: www.cbg-meb.nl.