

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Ornibel 0,120 mg/0,015 mg/24 timer, vaginalinnlegg

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Ornibel inneholder 11,0 mg etonogestrel og 3,474 mg etinyløstradiol. Ringen frigir etonogestrel og etinyløstradiol i en gjennomsnittlig mengde på henholdsvis 0,120 mg og 0,015 mg per 24 timer over en periode på 3 uker.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Vaginalinnlegg.

Ornibel er en fleksibel, gjennomsiktig og fargeløs til nesten fargeløs ring med en ytre diameter på 54 mm og en tverrsnitt-diameter på 4 mm.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

Antikonsepsjon.

Ornibel er beregnet til kvinner i fertil alder. Sikkerhet og effekt er fastslått hos kvinner mellom 18 og 40 år.

Beslutningen om å forskrive Ornibel må tas etter en vurdering av den enkelte kvinnes nåværende risikofaktorer, spesielt risikofaktorer for venøs tromboembolisme og hvordan risikoen for venøs tromboembolisme med Ornibel er sammenlignet med andre kombinerte hormonelle prevensjonsmidler (se pkt. 4.3 og 4.4).

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

#### Dosering

For å oppnå preventiv effekt må Ornibel brukes som anvist (se «Hvordan Ornibel skal brukes» og «Hvordan begynne med Ornibel»)

#### *Pediatrisk populasjon*

Sikkerhet og effekt av Ornibel hos ungdom under 18 år er ikke undersøkt.

#### Administrasjonsmåte

### HVORDAN ORNIBEL SKAL BRUKES

Kvinnen kan selv sette Ornibel inn i skjeden. Legen bør gi kvinnen råd om hvordan hun skal sette inn og ta ut Ornibel. Når den skal settes inn bør kvinnen velge den stillingen som er mest behagelig for henne, f.eks. stående med et ben løftet, sittende på huk eller liggende. Ornibel må presses sammen og føres inn i skjeden til det føles komfortabelt. Nøyaktig hvor i skjeden Ornibel plasseres er ikke avgjørende for ringens preventive effekt (se figurene 1–4).

Når Ornibel er satt inn (se «Hvordan begynne med Ornibel»), skal den bli værende i skjeden sammenhengende i 3 uker. Gi kvinnen råd om regelmessig å sjekke at Ornibel sitter på plass i skjeden (for eksempel før og etter samleie). Hvis Ornibel støtes ut ved et uhell, bør kvinnen følge

retningslinjene i pkt. 4.2 «Hva som må gjøres hvis ringen midlertidig har vært ute av skjeden» (for mer informasjon, se også pkt. 4.4 «Utstøting»). Ornibel må tas ut etter 3 ukers bruk på samme ukedag som ringen ble satt inn. Etter et ringfritt opphold på 1 uke settes en ny ring inn (hvis f.eks. Ornibel blir satt inn på en onsdag ca. klokken 22.00, skal ringen tas ut igjen på onsdagen 3 uker senere ca. klokken 22.00. Den påfølgende onsdagen skal en ny ring settes inn). Ornibel kan tas ut ved å hekte pekefingeren under ringen, eller ved å gripe tak i ringen med pekefingeren og langfingeren og trekke den ut (figur 5). Den brukte ringen bør legges i folieposen (oppbevares utilgjengelig for barn og kjæledyr) og kastes som beskrevet i pkt. 6.6. Avbruddsblødningen starter vanligvis 2–3 dager etter at Ornibel er tatt ut og behøver ikke å være helt avsluttet før den neste ringen skal settes inn.

#### Bruk med andre kvinnelige vaginale barrieremetoder

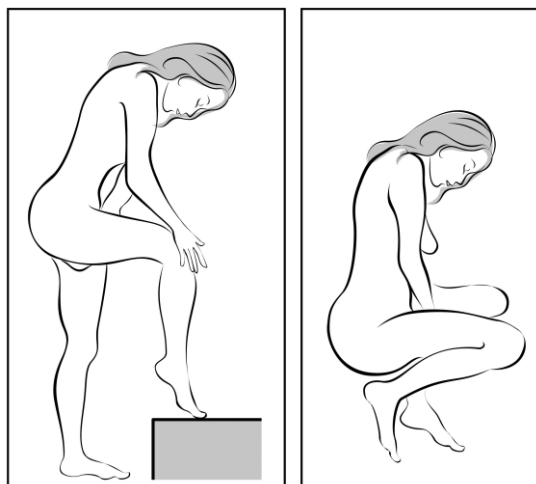
Ornibel kan påvirke korrekt plassering og posisjonering av noen kvinnelige barrieremetoder, for eksempel pessar, cervixhette eller kvinnelig kondom. Disse prevensjonsmetodene skal ikke brukes som backup-metoder med Ornibel.



Figur 1. Ta Ornibel ut av posen



Figur 2. Press ringen sammen





Figur 3. Finn en behagelig stilling for å sette inn ringen



Figur 4A



Figur 4B



Figur 4C

Før ringen inn i skjeden med én hånd (figur 4A), om nødvendig kan kjønnsleppene skilles med den andre. Skyv ringen inn i skjeden til det føles komfortabelt (figur 4B). La ringen sitte på plass i 3 uker (figur 4C).



Figur 5. Ornibel kan tas ut ved å hekte pekefingeren under ringen, eller ved å gripe tak i ringen med pekefingeren og langfingeren og trekke den ut.

## HVORDAN BEGYNNE MED ORNIBEL

*Ingen hormonell prevensjonsmetode brukt i den foregående syklusen:*

Ornibel må settes inn på den første dagen i kvinnens naturlige menstruasjonssyklus (dvs. første menstruasjonsdag). Det er mulig å starte på dag 2–5, men i den første syklusen anbefales det da å bruke en barrieremetode i tillegg til Ornibel de første 7 dagene.

*Bytte fra et hormonelt prevensjonsmiddel av kombinasjonstypen:*

Kvinnen bør sette inn Ornibel senest dagen etter den vanlige tablett- eller plasterfrie perioden eller den siste placebotabletten i hennes tidligere hormonelle prevensjonsmetode.

Hvis kvinnen har brukt den tidligere metoden regelmessig og korrekt og det er nokså sikkert at hun ikke er gravid, kan hun også bytte fra sitt tidligere hormonelle kombinasjonspreparat på hvilken som helst dag i syklusen.

Det hormonfrie oppholdet i den tidligere metoden må aldri utvides utover den anbefalte perioden.

*Bytte fra kun gestagen (f.eks. minipille, implantat eller injeksjon), eller fra en hormonspiral som frigir progestagen:*

Kvinnen kan bytte når som helst fra en minipille (fra et implantat eller hormonspiral den dagen det tas ut, fra et injeksjonspreparat når neste injeksjon skulle vært gitt). I alle disse tilfellene bør imidlertid kvinnen bruke en barrieremetode som tilleggsprevensjon de første 7 dagene.

*Etter abort i første trimester:*

Kvinnen kan starte umiddelbart. Da er det ikke nødvendig å bruke tilleggsprevensjon. Hvis et umiddelbart bytte anses som uønsket, bør kvinnen følge de rådene som gis i «Ingen hormonell prevensjonsmetode brukt i den foregående syklusen». I mellomtiden bør hun rådes til å bruke en alternativ prevensjonsmetode.

*Etter fødsel eller abort i andre trimester:*

For ammende kvinner, se pkt. 4.6.

Kvinnen bør rådes til å begynne i løpet av den fjerde uken etter fødsel eller abort i andre trimester.

Hvis hun begynner senere, bør kvinnen rådes til å bruke en barrieremetode i tillegg de første 7 dagene med Ornibel. Hvis samleie allerede har funnet sted, må imidlertid svangerskap utelukkes eller kvinnen må vente til sin første menstruasjonsdag før hun begynner å bruke Ornibel.

#### AVVIK FRA DET ANBEFALTE BEHANDLINGSOPPLEGGET

Antikonsepsjonseffekt og sykluskontroll kan være nedsatt hvis kvinnen avviker fra det anbefalte behandlingsopplegget. For å unngå nedsatt antikonsepsjonseffekt ved et eventuelt avvik, kan følgende råd gis:

*Hva som må gjøres ved forlenget opphold mellom to ringer:*

Kvinnen må sette inn en ny ring så snart hun husker det. En barrieremetode som f.eks. mannlig kondom må brukes i tillegg de neste 7 dagene. Hvis samleie fant sted under det ringfrie oppholdet, må muligheten for en graviditet vurderes. Jo lenger det ringfrie oppholdet varer, jo høyere er risikoen for graviditet.

*Hva som må gjøres hvis ringen midlertidig har vært utenfor skjeden:*

Ornibel bør sitte i skjeden sammenhengende i 3 uker. Hvis ringen ved et uhell støtes ut, kan den rengjøres med kaldt til lunkent (ikke varmt) vann og settes inn igjen med det samme.

Hvis Ornibel har vært ute av skjeden i **mindre enn 3 timer**, vil den preventive effekten ikke være redusert. Kvinnen må sette ringen inn igjen så fort som mulig, men senest innen 3 timer.

Hvis Ornibel har vært ute av skjeden, eller det er mistanke om at den har vært ute av skjeden, i **mer enn 3 timer i løpet av den 1. eller 2. uken den brukes**, kan den preventive effekten være redusert.

Kvinnen må sette ringen inn igjen så snart hun husker det. En barrieremetode som kondom må brukes inntil Ornibel har vært i skjeden i 7 sammenhengende dager. Jo lenger Ornibel har vært ute av skjeden og jo nærmere dette er den ringfrie perioden, desto høyere er risikoen for å bli gravid.

Hvis Ornibel har vært ute av skjeden, eller det er mistanke om at den har vært ute av skjeden, i **mer enn 3 timer i løpet av den 3. uken** av den 3 ukers lange bruksperioden, kan den preventive effekten være redusert. Kvinnen bør kaste den ringen, og velge én av følgende to muligheter:

- 1) Sette inn en ny ring umiddelbart

Merk: Innsetting av en ny ring betyr at den neste 3 ukers perioden starter. Det kan hende at kvinnen ikke vil få en avbruddsblødning fra den foregående syklusen. Det kan imidlertid forekomme gjennombruddsblødning eller sporblødning.

- 2) Ha en avbruddsblødning og sette inn en ny ring ikke senere enn 7 dager (7 x 24 timer) fra det tidspunktet den forrige ringen ble tatt ut eller støtt ut.  
Merk: Denne muligheten bør kun velges dersom ringen ble brukt sammenhengende i de foregående 7 dagene.

Dersom Ornibel har vært ute av skjeden i et ukjent tidsrom skal muligheten for graviditet vurderes. En graviditetstest bør tas før innsetting en ny ring.

*Hva som må gjøres ved forlenget bruk av ringen:*

Så lenge Ornibel er blitt brukt i **maksimalt 4 uker** er antikonsepsjonseffekten fortsatt tilstrekkelig, selv om dette ikke er det anbefalte behandlingsopplegget. Kvinnen kan gjennomføre sitt opphold på 1 uke uten ring og deretter sette inn en ny ring. Hvis Ornibel har vært på plass i **mer enn 4 uker** kan antikonsepsjonseffekten være redusert, og en graviditet må utelukkes før en ny Ornibel settes inn.

Hvis kvinnen ikke har holdt seg til det anbefalte behandlingsopplegget, og følgelig ikke får en avbruddsblødning i det påfølgende ringfrie oppholdet, skal en graviditet utelukkes før en ny Ornibel settes inn.

## HVORDAN ENDRE TIDSPUNKTET FOR MENSTRUASJON ELLER HVORDAN UTSETTE EN MENSTRUASJON

Dersom det i spesielle tilfeller er nødvendig å **utsette** en menstruasjonsblødning, kan kvinnen sette inn en ny ring uten å gjennomgå en ringfri periode. Den neste ringen kan brukes i inntil 3 nye uker. Kvinnen kan oppleve blødninger eller sporblødning. Vanlig bruk av Ornibel kan deretter fortsette etter det vanlige ringfrie oppholdet på én uke.

For å **endre** sin menstruasjonsblødning til en annen ukedag enn kvinnen er vant til i følge sitt gjeldende skjema, kan hun rådes til å forkorte det forestående ringfrie oppholdet med så mange dager hun ønsker. Jo kortere oppholdet uten ring er, desto større er risikoen for at hun ikke får en avbruddsblødning og at hun vil oppleve gjennombruddsblødning og sporblødning mens hun bruker den neste ringen.

### 4.3 Kontraindikasjoner

Kombinerte hormonelle prevensjonsmidler skal ikke brukes ved følgende tilstander. Skulle noen av tilstandene opptre for første gang under bruk av Ornibel, skal den tas ut umiddelbart.

- Forekomst av eller risiko for venøs tromboembolisme
  - Venøs tromboembolisme – nåværende venøs tromboembolisme (på antikoagulerende midler) eller tidligere (f.eks. dyp venetrombose eller lungeemboli)
  - Kjent arvet eller tilegnet predisposisjon for venøs tromboembolisme, for eksempel APC-resistens (inkludert Faktor V Leiden), antitrombin-III-mangel, protein C-mangel, protein S-mangel
  - Omfattende kirurgi med langvarig immobilisering (se pkt. 4.4)
  - En høy risiko for venøs tromboembolisme på grunn av tilstedeværelsen av flere risikofaktorer (se pkt. 4.4)
- Forekomst av eller risiko for arteriell tromboembolisme
  - Arteriell tromboembolisme – nåværende arteriell tromboembolisme, tidligere arteriell tromboembolisme (f.eks. myokardinfarkt) eller prodromal tilstand (f.eks. angina pectoris)
  - Cerebrovaskulær sykdom – nåværende slag, tidligere slag eller prodromal tilstand (f.eks. transitorisk iskemisk attack, TIA)
  - Kjent arvet eller tilegnet predisposisjon for arteriell tromboembolisme, for eksempel hyperhomocysteinemi og antifosfolipid-antistoffer (antikardiolipin-antistoffer, lupus antikoagulanter)
  - Tidligere migræne med fokale nevrologiske symptomer

- En høy risiko for arteriell tromboembolisme på grunn av flere enn én risikofaktor (se pkt. 4.4) eller på grunn av tilstedeværelse av én alvorlig risikofaktor som:
  - diabetes mellitus med vaskulære symptomer
  - alvorlig hypertensjon
  - alvorlig dyslipoproteinemi
- Pankreatitt, eller pankreatitt i anamnesen hvis forbundet med alvorlig hypertriglyseridemi
- Alvorlig leversykdom i akutt fase eller i anamnesen så lenge leverfunksjonsverdier ikke er normalisert
- Aktuelle eller tidligere levertumorer (benigne eller maligne)
- Kjente eller mistenkte maligne tilstander i genitalia eller brystene, hvis påvirkelige av kjønns hormoner
- Udiagnostisert vaginalblødning
- Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1

Ornibel er kontraindisert for samtidig bruk med legemidler som inneholder ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, og dasabuvir, legemidler som inneholder glekaprevir/pibrentasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir (se pkt. 4.5).

#### 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

##### ADVARSLER

Hvis noen av tilstandene eller risikofaktorene som er nevnt nedenfor er til stede, må Ornibels egnethet diskuteres med kvinnen.

Ved forverring eller første forekomst av noen av disse tilstandene eller risikofaktorene, skal kvinnen kontakte legen sin. Legen skal da avgjøre om bruken av Ornibel skal avbrytes.

##### 1. Sirkulasjonsforstyrrelser

##### **Risiko for venøs tromboembolisme (VTE)**

- Bruk av alle typer kombinerte hormonelle prevensjonsmidler, inkludert Ornibel, innebærer en økt risiko for venøs tromboembolisme (VTE) sammenlignet med ingen bruk. **Lavest risiko for venøs tromboembolisme er forbundet med produkter som inneholder levonorgestrel, norgestimat eller noretisteron. Andre produkter, som Ornibel, kan ha opptil to ganger så høy risiko for venøs tromboembolisme. Beslutningen om å bruke et annet produkt enn et av de med lavest risiko for venøs tromboembolisme må kun tas etter å ha diskutert dette med kvinnen for å sikre at hun forstår risikoen for venøs tromboembolisme med Ornibel, hvordan nåværende risikofaktorer påvirker denne risikoen og at risikoen for venøs tromboembolisme er høyest det første året. Det foreligger også noe bevis for at risikoen er høyere når bruk av kombinerte hormonelle prevensjonsmidler gjenopptas etter en pause på 4 uker eller mer.**
- Hos kvinner som ikke bruker kombinerte hormonelle prevensjonsmidler og som ikke er gravide, vil cirka 2 av 10 000 utvikle venøs tromboembolisme i løpet av ett år. Hos hver enkelt kvinne kan imidlertid risikoen være langt høyere avhengig av underliggende risikofaktorer (se under).
- Det er anslått at cirka 6<sup>1</sup> av 10 000 kvinner som bruker lav dose kombinerte hormonelle prevensjonsmidler som inneholder levonorgestrel vil utvikle venøs tromboembolisme i løpet av ett år. Resultater vedrørende risiko for venøs tromboembolisme med ring som inneholder etonogestrel/etinylostradiol sammenlignet med kombinerte hormonelle prevensjonsmidler som inneholder levonorgestrel er motstridende (med relative risikoestimer som varierer fra ingen risiko, RR = 0,96 til det dobbelte, RR = 1,90). Dette tilsvarer cirka 6–12 tilfeller av venøs

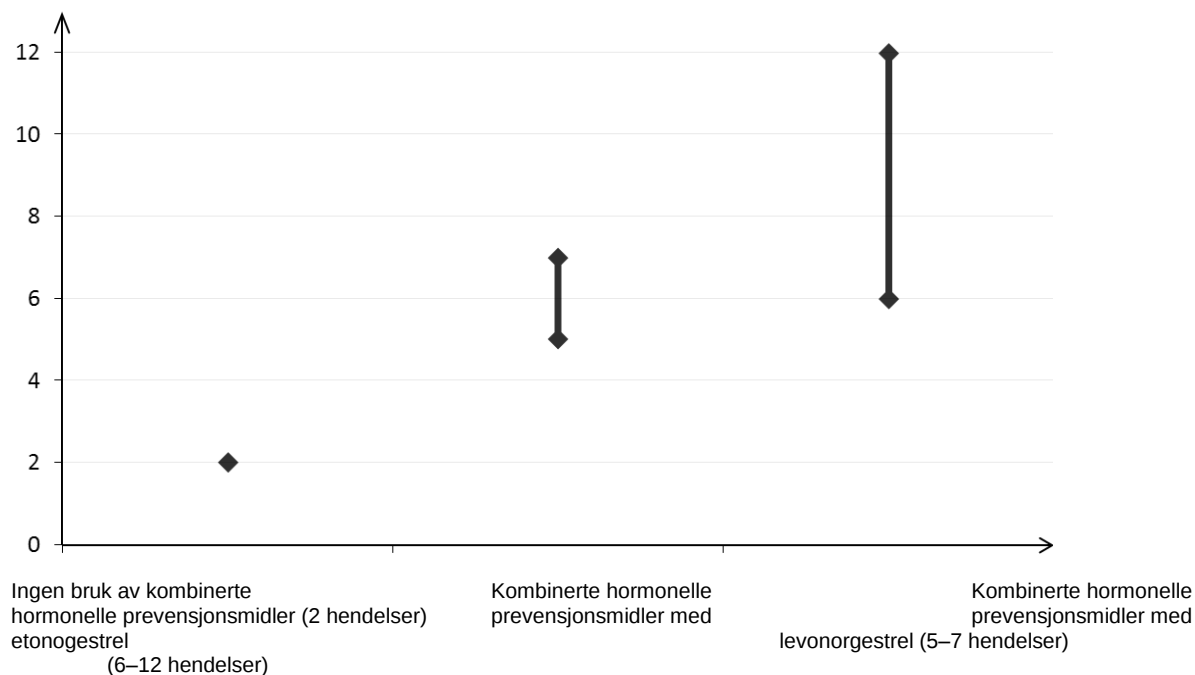
<sup>1</sup> Midtpunkt av 5–7 per 10 000 kvinner, basert på en relativ risiko på 2,3 til 3,6 med kombinerte hormonelle prevensjonsmidler som inneholder levonorgestrel sammenlignet med ingen bruk

tromboembolisme i løpet av ett år blant 10 000 kvinner som bruker ring med etonogestrel/etinylostradiol.

- I begge situasjonene er antall tilfeller av venøs tromboembolisme per år lavere enn antallet som er forventet ved graviditet eller i post partum-perioden.
- Venøs tromboembolisme kan være dødelig i 1–2 % av tilfellene.

### Antall VTE-hendelser per 10 000 kvinner i løpet av ett år

Antall VTE-hendelser



- I svært sjeldne tilfeller er det rapportert at trombose har inntruffet i andre blodkar, f.eks. i vener og arterier i lever, mesenterium, nyrer eller i retina hos brukere av kombinerte hormonelle prevensjonsmidler.

### Risikofaktorer for venøs tromboembolisme

Risiko for komplikasjoner ved venøs tromboembolisme hos brukere av kombinerte hormonelle prevensjonsmidler kan øke betraktelig hos kvinner med ytterligere risikofaktorer, spesielt hvis flere risikofaktorer til stede (se tabell).

Ornibel er kontraindisert hvis en kvinne har flere risikofaktorer som gir henne høy risiko for venetrombose (se pkt. 4.3). Hvis en kvinne har flere enn én risikofaktor, er det mulig at den økte risikoen er høyere enn summen av enkeltfaktorene – i et slikt tilfelle må kvinnens totalrisiko for venøs tromboembolisme vurderes. Dersom nytte-risikobalansen anses å være negativ, skal kombinerte hormonelle prevensjonsmidler ikke foreskrives (se pkt. 4.3).

**Tabell: Risikofaktorer for venøs tromboembolisme**

| Risikofaktor                                               | Merknad                                                                                                                     |
|------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Fedme (kroppsmasseindeks (BMI) over 30 kg/m <sup>2</sup> ) | Økt BMI gir vesentlig høyere risiko.<br>Dette er spesielt viktig å vurdere dersom det også foreligger andre risikofaktorer. |

|                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Langvarig immobilisering, omfattende kirurgi, all kirurgi som omfatter ben eller bekken, nevrokirurgi eller store traumer                                            | I slike situasjoner anbefales det å seponere bruk av plaster/p-pille/ring (minst 4 uker før eventuell elektiv kirurgi) og ikke gjenoppta bruk før 2 uker etter fullstendig remobilisering. Andre prevensjonsmetoder skal brukes for å unngå utilsiktet graviditet. |
| Merk: midlertidig immobilisering, inkludert flyreise >4 timer kan også være en risikofaktor for venøs tromboembolisme, spesielt hos kvinner med andre risikofaktorer | Antitrombotisk behandling skal vurderes dersom Ornibel ikke er seponert i forkant.                                                                                                                                                                                 |
| Positiv familiehistorie (venøs tromboembolisme hos søsken eller foreldre, spesielt i relativt ung alder, f.eks. før fylte 50 år).                                    | Dersom arvelig predisposisjon mistenkes, skal kvinnen henvises til spesialist for rådgivning før det tas en avgjørelse om å bruke kombinerte hormonelle prevensjonsmidler.                                                                                         |
| Andre medisinske tilstander forbundet med venøs tromboembolisme                                                                                                      | Kreft, systemisk lupus erythematosus, hemolytisk-uremisk syndrom, kronisk inflammatorisk tarmsykdom (Crohns sykdom eller ulcerøs kolitt) og sigdcellesykdom                                                                                                        |
| Høy alder                                                                                                                                                            | Spesielt eldre enn 35 år                                                                                                                                                                                                                                           |

- Det foreligger ingen enighet om den mulige rollen åreknuter og overfladisk tromboflebitt har for oppstart eller forverring av venetrombose.
- Økt risiko for tromboembolisme ved graviditet og spesielt de første seks ukene av post partum-perioden må vurderes (for informasjon om «Graviditet og amming» se pkt. 4.6).

### **Symptomer på venøs tromboembolisme (dyp venetrombose og lungeemboli)**

Ved forekomst av symptomer skal kvinner rådes til å oppsøke lege umiddelbart og informere helsepersonell om bruk av kombinerte hormonelle prevensjonsmidler.

Symptomer på dyp venetrombose kan omfatte:

- unilateral hevelse i benet og/eller foten eller langs en vene i benet
- smerte eller ømhet i benet som kun merkes i oppreist stilling eller under gange
- økt varmek følelse i det aktuelle benet, rød eller misfarget hud på benet

Symptomer på lungeemboli kan omfatte:

- plutselig, og uforklarlig kortpustethet eller rask pust
- plutselig hoste som kan være forbundet med hemoptyse
- sterk brystsmerte
- alvorlig ørhet eller svimmelhet
- rask eller uregelmessig hjerterytme

Enkelte av disse symptomene (f.eks. «kortpustethet» og «hoste») er ikke-spesifikke og kan mistolkes som mer vanlige eller mindre alvorlige hendelser (f.eks. luftveisinfeksjoner).

Andre tegn på vaskulær okklusjon kan omfatte: plutselig smerte, hevelse og lett blå misfarging av en ekstremitet.

Dersom okklusjon forekommer i øyet, kan symptomene variere fra tåkesyn uten smerter til utvikling av synstap. I enkelte tilfeller kan synstap oppstå nesten umiddelbart.

### **Risiko for arteriell tromboembolisme (ATE)**

Epidemiologiske studier har vist at bruk av kombinerte hormonelle prevensjonsmidler kan være forbundet med økt risiko for arteriell tromboembolisme (myokardinfarkt) eller cerebrovaskulære hendelser (f.eks. transitorisk iskemisk angrep, slag). Arterielle tromboemboliske hendelser kan være dødelige.

#### **Risikofaktorer for arteriell tromboembolisme**

Risikoen for arterielle tromboemboliske komplikasjoner eller en cerebrovaskulær hendelse hos brukere av kombinerte hormonelle prevensjonsmidler øker dersom det foreligger risikofaktorer (se tabell).

Ornibel er kontraindisert hvis en kvinne har én alvorlig risikofaktor eller flere risikofaktorer for arteriell tromboembolisme som gir henne høy risiko for arterietrombose (se pkt. 4.3). Dersom en kvinne har flere enn én risikofaktor, er det mulig at den økte risikoen er høyere enn summen av enkeltfaktorene – i et slikt tilfelle bør kvinnens totalrisiko vurderes. Dersom nytte-risikobalansen anses å være negativ, skal kombinerte hormonelle prevensjonsmidler ikke foreskrives (se pkt. 4.3).

**Tabell: Risikofaktorer for arteriell tromboembolisme**

| <b>Risikofaktor</b>                                                                                                               | <b>Merknad</b>                                                                                                                                                                                             |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Høy alder                                                                                                                         | Spesielt eldre enn 35 år                                                                                                                                                                                   |
| Røyking                                                                                                                           | Kvinner bør rådes til ikke å røyke dersom de ønsker å bruke kombinerte hormonelle prevensjonsmidler. Kvinner over 35 år som fortsetter å røyke bør sterkt oppfordres til å bruke andre prevensjonsmetoder. |
| Hypertensjon                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                            |
| Fedme (kroppsmasseindeks (BMI) over 30 kg/m <sup>2</sup> )                                                                        | Økt BMI gir vesentlig høyere risiko. Dette er spesielt viktig å vurdere dersom det foreligger ytterligere risikofaktorer                                                                                   |
| Positiv familiehistorie (arteriell tromboembolisme hos søsken eller foreldre, spesielt i relativt ung alder, f.eks. før fylte 50) | Dersom arvelig predisposisjon mistenkes, skal kvinnen henvises til spesialist for rådgivning før det tas en avgjørelse om å bruke kombinerte hormonelle prevensjonsmidler.                                 |
| Migrene                                                                                                                           | Økt hyppighet eller alvorlighetsgrad av migrene under bruk av kombinerte hormonelle prevensjonsmidler (som kan være prodromal for en cerebrovaskulær hendelse) kan gi grunn til umiddelbar seponering.     |
| Andre medisinske tilstander forbundet med negative vaskulære hendelser                                                            | Diabetes mellitus, hyperhomocysteinemi, hjerteklaffsykdom og atrieflimmer, dyslipoproteinemi og systemisk lupus erythematosus.                                                                             |

#### **Symptomer på arteriell tromboembolisme**

Ved forekomst av symptomer skal kvinner rådes til å oppsøke lege umiddelbart og informere helsepersonell om bruk av kombinerte hormonelle prevensjonsmidler.

Symptomer på en cerebrovaskulær hendelse kan omfatte:

- plutselig nummenhet eller svakhet i ansiktet, armen eller benet, spesielt på én side av kroppen

- plutselige vanskeligheter med å gå, svimmelhet, tap av balanse eller koordinasjon
- plutselig forvirring, problemer med å snakke eller å forstå
- plutselige vanskeligheter med å se på ett eller begge øynene
- plutselig, alvorlig eller langvarig hodepine uten kjent årsak
- tap av bevissthet eller besvimelse med eller uten anfall

Forbigående symptomer antyder at hendelsen er et transitorisk iskemisk angrep (TIA).

Symptomer på myokardinfarkt kan omfatte:

- smerte, ubehag, følelse av trykk, tyngde, press eller fullhet i brystet, armen eller under brystbeinet
- ubehag som stråler til ryggen, kjeven, halsen, armen, magen
- følelse av å være mett, ha fordøyelsesproblemer eller kvalningsfølelse
- svette, kvalme, oppkast eller svimmelhet
- ekstrem svakhet, angst eller kortpustethet
- rask eller uregelmessig hjerterytme

Ved mistenkt eller bekreftet venøs eller arteriell tromboembolisme skal bruk av kombinerte hormonelle prevensjonsmidler avbrytes. Sikker prevensjon må iverksettes på grunn av de teratogene effekter av antikoagulantia (kumariner).

## 2. Tumorer

- Epidemiologiske studier indikerer at langtidsbruk av perorale antikonsepsjonsmidler utgjør en risikofaktor for utvikling av livmorhalskreft hos kvinner som er smittet med humant papillomvirus (HPV). Det er imidlertid fortsatt uvisst i hvilken grad dette funnet blir påvirket av forstyrrende faktorer (f.eks. variasjon i antallet seksualpartnere eller i bruken av prevensjonsmidler av barrieretypen). Epidemiologiske data på risiko for livmorhalskreft hos brukere av Ornibel er ikke tilgjengelig (se «Medisinsk undersøkelse/konsultasjon»).
- En metaanalyse av 54 epidemiologiske studier rapporterte at det er en noe økt relativ risiko (RR = 1,24) for at kvinner som bruker kombinasjonspiller får diagnosen brystkreft. Den økte risikoen forsvinner gradvis i løpet av 10 år etter at man slutter med pillen. Fordi brystkreft er sjelden hos kvinner under 40 år, er det overskytende antall tilfeller av brystkreft som blir diagnostisert hos nåværende og nylige brukere av kombinasjonspillen lavt i forhold til den samlede risiko for å få brystkreft. Tilfellene av brystkreft som blir påvist hos de som har brukt kombinasjonspiller ser ut til å være klinisk mindre fremskredet enn den som blir påvist hos de som aldri har brukt kombinasjonspiller. Det observerte mønsteret med økt risiko kan skyldes en tidligere diagnostisering av brystkreft hos brukere av kombinasjonspillen, den biologiske effekt av pillen eller en kombinasjon av begge.
- I sjeldne tilfeller er det rapportert benigne levertumorer og, enda sjeldnere, maligne levertumorer hos brukere av kombinasjonspiller. I isolerte tilfeller har disse tumorene ført til livstruende intra-abdominale blødninger. Levertumorer skal derfor anses som en differensialdiagnose ved sterk smerte i øvre del av buken, forstørrelse av leveren eller tegn på indre blødninger i abdomen hos kvinner som bruker Ornibel.

## 3. Andre tilstander

- Kvinner med hypertriglyseridemi eller hypertriglyseridemi i familieanamnesen kan ha en økt risiko for pankreatitt når de bruker hormonell antikonsepsjon.
- Selv om små økninger i blodtrykket er observert hos mange kvinner som bruker hormonell antikonsepsjon, er klinisk relevante økninger sjeldne. En definitiv sammenheng mellom bruk av hormonell antikonsepsjon og klinisk hypertensjon er ikke påvist. Hvis imidlertid en vedvarende klinisk signifikant hypertensjon utvikler seg under bruk av Ornibel, er det klokt av legen å innstille bruken av ringen og behandle hypertensjonen. Hvis det anses hensiktsmessig, kan bruk av Ornibel gjenopptas hvis normotensive verdier kan oppnås ved behandling med antihypertensiva.

- Det foreligger rapporter om forekomst eller forverring av følgende tilstander ved svangerskap og ved bruk av hormonelle prevensjonsmetoder, men belegget for å assosiere disse med bruk av slike midler er ikke overbevisende: gulsott og/eller kløe relatert til kolestase; dannelsen av gallesten; porfyri; systemisk lupus erythematosus; hemolytisk-uremisk syndrom; Sydenhams chorea; herpes gestationis; otoskleroserelatert hørselstap.
- Eksogene østrogener kan indusere eller forverre symptomer på arvelig eller ervervet angioødem.
- Akutte eller kroniske forstyrrelser av leverfunksjon kan nødvendiggjøre et avbrudd i bruken av Ornibel inntil markørene for leverfunksjon går tilbake til normalen. Tilbakevendende kolestatisk gulsott og /eller kløe relatert til kolestase som første gang forekom ved graviditet eller tidligere bruk av kjønnshormoner, nødvendiggjør at man avbryter bruk av ringen.
- Selv om østrogener og progestogener kan ha en effekt på perifer insulinresistens og glukosetoleranse, finnes det ikke dokumentert behov for å endre det terapeutiske regimet hos diabetikere som bruker hormonelle prevensjonsmetoder. Kvinner med diabetes bør imidlertid følges nøye opp mens de bruker Ornibel, spesielt de første månedene.
- Ny oppstart eller forverring av Crohns sykdom og ulcerøs kolitt har vært rapportert å inntreffe ved bruk av hormonell antikonsepsjon, men bevisene for en sammenheng med slik bruk er ufullstendige.
- Kloasma kan av og til forekomme, spesielt hos kvinner med graviditetskloasma i anamnesen. Kvinner utsatt for kloasma bør unngå eksponering for sollys eller ultrafiolette stråler mens de bruker Ornibel.
- Kvinnen kan ha problemer med å sette inn Ornibel riktig eller ringen kan falle ut hvis hun har en av følgende tilstander: livmorhalsprolaps, fremfall av fremre- og/eller bakre skjedevegg, kraftig eller kronisk forstoppelse.
- Svært sjelden er det rapportert at Ornibel utilsiktet ble satt inn i urinrøret med mulighet for å havne i urinblæren. Derfor bør feilplassering overveies som differensialdiagnose ved symptomer på cystitt.
- Enkelte kvinner kan utvikle vaginitt ved bruk av Ornibel. Det foreligger ingen indikasjoner på at behandlingen av vaginitt påvirker effekten av Ornibel, ei heller at bruk av Ornibel påvirker behandlingen av vaginitt (se pkt. 4.5).
- Svært sjelden er det rapportert at ringen har festet seg i vevet i vagina, slik at ringen måtte fjernes av helsepersonell. I noen tilfeller der vevet har vokst over ringen, ble fjerning oppnådd ved å kutte ringen uten å skjære i det overliggende vaginalvevet.

Nedstemthet og depresjon er velkjente bivirkninger ved bruk av hormonelle prevensjonsmidler (se pkt. 4.8). Depresjon kan være alvorlig og er en velkjent risikofaktor for selvmordsrelatert atferd og selvmord. Kvinner bør rådes til å kontakte lege ved humørendringer og depressive symptomer, selv kort tid etter oppstart av behandlingen.

## MEDISINSK UNDERSØKELSE/KONSULTASJON

Før igangsetting eller gjenopptak av Ornibel skal det foretas en fullstendig medisinsk anamnese (inkludert familiehistorie) og graviditet skal utelukkes. Blodtrykket skal måles, og en fysisk undersøkelse skal utføres veiledet av kontraindikasjonene (se pkt. 4.3) og advarslene (se pkt. 4.4). Det er viktig å gjøre kvinnen oppmerksom på informasjonen om venøs og arteriell trombose, inkludert risiko ved bruk av Ornibel sammenlignet med andre kombinerte hormonelle prevensjonsmidler, symptomer på venøs tromboembolisme og arteriell tromboembolisme, kjente risikofaktorer og tiltak ved mistanke om trombose.

Kvinnen skal også oppfordres til å lese pakningsvedlegget nøye og følge rådene som gis. Hyppighet og type undersøkelser skal baseres på etablerte kliniske retningslinjer og tilpasses den enkelte kvinne.

Kvinnen bør informeres om at hormonelle prevensjonsmidler ikke gir beskyttelse mot HIV-infeksjoner (AIDS) og andre seksuelt overførbare sykdommer.

## REDUSERT EFFEKT

Effekten til Ornibel kan være nedsatt i tilfeller av avvik fra anbefalt bruk (pkt. 4.2) eller ved samtidig bruk av andre legemidler som reduserer plasmakonsentrasjonen av etinyløstradiol og/eller etonogestrel (pkt. 4.5).

## REDUSERT SYKLUSKONTROLL

Uregelmessige blødninger (sporbldning eller gjennombruddsblødninger) kan forekomme ved bruk av Ornibel. Hvis uregelmessige blødninger oppstår etter foregående regulære sykluser, og hvis Ornibel brukes i henhold til anvisningene, bør ikke-hormonelle årsaker tas i betraktning. Adekvate diagnostiske tiltak er indisert for å utelukke ondartet sykdom eller graviditet. Disse kan innbefatte utskrapning.

Noen kvinner vil ikke få avbruddsblødning i løpet av den ringfrie perioden. Hvis Ornibel er brukt i henhold til anvisningene beskrevet i pkt. 4.2, er det usannsynlig at kvinnen er gravid. Hvis Ornibel imidlertid ikke er blitt brukt i henhold til disse anvisningene før den første uteblitte avbruddsblødningen eller dersom to avbruddsblødninger uteblir, må graviditet utelukkes før bruken av Ornibel fortsetter.

## MANNLIG EKSPONERING FOR ETINYLØSTRADIOL OG ETONOGESTREL

Omfanget av og eventuell farmakologisk betydning av at mannlige seksuelle partnere blir eksponert for etinyløstradiol og etonogestrel gjennom absorpsjon via penis er ikke undersøkt.

## RINGER SOM BREKKER

Det er rapportert at Ornibel bryter under bruk (se pkt. 4.5). Det har blitt rapportert om skade på vagina i forbindelse med at ringen har brukket. Kvinnen rådes til å ta ut den brukte ringen, sette inn en ny ring så snart som mulig og bruke en barrieremetode, som f.eks. mannlige kondom, i tillegg de neste 7 dagene. Muligheten for en graviditet bør vurderes og kvinnen bør kontakte legen sin.

## UTSTØTING

Det foreligger rapporter om utstøting av Ornibel, for eksempel dersom ringen ikke ble satt inn riktig, ved fjerning av en tampong, under samleie eller ved tilfeller av kraftig eller kronisk forstoppelse. Langvarig utstøting kan føre til prevensjonssvikt og/eller gjennombruddsblødning. For å sikre effekten bør kvinnen derfor rådes til regelmessig å kontrollere at Ornibel er på plass (for eksempel før og etter samleie).

Hvis Ornibel støtes ut ved et uhell og forblir utenfor skjeden i **mindre enn 3 timer** fører det ikke til redusert preventiv effekt. Kvinnen bør rengjøre ringen med kaldt til lunkent (ikke varmt) vann og sette den inn så snart som mulig, men senest innen tre timer.

Hvis Ornibel har vært ute av skjeden, eller det er mistanke om at den har vært ute av skjeden, i **mer enn 3 timer**, kan den preventive effekten være redusert. I det tilfellet bør man følge det rådet som gis i pkt. 4.2 «Hva som må gjøres hvis ringen midlertidig har vært utenfor skjeden».

## 4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

### INTERAKSJONER MED ANDRE LEGEMIDLER

Merk: Man bør slå opp i preparatomtalen for legemidler som gis samtidig for å identifisere potensielle interaksjoner.

#### Andre legemidlers effekt på Ornibel

Interaksjoner kan forekomme med legemidler og naturlegemidler som induserer mikrosomale enzymer, noe som kan resultere i økt clearance av kjønns hormoner og som kan føre til gjennombruddsblødninger og/eller sviktende prevensjon.

#### Håndtering

Enzyminduksjon kan observeres allerede etter få dagers behandling. Maksimal enzyminduksjon blir vanligvis sett innen få uker. Etter opphør av legemiddelbehandling, kan enzyminduksjon vedvare i ca. 4 uker.

#### Korttidsbehandling

Kvinner som behandles med enzyminduserende legemidler eller naturlegemidler bør midlertidig bruke en barrieremetode eller en annen prevensjonsmetode i tillegg til Ornibel. Merk: Ornibel skal ikke brukes med pessar, cervixhette eller kvinnelig kondom. Barrieremetoden må brukes hele den tiden man behandles med et slikt legemiddel og i 28 dager etter at det er seponert. Dersom samtidig administrering varer utover ringsyklusen på 3 uker, bør den neste ringen settes inn uten å ha den vanlige pausen uten ring.

#### Langtidsbehandling

Hos kvinner som står på langtidsbehandling med virkestoffer som induserer hepatiske enzymer, anbefales en annen pålitelig, ikke-hormonell prevensjonsmetode.

Følgende interaksjoner er rapportert i litteraturen.

#### *Substanser som øker clearance av kombinerte hormonelle prevensjonsmidler*

Interaksjoner kan forekomme med legemidler eller naturlegemidler som induserer mikrosomale enzymer, spesielt cytokrom P450-enzym (CYP). Dette kan resultere i økt clearance som reduserer plasmakonsentrasjoner av kjønns hormoner, og som kan nedsette effekten av kombinerte hormonelle prevensjonsmidler, inkludert Ornibel. Disse preparatene omfatter fenytoin, fenobarbital, primidon, bosentan, karbamazepin, rifampicin og muligens også okskarbazepin, topiramat, felbamat, griseofulvin, noen HIV-proteasehemmere (f.eks. ritonavir) og ikke-nukleoside reverstranskriptasehemmere (f.eks. efavirenz) og preparater som inneholder naturlegemidlet johannesurt.

#### *Substanser med variabel effekt på clearance av kombinerte hormonelle prevensjonsmidler*

Mange kombinasjoner av HIV-proteasehemmere (nelfinavir) og ikke-nukleoside reverstranskriptasehemmere (f.eks. nevirapin), og/eller kombinasjoner med legemidler til behandling av HCV (f.eks. boceprevir, telaprevir), kan øke eller redusere plasmakonsentrasjoner av progestogener, inkludert etonogestrel, eller østrogen når de administreres sammen med hormonelle prevensjonsmidler. Nettoeffekten av disse endringene kan være klinisk relevante i noen tilfeller.

#### *Substanser som reduserer clearance av kombinerte hormonelle prevensjonsmidler*

Den kliniske relevansen av potensielle interaksjoner med enzymhemmere forblir ukjent. Samtidig administrering av sterke (f.eks. ketokonazol, itraconazol, klaritromycin) eller moderate (f.eks. flukonazol, diltiazem, erytromycin) CYP3A4-hemmere, kan øke serumkonsentrasjonene av østrogener og progestogener, inkludert etonogestrel.

Det er rapportert at ringen har brukket ved samtidig bruk av intravaginale preparater, inkludert antitykotika, antibiotika og glidemidler (se pkt. 4.4 «Ringer som brekker»). Basert på farmakokinetiske data er det usannsynlig at vaginal administrering av antitykotika og spermicider påvirker den preventive effekten og sikkerheten til Ornibel.

Hormonelle prevensjonsmidler kan interferere med metabolismen av andre legemidler. Som en følge av det kan plasma- og vevskonsentrasjoner enten økes (f.eks. ciklosporin) eller reduseres (f.eks. lamotrigin).

#### *Farmakodynamiske interaksjoner*

I kliniske studier med pasienter behandlet for hepatitt C-virusinfeksjoner (HCV) med legemidler som inneholder ombitasvir/paritaprevir/ritonavir og dasabuvir, med eller uten ribavirin, forekom forhøyede transaminaseverdier (ALAT) over 5 ganger den øvre grensen for normalområdet (ULN) signifikant hyppigere hos kvinner som brukte legemidler med etinyløstradiol, slik som kombinerte hormonelle prevensjonsmidler. Forhøyede ALAT-verdier er også observert med legemidler som inneholder glekaprevir/pibrentasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir (se pkt. 4.3) hos kvinner som brukte legemidler med etinyløstradiol, slik som kombinerte hormonelle prevensjonsmidler.

Derfor må de som bruker Ornibel bytte til en alternativ prevensjonsmetode (for eksempel minipille, østrogenfri p-pille eller ikke-hormonell prevensjon) før oppstart av disse kombinasjonsbehandlinger. Behandling med Ornibel kan starte opp igjen 2 uker etter at disse kombinasjonsbehandlingene er fullstendig avsluttet.

## LABORATORIEPRØVER

Bruken av prevensjonshormoner kan influere på konsentrasjonen av visse laboratorieparametre inkludert biokjemiske parametre på lever-, tyreoida-, binyre- og nyrefunksjon, plasmanivåer av transport-proteiner, (f.eks. kortikosteroidbindende globulin og kjønnshormonbindende globulin), lipid/lipoproteinfraksjoner, parametre på karbohydratmetabolisme og parametre på koagulasjon og fibrinolyse. Endringene forblir vanligvis innenfor det normale målområdet.

## INTERAKSJON MED TAMPONGER

Farmakokinetiske data viser at bruk av tamponger ikke har noen innvirkning på den systemiske absorpsjon av hormonene som frigis fra Ornibel. I sjeldne tilfeller kan Ornibel støtes ut når en tampong fjernes (se råd under «Hva som må gjøres hvis ringen midlertidig har vært utenfor skjeden»).

### 4.6 Fertilitet, graviditet og amming

#### Graviditet

Ornibel er ikke indisert under graviditet. Hvis graviditet oppstår med Ornibel in situ, skal ringen tas ut. Omfattende epidemiologiske studier har hverken kunnet påvise en økt risiko for misdannelser hos barn født av kvinner som brukte kombinasjonspiller før graviditeten eller teratogene effekter hvis kombinasjonspiller ble brukt ved en feiltagelse tidlig i svangerskapet.

En klinisk studie på et lite antall kvinner viste at til tross for intravaginal administrering, er inrauterine konsentrasjoner av prevensjonshormoner med ring som inneholder etonogestrel/etinyløstradiol lik de nivåene som er observert hos brukere av kombinasjons p-piller (se pkt. 5.2). Det foreligger ingen rapporter om klinisk erfaring med utfall av graviditeter der ring som inneholder etonogestrel/etinyløstradiol har vært brukt.

Økt risiko for venøs tromboembolisme i løpet av post partum-perioden bør tas i betraktning når bruk av Ornibel gjenopptas etter fødsel (se pkt. 4.2 og 4.4).

#### Amming

Amming kan påvirkes av østrogener fordi disse kan redusere mengden og endre sammensetningen av brystmelken. Derfor skal bruk av Ornibel vanligvis ikke anbefales før den ammende moren har avvent barnet helt. Små mengder av prevensjonshormonene og/eller deres metabolitter kan skilles ut i melken, men det foreligger ingen bevis for at dette kan være til skade for barnets helse.

#### Fertilitet

Ornibel er indisert til å forhindre graviditet. Dersom kvinnen ønsker å slutte med Ornibel fordi hun ønsker å bli gravid, rådes hun til å vente til hun får en naturlig menstruasjon før hun forsøker å bli gravid. Dette vil hjelpe henne med å beregne når barnet er forventet.

### 4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

På bakgrunn av den farmakodynamiske profilen, har Ornibel ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

#### 4.8 Bivirkninger

De bivirkningene som ble rapportert hyppigst i kliniske studier med etonogestrel/etinylostradiol var hodepine, vaginale infeksjoner og utflod, hver av disse rapportert av 5–6 % av kvinnene.

##### *Beskrivelse av utvalgte bivirkninger*

Økt risiko for arterielle og venøse trombotiske og tromboemboliske hendelser, inkludert myokardinfarkt, slag, såkalt transitorisk iskemisk attack, venetrombose og lungeemboli er observert hos kvinner som bruker kombinerte hormonelle prevensjonsmidler, se pkt. 4.4 for flere detaljer.

Andre bivirkninger er blitt rapportert hos kvinner som bruker kombinerte hormonelle prevensjonsmidler: se pkt. 4.4 for flere detaljer.

Bivirkninger som er rapportert for ring som inneholder etonogestrel/etinylostradiol i kliniske studier, observasjonsstudier eller ved bruk etter markedsføring er oppført i tabellen nedenfor. Den mest hensiktsmessige MedDRA-termen er benyttet for å beskrive en bestemt bivirkning.

Alle bivirkninger er listet etter organklassesystem og frekvenser;

Vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ), sjeldne ( $\geq 1/10\,000$  til  $< 1/1000$ ), og ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

| Organklassesystem                                   | Vanlige                   | Mindre vanlige                                           | Sjeldne | Ikke kjent                                                                                                                      |
|-----------------------------------------------------|---------------------------|----------------------------------------------------------|---------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Infeksiøse og parasittære sykdommer</b>          | Vaginale infeksjoner      | Cervisitt, cystitt, urinveis-infeksjon                   |         |                                                                                                                                 |
| <b>Forstyrrelser i immunsystemet</b>                |                           |                                                          |         | Hypersensitivitets-reaksjoner, inkludert angioødem og anafylaksi<br>Forverring av symptomer på arvelig eller ervervet angioødem |
| <b>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</b> |                           | Økt appetitt                                             |         |                                                                                                                                 |
| <b>Psykiatriske lidelser</b>                        | Depresjon, nedsatt libido | Følelsesmessig labilitet, endret humør, humørsvingninger |         |                                                                                                                                 |
| <b>Nevrologiske sykdommer</b>                       | Hodepine, migrene         | Svimmelhet, hypoestesi                                   |         |                                                                                                                                 |
| <b>Øyesykdommer</b>                                 |                           | Synsforstyrrelse                                         |         |                                                                                                                                 |
| <b>Karsykdommer</b>                                 |                           | Hetetokter                                               | Venøs   |                                                                                                                                 |

|                                                   |                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                      |                    |
|---------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|--------------------|
|                                                   |                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | tromboembolisme<br>,<br>arteriell<br>tromboembolisme |                    |
| <b>Gastrointestinale sykdommer</b>                | Magesmerter, kvalme                                                             | Abdominal distensjon, diaré, oppkast, forstoppelse                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                      |                    |
| <b>Hud- og underhudssykdommer</b>                 | Akne                                                                            | Alopesi, eksem, kløe, utslett, urtikaria                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                      | Kloasma, urtikaria |
| <b>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</b>  |                                                                                 | Ryggsmerter, muskelkramper, smerter i ekstremitetene                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                      |                    |
| <b>Sykdommer i nyre og urinveier</b>              |                                                                                 | Dysuri, sykkelig trang til vannlating, pollakiuri                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                      |                    |
| <b>Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer</b> | Ømme bryster, genital kløe hos kvinner, dysmenoré, bekkenmerte , vaginal utflod | Amenoré, ubehag i brystene, forstørrede bryster, brystmasse, cervixpolypper, blødning under samleie, dyspareuni, cervix-ektropion, fibrosystisk brystsykdom, menoragi, metroragi, ubehag i bekkenet, premenstruelt syndrom, kramper i uterus, brennende følelse i skjeden, vond lukt fra skjeden, smerter i skjeden, vulvovaginalt ubehag, vulvovaginal tørrhet | Galaktoré                                            | Penisforstyrrelser |

|                                                                  |                                                                     |                                                                        |  |                                                       |
|------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|--|-------------------------------------------------------|
| <b>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</b> |                                                                     | Tretthet, irritabilitet, utilpasshet, ødemer, følelse av fremmedlegeme |  | Fastgroing av vev der ringen er plassert              |
| <b>Undersøkelser</b>                                             | Vektøkning                                                          | Forhøyet blodtrykk                                                     |  |                                                       |
| <b>Skader, forgiftninger og komplikasjoner</b>                   | Ubehag forbundet med bruk av vaginalring, utstøtning av vaginalring | Komplikasjoner forbundet med bruk av vaginalring                       |  | Skade på vagina i forbindelse med at ringen har brukt |

1) Fortegnelse over bivirkninger basert på spontanrapportering.

Hormonavhengige svulster (f. eks. leversvulster, brystkreft) er rapportert i forbindelse med bruk av kombinerte hormonelle prevensjonsmidler. For ytterligere informasjon se pkt. 4.4.

Det foreligger rapporter om at Ornibel har brukt under bruk (se pkt. 4.4 og 4.5).

#### *Interaksjoner*

Gjennombruddsblødning og/eller sviktende prevensjon kan skyldes interaksjoner mellom andre legemidler (enzyminduserende midler) og hormonelle prevensjonsmidler (se pkt. 4.5).

#### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: [www.legemiddelverket.no/meldeskjema](http://www.legemiddelverket.no/meldeskjema).

### **4.9 Overdosering**

Det er ikke blitt rapportert om alvorlige skadelige effekter av overdoser med hormonelle prevensjonsmidler. Symptomer som kan opptre i slike tilfeller er: kvalme, oppkast og, hos unge piker, lett vaginalblødning. Det finnes ingen antidot og videre behandling bør være symptomatisk.

## **5 FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre gynekologiske midler, Intravaginale antikonseptiva, vaginalring med progestogen og østrogen, ATC-nr. G02BB01

#### Virkningsmekanisme

Ornibel inneholder etonogestrel og etinyløstradiol. Etonogestrel er et 19-nortestosteron-derivert progestogen og binder seg med høy affinitet til progestogenreseptorer i målorganene. Etinyløstradiol er et østrogen som er mye brukt i prevensjonspreparater. Den preventive virkningen av ringen som inneholder etonogestrel/etinyløstradiol er basert på ulike mekanismer, den viktigste av disse er å hemme eggøsningen.

#### Klinisk effekt og sikkerhet

Det er utført verdensomspennende kliniske studier (USA, EU og Brasil) med kvinner mellom 18 og 40 år. Den preventive effekten viste seg å være i det minste sammenlignbar med effekten som er kjent for kombinasjons-p-piller. Følgende tabell viser Pearl Index (antall graviditeter per 100 kvinneår) funnet i kliniske studier med ring som inneholder etonogestrel/etinylostradiol.

| Analysemetode                        | Pearl Index | 95 % KI   | Antall sykluser |
|--------------------------------------|-------------|-----------|-----------------|
| <b>ITT (brukerfeil + metodefeil)</b> | 0,96        | 0,64–1,39 | 37,977          |
| <b>PP (metodefeil)</b>               | 0,64        | 0,35–1,07 | 28,723          |

Ved bruk av høyere doserte kombinasjons-p-piller (0,050 mg etinylostradiol) er risikoen for endometriekreft og kreft i eggstokken redusert. Om dette også gjelder for et lavdose prevensjonsmiddel som ring med etonogestrel/etinylostradiol gjenstår å fastslå.

## BLØDNINGSMØNSTER

En stor sammenlignende studie med en p-pille med 150/30 mikrog levonorgestrel/etinylostradiol (n = 512 versus n = 518) der man evaluerte menstruasjonsblødningenes karakter i 13 sykluser, viste lav forekomst av gjennombruddsblødning eller sporblødning for ring som inneholder etonogestrel/etinylostradiol (2,0–6,4 %). Videre var menstruasjonsblødningen for de fleste individene (58,8–72,8 %) utelukkende begrenset til den ringfrie perioden.

## EFFEKT PÅ BENTETTHET

Effekten av ring som inneholder etonogestrel/etinylostradiol (n = 76) på bentetthet hos kvinner ble undersøkt i en sammenlignende studie med en ikke-hormonell spiral (IUD) (n = 31) over en periode på to år. Ingen negativ innvirkning på benmasse ble observert.

### Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av ring som inneholder etonogestrel/ etinylostradiol hos ungdom under 18 år er ikke undersøkt.

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaper

### Etonogestrel

#### Absorpsjon

Etonogestrel som frigis fra ring som inneholder etonogestrel/ etinylostradiol absorberes raskt gjennom vaginalslimhinnen. Maksimal serumkonsentrasjon av etonogestrel på ca. 1700 pg/ml nås omtrent én uke etter innsetting. Serumkonsentrasjonen viser små fluktuasjoner og avtar langsomt til ca. 1600 pg/ml etter én uke, 1500 pg/ml etter 2 uker og 1400 pg/ml etter 3 ukers bruk. Absolutt biotilgjengelighet er ca. 100 %, som er høyere enn ved peroral administrering. Cervikale og intrauterine nivåer av etonogestrel ble målt hos et lite antall kvinner som brukte ring som inneholder etonogestrel/ etinylostradiol eller en p-pille som inneholder 0,150 mg desogestrel og 0,020 mg etinylostradiol. De observerte nivåene var sammenlignbare.

#### Distribusjon

Etonogestrel bindes til serumalbumin og til kjønnsormonbindende globulin (SHBG). Etonogestrels tilsynelatende distribusjonsvolum er 2,3 l/kg.

#### Biotransformasjon

Etonogestrel metaboliseres i stor utstrekning via de kjente mekanismene til metabolismen av steroider. Tilsynelatende (serum) clearance er omkring 3,5 l/time. Det ble ikke funnet noen direkte interaksjon med samtidig administrert etinylostradiol.

### Eliminasjon

Serumnivået av etonogestrel avtar i to faser. Den avsluttende eliminasjonsfasen er karakterisert av en halveringstid på ca. 29 timer. Etonogestrel og dets metabolitter skilles ut med et urin/galle-forhold på ca. 1,7:1. Halveringstiden for metabolittutskillelse er ca. 6 dager.

### **Etinyløstradiol**

#### Absorpsjon

Etinyløstradiol som frigis fra ring som inneholder etonogestrel/etinyløstradiol absorberes raskt gjennom vaginalslimhinnen. Maksimal serumkonsentrasjon på rundt 35 pg/ml nås tre dager etter innsetting og avtar til 19 pg/ml etter én uke, 18 pg/ml etter 2 uker og 18 pg/ml etter 3 ukers bruk. Den månedlige systemiske eksponeringen for etinyløstradiol (AUC 0-∞) med ring som inneholder etonogestrel/etinyløstradiol er 10,9 ng.t/ml.

Absolutt biotilgjengelighet er ca. 56 % som er sammenlignbart med peroral administrering av etinyløstradiol. Cervikale og intrauterine nivåer av etinyløstradiol ble målt hos et lite antall kvinner som brukte ring som inneholder etonogestrel/etinyløstradiol en p-pille som inneholder 0,150 mg desogestrel og 0,020 mg etinyløstradiol. De observerte nivåene var sammenlignbare.

#### Distribusjon

Etinyløstradiol er uttalt, men ikke spesifikt bundet til serumalbumin. Et tilsynelatende distribusjonsvolum ble målt til 15 l/kg.

#### Biotransformasjon

Etinyløstradiol blir hovedsakelig metabolisert ved aromatisk hydroksylering, men det dannes et stort mangfold av hydroksylerte og metylerte metabolitter. Disse er til stede som frie metabolitter og som sulfat- og glukuronidkonjugater. Tilsynelatende clearance er rundt 35 l/time.

### Eliminasjon

Serumnivået av etinyløstradiol avtar i to faser. Den avsluttende eliminasjonsfasen karakteriseres av stor individuell variasjon i halveringstid, som resulterer i en median halveringstid på ca. 34 timer. Umdannet etinyløstradiol skilles ikke ut; metabolitter av etinyløstradiol skilles ut med et urin/galle-forhold på 1,3:1. Halveringstiden for metabolittutskillelse er ca. 1,5 døgn.

#### Spesielle populasjoner

##### *Pediatrisk populasjon*

Farmakokinetikken til ring som inneholder etonogestrel/etinyløstradiol hos kvinnelig ungdom under 18 år etter menarke er ikke undersøkt.

##### *Effekt av svekket nyrefunksjon*

Det er ikke blitt utført studier på effekten av nyresykdom på farmakokinetikken til ring som inneholder etonogestrel/etinyløstradiol.

##### *Effekt av svekket leverfunksjon*

Det er ikke blitt gjennomført studier for å evaluere effekten av leversykdom på farmakokinetikken til ring som inneholder etonogestrel/etinyløstradiol. Imidlertid kan metabolismeringen av steroidhormoner være svekket hos kvinner med nedsatt leverfunksjon.

##### *Etniske grupper*

Ingen formelle studier er blitt utført for å utrede farmakokinetikk hos etniske grupper.

## **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

Ikke-kliniske data på etinyløstradiol og etonogestrel indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitet ved gjentatt dosering, gentoksitet, karsinogenitet eller reproduksjonstoksitet, annet enn det som allerede er kjent hos mennesker.

## Evaluering av miljørisiko (Environmental Risk Assessment, ERA)

Studier på evaluering av miljørisiko har vist at 17 $\alpha$ -etinylostradiol og etonogestrel kan utgjøre en risiko for overflateorganismer i vann (se pkt. 6.6).

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer**

Etylenvinylacetat-kopolymer, 28 % vinylacetat  
Polyuretan

### **6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant.

### **6.3 Holdbarhet**

2 år.

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

### **6.5 Emballasje (type og innhold)**

Dosepose som inneholder én Ornibel. Doseposen er laget av PET/aluminium/LDPE. Den er lys- og vanntett. Doseposen pakkes i en trykt eske sammen med pakningsvedlegget og klistremerker til kvinnenens kalender for å hjelpe henne å huske når ringen skal settes inn og fjernes.

Hver eske inneholder én, tre eller seks ringer.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

### **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon**

Se pkt. 4.2.

Ornibel skal settes inn senest én måned før utløpsdatoen angitt på esken etter EXP. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Dette legemidlet kan utgjøre en fare for miljøet (se pkt. 5.3). Etter bruk skal Ornibel legges i doseposen, som så lukkes godt igjen. Den lukkede posen bør kastes med det normale husholdningsavfallet eller tas tilbake til apotek for korrekt destruksjon i overensstemmelse med lokale krav.

Ikke anvendt (eller utgått) legemiddel bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Ornibel må ikke skylles ned i toalettet eller kastes i avløpsvann.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

16-11118

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 23.06.2017

Dato for siste fornyelse: 18.05.2022

**10. OPPDATERINGSDATO**

26.10.2022