ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

FemLoop® Vaginalring 0,120 mg/0,015 mg pro 24 Stunden vaginales Wirkstofffreisetzungssystem

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

FemLoop Vaginalring enthält 8,25 mg Etonogestrel und 2,60 mg Ethinylestradiol. Der Ring setzt über einen Zeitraum von 3 Wochen über 24 Stunden im Durchschnitt 0,120 mg Etonogestrel und 0,015 mg Ethinylestradiol frei.
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Vaginales Wirkstofffreisetzungssystem.
FemLoop Vaginalring ist biegsam, durchsichtig, farblos bis nahezu farblos mit einem Außendurchmesser von 54 mm und einem Querschnittsdurchmesser von 4 mm.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Kontrazeption
FemLoop Vaginalring ist für Frauen im gebärfähigen Alter bestimmt. Die Sicherheit und Wirksamkeit wurden an Frauen im Alter zwischen 18 und 40 Jahren nachgewiesen.

Bei der Entscheidung, FemLoop Vaginalring zu verschreiben, müssen die aktuellen, individuellen Risikofaktoren der einzelnen Frauen, insbesondere im Hinblick auf venöse Thromboembolien (VTE), berücksichtigt werden. Auch muss das Risiko für eine VTE bei Anwendung von FemLoop Vaginalring mit dem anderer kombinierter hormonaler Kontrazeptiva (KHK) verglichen werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung
Um die kontrazeptive Wirksamkeit zu erreichen, muss FemLoop Vaginalring wie angegeben angewendet werden (siehe „Anwendung von FemLoop Vaginalring" und „Beginn der Anwendung von FemLoop Vaginalring").

Kinder und Jugendliche
Die Sicherheit und Wirksamkeit von FemLoop Vaginalring bei Jugendlichen unter 18 Jahren wurden nicht untersucht.

Art der Anwendung

Anwendung von FemLoop Vaginalring
FemLoop Vaginalring kann von der Anwenderin selbst in die Vagina eingeführt werden. Der Arzt unterweist die Anwenderin in der Applikation und Entfernung von FemLoop Vaginalring. Zum Einführen sollte die Anwenderin eine möglichst bequeme Haltung wählen, z. B. stehend mit einem Bein erhöht, hockend oder liegend. FemLoop Vaginalring muss zusammengedrückt und in die Vagina eingeschoben

werden, bis er sich nicht mehr störend anfühlt. Die genaue Position von FemLoop Vaginalring in der Vagina ist nicht entscheidend für die kontrazeptive Wirkung des Rings (siehe Abbildungen 1−4).

Nachdem FemLoop Vaginalring eingelegt wurde (siehe „Beginn der Anwendung von FemLoop Vaginalring"), verbleibt er ohne Unterbrechung für 3 Wochen in der Vagina. Raten Sie der Anwenderin, regelmäßig zu prüfen, ob FemLoop Vaginalring noch eingelegt ist, z. B. vor und nach dem Geschlechtsverkehr. Falls der FemLoop Vaginalring versehentlich ausgestoßen wird, hat die Anwenderin gemäß den Anweisungen im Abschnitt 4.2 unter „Was ist zu tun, wenn FemLoop Vaginalring zeitweise außerhalb der Vagina war?" zu verfahren. Weitere Informationen hierzu siehe auch Abschnitt 4.4 unter „Ausstoßen des Rings". FemLoop Vaginalring muss nach 3 Wochen der Anwendung am gleichen Wochentag wie bei der Applikation entfernt werden. Nach einem ringfreien Intervall von einer Woche ist ein neuer Ring einzulegen (z. B.: Wenn FemLoop Vaginalring an einem Mittwoch um 22 Uhr eingelegt wird, ist der Ring auch am Mittwoch 3 Wochen später ungefähr um 22 Uhr zu entfernen. Am darauffolgenden Mittwoch ist ein neuer Ring einzulegen). FemLoop Vaginalring kann durch Einhaken des Zeigefingers oder Fassen des Rings mit dem Zeige- und Mittelfinger sowie Herausziehen entfernt werden (Abbildung 5). Der gebrauchte Ring ist in den Beutel zu legen (für Kinder und Haustiere unzugänglich aufbewahren) und wie in Abschnitt 6.6 beschrieben zu entsorgen. Die Entzugsblutung beginnt normalerweise 2 bis 3 Tage nach der Entfernung von FemLoop Vaginalring und kann noch nicht vollständig beendet sein, wenn die Applikation des nächsten Rings fällig ist.

Anwendung mit anderen vaginalen Barrieremethoden für Frauen

FemLoop Vaginalring kann für das korrekte Einführen und die korrekte Position einiger Barrieremethoden für Frauen, wie Diaphragma, Zervixkappe oder Kondom für Frauen, hinderlich sein. Diese Verhütungsmethoden sind nicht als zusätzliche Schutzmaßnahmen zu FemLoop Vaginalring geeignet.



Abbildung 1
Nehmen Sie FemLoop Vaginalring aus dem Beutel.

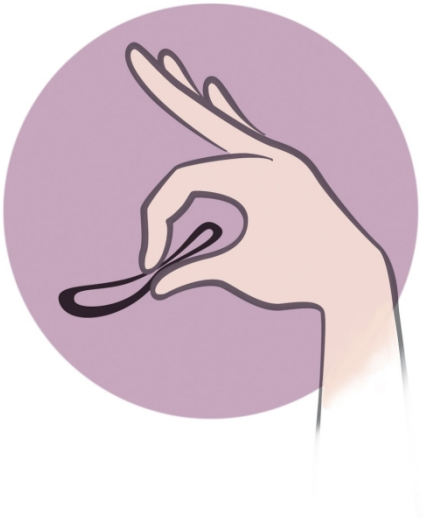


Abbildung 2
Drücken Sie den Ring zusammen.

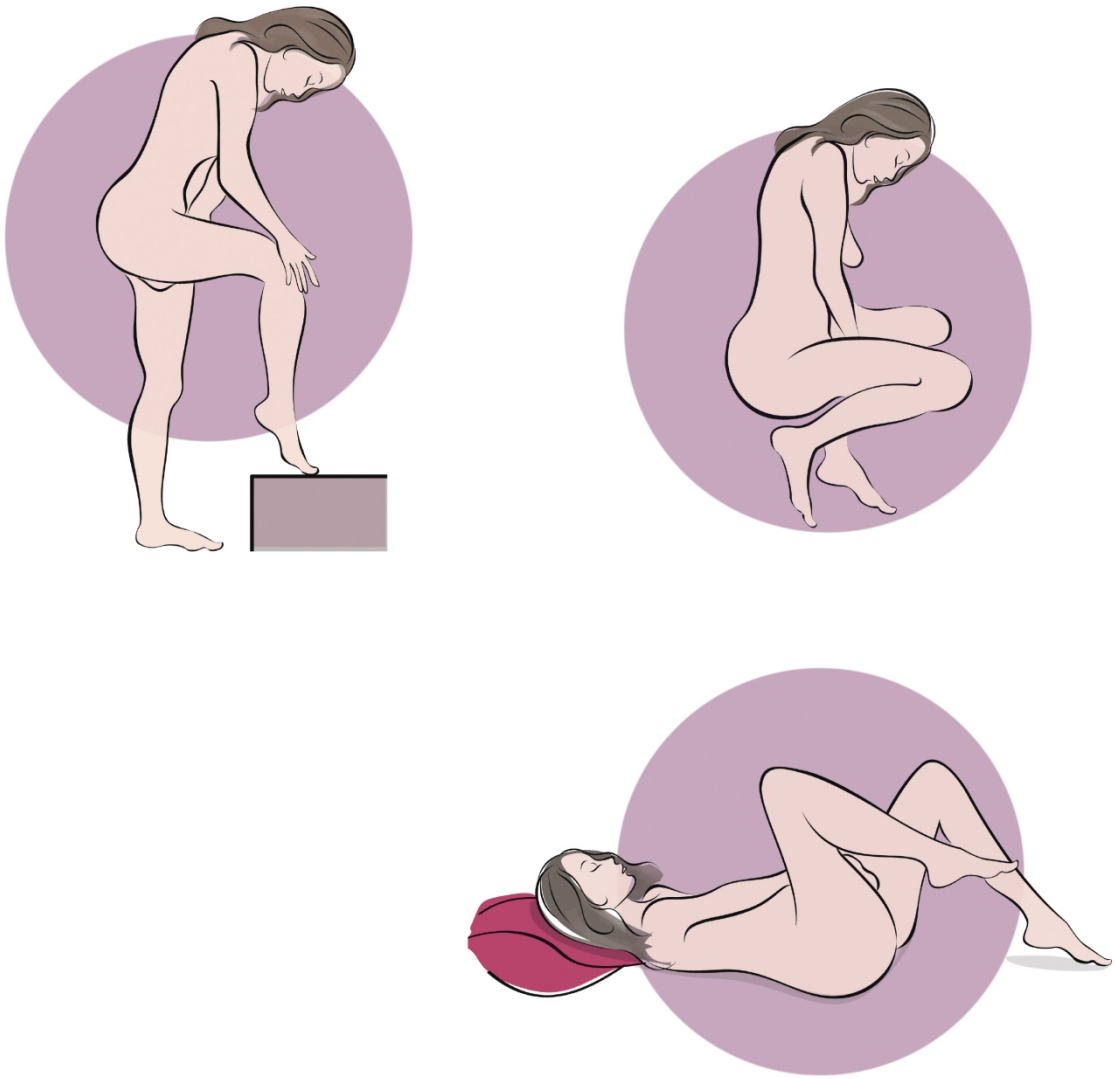


Abbildung 3
Nehmen Sie zum Einlegen des Rings eine bequeme Haltung ein.

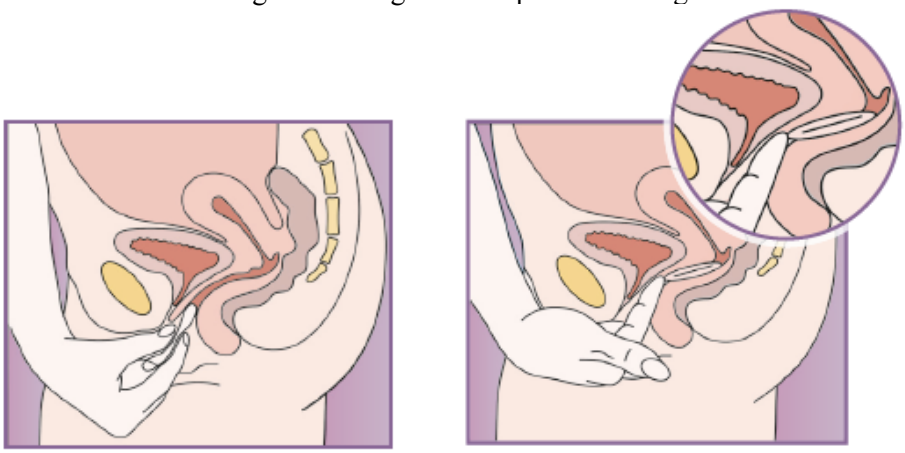


Abbildung 4A Abbildung 4B Abbildung 4C
Führen Sie den Ring mit einer Hand in die Scheide ein (Abbildung 4A); falls notwendig, können die Schamlippen mit der anderen Hand gespreizt werden. Schieben Sie den Ring in die Scheide, bis er sich angenehm eingepasst anfühlt (Abbildung 4B). Lassen Sie den Ring für 3 Wochen in dieser Position (Abbildung 4C).

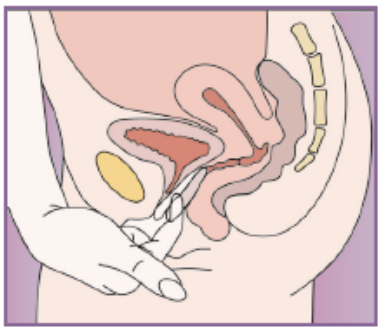


Abbildung 5:
FemLoop Vaginalring kann durch Einhaken des Zeigefingers im Ring oder Ergreifen des Rings mit dem Zeige- und Mittelfinger aus der Scheide entfernt werden.

Beginn der Anwendung von FemLoop Vaginalring

Während des vorangegangenen Zyklus wurden keine hormonalen Kontrazeptiva angewendet:
FemLoop Vaginalring ist am ersten Tag des normalen weiblichen Zyklus (d. h. am ersten Tag der Monatsblutung) einzulegen. Es kann auch an den Tagen 2−5 mit der Anwendung begonnen werden, allerdings wird empfohlen, im ersten Zyklus während der ersten 7 Tage der Anwendung von FemLoop Vaginalring zusätzlich eine Barrieremethode anzuwenden.

Umstellung von einem kombinierten hormonalen Kontrazeptivum:
FemLoop Vaginalring ist spätestens am Tag nach dem üblichen einnahmefreien, pflasterfreien bzw. Placebo-Intervall des zuvor angewandten kombinierten hormonalen Kontrazeptivums einzulegen.
Ist sichergestellt, dass die vorhergehende Verhütungsmethode regelmäßig und korrekt angewandt wurde, und kann eine Schwangerschaft sicher ausgeschlossen werden, so besteht die Möglichkeit, an jedem beliebigen Tag des Zyklus von einem kombinierten hormonalen Kontrazeptivum umzustellen.
Das hormonfreie Intervall der vorhergehenden Methode darf niemals über den empfohlenen Zeitraum hinaus ausgedehnt werden.

Umstellung von einem Gestagenmonopräparat (Minipille, Implantat oder Injektion) oder einem intrauterinen Gestagen-Freisetzungssystem [IUS]:
Die Umstellung von der Minipille kann an jedem beliebigen Tag erfolgen (von einem Implantat oder einem IUS am Tag der Entfernung, von einem Injektionspräparat zum Zeitpunkt, an dem die nächste Injektion fällig wäre). Es ist jedoch in all diesen Fällen während der ersten 7 Tage der Anwendung von FemLoop Vaginalring zusätzlich eine Barrieremethode anzuwenden.

Nach einem Abort im 1. Trimenon:
Die Anwendung kann sofort begonnen werden. Zusätzliche Verhütungsmaßnahmen sind in diesem Fall nicht erforderlich. Wenn eine sofortige Umstellung nicht gewünscht ist, sind die Anweisungen unter „Während des letzten Zyklus wurden keine hormonalen Kontrazeptiva angewendet“ zu beachten. In der Zwischenzeit ist eine andere Verhütungsmethode anzuwenden.

Nach einer Entbindung oder einem Abort im 2. Trimenon:
Hinweise für stillende Frauen siehe Abschnitt 4.6.

Frauen ist anzuraten, die Anwendung im Verlauf der vierten Woche nach der Entbindung oder dem Abort im 2. Trimenon zu beginnen. Bei einem späteren Beginn ist an den ersten 7 Tagen der Anwendung von FemLoop Vaginalring zusätzlich eine Barrieremethode anzuwenden. Hat jedoch in der Zwischenzeit bereits Geschlechtsverkehr stattgefunden, ist vor Beginn der Anwendung mit FemLoop Vaginalring eine Schwangerschaft auszuschließen oder die erste Monatsblutung abzuwarten.

Abweichung vom empfohlenen Anwendungsschema

Die kontrazeptive Wirksamkeit und die Zykluskontrolle können beeinträchtigt werden, wenn von dem empfohlenen Anwendungsschema abgewichen wird. Um den Verlust der kontrazeptiven Wirksamkeit im Fall einer Abweichung zu vermeiden, können nachfolgende Anweisungen gegeben werden:

• Was ist im Fall eines verlängerten ringfreien Intervalls zu tun?
Sobald die vergessene Applikation bemerkt wird, ist ein neuer Ring einzulegen. Während der nächsten 7 Tage ist zusätzlich eine Barrieremethode wie z. B. ein Kondom für Männer anzuwenden. Hat während des ringfreien Intervalls Geschlechtsverkehr stattgefunden, muss die Möglichkeit einer Schwangerschaft in Betracht gezogen werden. Je länger das ringfreie Intervall ist, desto höher ist das Risiko einer Schwangerschaft.

• Was ist zu tun, wenn der Ring zeitweise außerhalb der Vagina war?
FemLoop Vaginalring muss ohne Unterbrechung über 3 Wochen in der Vagina bleiben. Wenn der Ring versehentlich aus der Vagina ausgestoßen wurde, kann er mit kühlem bis lauwarmem (nicht heißem) Wasser abgespült und unverzüglich wieder eingelegt werden.
Wenn FemLoop Vaginalring **weniger als 3 Stunden** außerhalb der Vagina war, ist die kontrazeptive Wirksamkeit nicht beeinträchtigt. Der Ring ist so bald wie möglich, jedoch spätestens innerhalb von 3 Stunden wieder einzulegen.
Wenn FemLoop Vaginalring **während der ersten oder zweiten Anwendungswoche für mehr als 3 Stunden** außerhalb der Vagina war oder dies vermutet wird, kann die kontrazeptive Wirksamkeit beeinträchtigt sein. Sobald die Anwenderin dies bemerkt, ist der Ring wieder einzulegen. Eine Barrieremethode wie z. B. ein Kondom ist anzuwenden, bis FemLoop Vaginalring ohne Unterbrechung für 7 Tage in der Vagina war. Je länger FemLoop Vaginalring sich außerhalb der Vagina befunden hat und je näher das ringfreie Intervall liegt, desto höher ist das Risiko einer Schwangerschaft.

Wenn FemLoop Vaginalring **während der dritten Woche der dreiwöchigen Anwendungsdauer mehr als 3 Stunden** außerhalb der Vagina war oder dies vermutet wird, kann die kontrazeptive Wirksamkeit eingeschränkt sein. Die Anwenderin hat diesen Ring zu entsorgen und eine der beiden nachfolgenden Möglichkeiten zu wählen:

1) Sofortige Applikation eines neuen Rings
   Hinweis: Mit Applikation eines neuen Rings beginnt die nächste dreiwöchige Anwendungsdauer. Es kann sein, dass die Entzugsblutung ausbleibt. Es können jedoch Schmier- oder Durchbruchblutungen auftreten.
2) Abwarten der Abbruchblutung und Einlage eines neuen Rings nicht später als 7 Tage (7 x 24 Stunden), nachdem der Ring entfernt oder ausgestoßen wurde.
   Hinweis: Von dieser Möglichkeit darf nur dann Gebrauch gemacht werden, wenn der Ring in den vorangegangenen 7 Tagen ununterbrochen angewendet wurde.

Falls FemLoop Vaginalring für eine **unbekannte Zeit** außerhalb der Vagina war, muss die Möglichkeit einer Schwangerschaft in Betracht gezogen werden. Vor weiterer Anwendung muss gegebenenfalls ein Schwangerschaftstest durchgeführt werden.

• Was ist im Fall einer verlängerten Ring-Anwendung zu tun?
Obwohl dies nicht dem empfohlenen Anwendungsschema entspricht, ist die kontrazeptive Wirksamkeit weiterhin gegeben, wenn FemLoop Vaginalring über **maximal 4 Wochen** angewendet wurde. Das einwöchige ringfreie Intervall kann beibehalten und anschließend ein neuer Ring eingelegt werden. Wenn FemLoop Vaginalring **länger als 4 Wochen** in der Vagina belassen wurde, kann die kontrazeptive Wirksamkeit beeinträchtigt sein, und es muss eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden, bevor ein neuer FemLoop Vaginalring eingelegt wird.

Sollte es nach einer Abweichung vom empfohlenen Anwendungsschema im nächsten ringfreien Intervall zu keiner Entzugsblutung kommen, muss eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden, bevor ein neuer FemLoop Vaginalring eingelegt wird.

<u>Wie die Menstruation verschoben oder hinausgezögert werden kann</u>

Wenn in Ausnahmefällen die Menstruation **hinausgezögert** werden soll, kann ohne ringfreies Intervall gleich ein neuer Ring eingelegt werden. Dieser nächste Ring kann wiederum bis zu 3 Wochen angewendet werden. Während dieser Zeit kann es zu Schmier- oder Durchbruchblutungen kommen. Die normale Anwendung von FemLoop Vaginalring wird dann nach dem üblichen einwöchigen ringfreien Intervall fortgesetzt.

Um ihre Periode auf einen anderen Wochentag als dem mit dem derzeitigen Schema üblichen zu **verschieben**, kann die Anwenderin beraten werden, das nächste ringfreie Intervall um so viele Tage wie gewünscht zu verkürzen. Je kürzer das ringfreie Intervall ist, desto höher ist das Risiko des Ausbleibens einer Entzugsblutung und dass es während der Anwendung des nächsten Rings zu Schmier- und Durchbruchblutungen kommt.

4.3 Gegenanzeigen

Kombinierte hormonale Kontrazeptiva (KHK) dürfen unter den folgenden Bedingungen nicht angewendet werden. Tritt eine dieser Bedingungen während der Anwendung von FemLoop Vaginalring zum ersten Mal auf, muss der Ring sofort entfernt werden.

- Vorliegen oder Risiko einer venösen Thromboembolie (VTE)
  - Venöse Thromboembolie – bestehende VTE (unter Therapie mit Antikoagulanzien) oder anamnestisch bekannte VTE (z. B. tiefe Venenthrombose [TVT] oder Lungenembolie [LE]).
  - Bekannte erbliche oder erworbene Prädisposition für eine venöse Thromboembolie, wie z. B. APC-Resistenz (einschließlich Faktor-V-Leiden), Antithrombin-III-Mangel, Protein-C-Mangel oder Protein-S-Mangel.
  - Größere Operationen mit längerer Immobilisierung (siehe Abschnitt 4.4).
  - Hohes Risiko einer venösen Thromboembolie aufgrund mehrerer Risikofaktoren (siehe Abschnitt 4.4).

- Vorliegen oder Risiko einer arteriellen Thromboembolie (ATE)
  - Arterielle Thromboembolie – bestehende ATE, anamnestisch bekannte ATE (z. B. Myokardinfarkt) oder Erkrankung im Prodromalstadium (z. B. Angina pectoris).
  - Zerebrovaskuläre Erkrankung – bestehender Schlaganfall, anamnestisch bekannter Schlaganfall oder anamnestisch bekannte prodromale Erkrankung (z. B. transitorische ischämische Attacke [TIA]).
  - Bekannte erbliche oder erworbene Prädisposition für eine arterielle Thromboembolie, wie z. B. Hyperhomocysteinämie und Antiphospholipid-Antikörper (Antikardiolipin-Antikörper, Lupus antikoagulans).
  - Anamnestisch bekannte Migräne mit fokalen neurologischen Symptomen.
  - Hohes Risiko einer arteriellen Thromboembolie aufgrund mehrerer Risikofaktoren (siehe Abschnitt 4.4) oder eines schwerwiegenden Risikofaktors wie:
    - Diabetes mellitus mit Gefäßsymptomen
    - Schwere Hypertonie
    - Schwere Dyslipoproteinämie
  - Bestehende oder anamnestisch bekannte Pankreatitis, falls mit schwerer Hypertriglyzeridämie verbunden.
  - Bestehende oder anamnestisch bekannte Lebererkrankung, solange sich die Leberfunktionsparameter nicht normalisiert haben.
  - Bestehende oder anamnestisch bekannte benigne oder maligne Lebertumoren.
  - Bekannte oder vermutete maligne Erkrankungen des Genitale oder der Mammae, wenn diese sexualhormonabhängig sind.
  - Nicht abgeklärte vaginale Blutungen.
  - Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile von FemLoop Vaginalring.

FemLoop Vaginalring ist bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, die Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir enthalten, Arzneimittel, die Glecaprevir/Pibrentasvir oder Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir enthalten, kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Warnhinweise

Falls eine der im Folgenden aufgeführten Erkrankungen oder Risikofaktoren vorliegt, muss mit der Anwenderin besprochen werden, ob FemLoop Vaginalring für sie geeignet ist.

Bei einer Verschlimmerung oder beim erstmaligen Auftreten einer dieser Erkrankungen oder Risikofaktoren ist der Anwenderin anzuraten, sich an ihren Arzt zu wenden, um zu entscheiden, ob die Anwendung von FemLoop Vaginalring beendet werden muss.

1. Herz-Kreislauf-Erkrankungen
Risiko einer venösen Thromboembolie (VTE)

• Die Anwendung jedes kombinierten hormonalen Kontrazeptivums (KHK) erhöht das Risiko einer venösen Thromboembolie (VTE) im Vergleich zur Nichtanwendung. **Arzneimittel, die Levonorgestrel, Norgestimat oder Norethisteron enthalten, sind mit dem geringsten VTE-Risiko verbunden. Andere Arzneimittel wie FemLoop Vaginalring können ein bis zu doppelt so hohes Risiko aufweisen. Die Entscheidung, ein Arzneimittel anzuwenden, das nicht zu denen mit dem geringsten VTE-Risiko gehört, darf nur nach einem Gespräch mit der Anwenderin getroffen werden, bei dem sicherzustellen ist, dass sie Folgendes versteht: das Risiko einer VTE bei Anwendung von FemLoop Vaginalring, wie ihre vorliegenden individuellen Risikofaktoren dieses Risiko beeinflussen, und dass ihr VTE-Risiko in ihrem allerersten Anwendungsjahr am höchsten ist. Es gibt zudem Hinweise, dass das Risiko erhöht ist, wenn die Anwendung eines KHK nach einer Unterbrechung von 4 oder mehr Wochen wieder aufgenommen wird.**

• Ungefähr 2 von 10.000 Frauen, die kein KHK anwenden und nicht schwanger sind, erleiden im Verlauf eines Jahres eine VTE. Bei der einzelnen Frau kann das Risiko jedoch in Abhängigkeit von ihren zugrunde liegenden Risikofaktoren bedeutend höher sein (siehe unten).

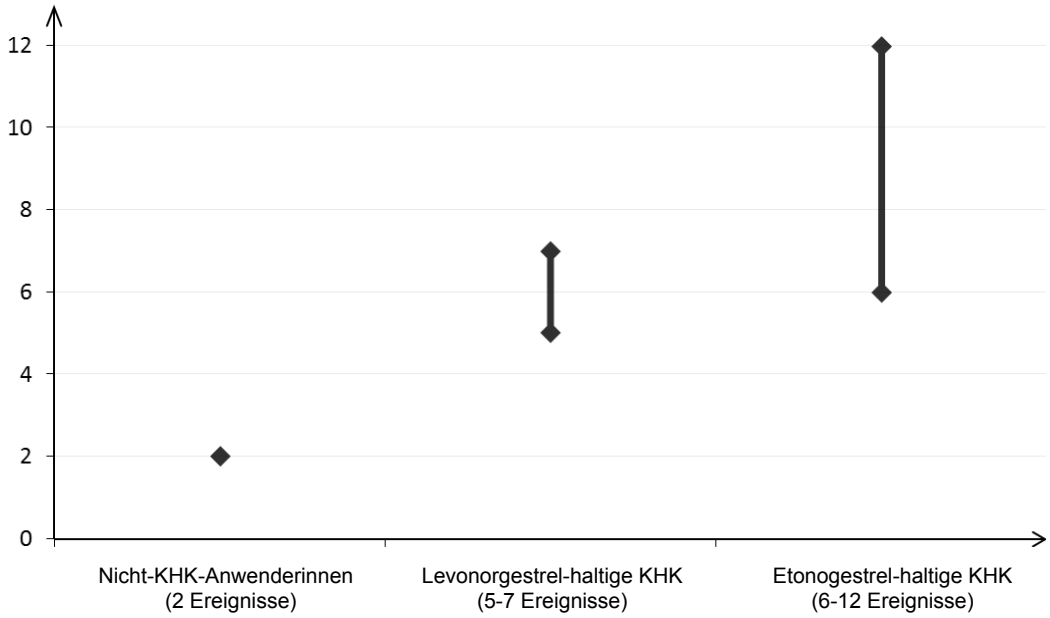
• Es wird geschätzt, dass im Verlauf eines Jahres ungefähr 6[1] von 10.000 Frauen, die ein niedrig dosiertes Levonorgestrel-haltiges KHK anwenden, eine VTE erleiden. Die Ergebnisse zum VTE-Risiko mit Etonogestrel/Ethinylestradiol-haltigen vaginalen Wirkstofffreisetzungssystemen im Vergleich zu Levonorgestrel-haltigen KHK sind widersprüchlich (Schätzungen des relativen Risikos reichen von keinem Anstieg [RR = 0,96] bis zu einem nahezu 2-fachen Anstieg [RR = 1,90]). Dies entspricht jährlich ungefähr 6 bis 12 VTE unter 10.000 Frauen, die Etonogestrel/Ethinylestradiol-haltige vaginale Wirkstofffreisetzungssysteme anwenden.

• In beiden Fällen ist die Anzahl an VTE pro Jahr geringer als die erwartete Anzahl während der Schwangerschaft oder in der Zeit nach der Entbindung.

• VTE verlaufen in 1-2 % der Fälle tödlich.

Jährliche Anzahl an VTE-Ereignissen pro 10.000 Frauen

Anzahl VTE-Ereignisse



• Äußerst selten wurde bei Anwenderinnen von KHK über eine Thrombose in anderen Blutgefäßen berichtet, wie z. B. in Venen und Arterien von Leber, Mesenterium, Nieren oder Retina.

Risikofaktoren für VTE
Das Risiko venöser thromboembolischer Komplikationen bei Anwenderinnen von KHK kann deutlich ansteigen, wenn bei der Anwenderin zusätzliche Risikofaktoren bestehen, insbesondere wenn mehrere Risikofaktoren vorliegen (siehe Tabelle).

FemLoop Vaginalring ist kontraindiziert, wenn bei einer Frau mehrere Risikofaktoren gleichzeitig bestehen, die sie insgesamt einem hohen Risiko einer Venenthrombose aussetzen (siehe Abschnitt 4.3). Weist eine Frau mehr als einen Risikofaktor auf, ist es möglich, dass der Anstieg des Risikos das Risiko der Summe der einzelnen Faktoren übersteigt – in diesem Fall muss ihr VTE-Gesamtrisiko in Betracht gezogen werden. Wenn das Nutzen/Risiko-Verhältnis als ungünstig erachtet wird, darf ein KHK nicht verschrieben werden (siehe Abschnitt 4.3).

Tabelle: Risikofaktoren für VTE

Risikofaktor	**Bemerkungen**
Adipositas (Body Mass Index über 30 kg/m²)	Das Risiko nimmt mit steigendem BMI deutlich zu. Besonders zu beachten, wenn weitere Risikofaktoren vorliegen.
Längere Immobilisierung, größere Operationen, jede Operation an Beinen oder Becken, neurochirurgische Eingriffe oder schweres Trauma Hinweis: Eine vorübergehende Immobilisierung einschließlich einer Flugreise von > 4 Stunden Dauer kann ebenfalls einen Risikofaktor für eine VTE darstellen, insbesondere bei Frauen mit weiteren Risikofaktoren.	In diesen Fällen ist es ratsam, die Anwendung des Pflasters/der Pille/des Rings (bei elektiven Eingriffen mindestens vier Wochen vorher) zu unterbrechen und erst zwei Wochen nach der kompletten Mobilisierung wiederaufzunehmen. Es ist eine andere Verhütungsmethode anzuwenden, um eine ungewollte Schwangerschaft zu verhindern. Falls FemLoop Vaginalring nicht vorher abgesetzt wurde, muss eine antithrombotische Therapie erwogen werden.

Risikofaktor	Bemerkungen
Familiäre Vorbelastung (jede venöse Thromboembolie bei einem Geschwister oder Elternteil, insbesondere in relativ jungen Jahren, z. B. vor dem 50. Lebensjahr)	Bei Verdacht auf eine genetische Prädisposition ist die Frau zur Beratung an einen Spezialisten zu überweisen, bevor eine Entscheidung über die Anwendung eines KHK getroffen wird.
Andere mit VTE assoziierte Erkrankungen	Krebs, systemischer Lupus erythematodes, hämolytisch-urämisches Syndrom, chronisch entzündliche Darmerkrankung (Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa) und Sichelzellkrankheit
Zunehmendes Alter	Insbesondere jenseits des 35. Lebensjahrs

- Es besteht kein Konsens über die mögliche Rolle von Varizen und oberflächlicher Thrombophlebitis bezüglich des Beginns oder Fortschreitens einer Venenthrombose.

- Das erhöhte Risiko einer Thromboembolie in der Schwangerschaft und insbesondere während der 6-wöchigen Wochenbettphase muss berücksichtigt werden (Informationen zu „Schwangerschaft und Stillzeit“ siehe Abschnitt 4.6).

Symptome einer VTE (tiefe Venenthrombose und Lungenembolie)
Beim Auftreten von Symptomen ist den Anwenderinnen anzuraten, unverzüglich ärztliche Hilfe in Anspruch zu nehmen und das medizinische Fachpersonal darüber zu informieren, dass sie ein KHK anwenden.

Zu den Symptomen einer tiefen Venenthrombose (TVT) können gehören:
- unilaterale Schwellung des Beins und/oder Fußes oder entlang einer Beinvene;
- Schmerzen oder Druckempfindlichkeit im Bein, die möglicherweise nur beim Stehen oder Gehen bemerkt werden;
- Überwärmung des betroffenen Beins; gerötete oder verfärbte Haut am Bein.

Zu den Symptomen einer Lungenembolie (LE) können gehören:

- plötzlich eintretende Atemnot oder erhöhte Atemfrequenz ungeklärter Genese;
- plötzlich einsetzender Husten, eventuell mit blutigem Auswurf;
- stechende Schmerzen im Brustkorb;
- starke Benommenheit oder starker Schwindel;
- beschleunigter oder unregelmäßiger Herzschlag.

Einige dieser Symptome (z. B. „Atemnot“, „Husten“) sind unspezifisch und können als häufiger vorkommende und weniger schwerwiegende Ereignisse fehlinterpretiert werden (z. B. als Atemwegsinfektionen).

Andere Zeichen eines Gefäßverschlusses können in plötzlich auftretenden Schmerzen sowie Schwellung und leichter Blauverfärbung einer Extremität bestehen.

Bei einem Gefäßverschluss im Auge reichen die Symptome von Verschwommensehen ohne Schmerzen bis zum Verlust des Sehvermögens. In manchen Fällen tritt der Verlust des Sehvermögens ganz plötzlich auf.

Risiko einer arteriellen Thromboembolie (ATE)
Epidemiologische Studien haben die Anwendung von KHK mit einem erhöhten Risiko arterieller Thromboembolien (Myokardinfarkt) und zerebrovaskulärer Insulte (z. B. transitorische ischämische Attacke, Schlaganfall) in Zusammenhang gebracht. Arterielle thromboembolische Ereignisse können tödlich verlaufen.

Risikofaktoren für ATE

Das Risiko arterieller thromboembolischer Komplikationen und zerebrovaskulärer Insulte bei Anwenderinnen von KHK erhöht sich bei Frauen, die Risikofaktoren aufweisen (siehe Tabelle).
FemLoop Vaginalring ist kontraindiziert bei Frauen, die einen schwerwiegenden oder mehrere Risikofaktoren für eine ATE haben, die sie einem hohen Risiko einer Arterienthrombose aussetzen (siehe Abschnitt 4.3). Weist eine Frau mehr als einen Risikofaktor auf, ist es möglich, dass der Anstieg des Risikos das Risiko der Summe der einzelnen Faktoren übersteigt – in diesem Fall muss ihr Gesamtrisiko betrachtet werden. Bei Vorliegen eines ungünstigen Nutzen/Risiko-Verhältnisses darf ein KHK nicht verschrieben werden (siehe Abschnitt 4.3).

Tabelle: Risikofaktoren für ATE

Risikofaktor	**Bemerkungen**
Zunehmendes Alter	Insbesondere jenseits des 35. Lebensjahrs
Rauchen	Frauen ist anzuraten, nicht zu rauchen, wenn sie ein KHK anwenden möchten. Frauen über 35, die weiterhin rauchen, ist dringend zu empfehlen, eine andere Verhütungsmethode anzuwenden.
Hypertonie	
Adipositas (Body-Mass-Index über 30 kg/m^2)	Das Risiko nimmt mit steigendem BMI deutlich zu. Besonders zu beachten bei Frauen mit zusätzlichen Risikofaktoren.
Familiäre Vorbelastung (jede arterielle Thromboembolie bei einem Geschwister oder Elternteil, insbesondere in relativ jungen Jahren, d. h. vor dem 50. Lebensjahr)	Bei Verdacht auf eine genetische Prädisposition ist die Frau zur Beratung an einen Spezialisten zu überweisen, bevor eine Entscheidung über die Anwendung eines KHK getroffen wird.
Migräne	Ein Anstieg der Häufigkeit oder des Schweregrads einer Migräne während der Anwendung von KHK (der einem zerebrovaskulären Ereignis vorausgehen kann) kann ein Grund für ein sofortiges Absetzen sein.
Andere Erkrankungen, die mit unerwünschten Gefäßereignissen einhergehen	Diabetes mellitus, Hyperhomocysteinämie, Erkrankung der Herzklappen und Vorhofflimmern, Dyslipoproteinämie und systemischer Lupus erythematodes

Symptome einer ATE

Beim Auftreten von Symptomen ist den Frauen anzuraten, unverzüglich ärztliche Hilfe in Anspruch zu nehmen und das medizinische Fachpersonal darüber zu informieren, dass sie ein KHK anwenden.

Zu den Symptomen eines zerebrovaskulären Insults können gehören:
- plötzlich auftretendes Taubheits- oder Schwächegefühl im Gesicht, Arm oder Bein, insbesondere auf einer Körperseite;

- plötzlich eintretende Schwierigkeiten beim Gehen, Schwindel, Gleichgewichts- oder Koordinationsstörungen;
- plötzlich eintretende Verwirrtheit, Sprech- oder Verständnisprobleme;
- plötzliche eintretende Sehstörungen in einem oder beiden Augen;
- plötzlich eintretende schwere oder länger anhaltende Kopfschmerzen unbekannter Ursache;
- Bewusstseinsverlust oder Ohnmacht mit oder ohne Krampfanfall.

Vorübergehende Symptome deuten auf eine transitorische ischämische Attacke (TIA) hin.

Zu den Symptomen eines Myokardinfarkts (MI) können gehören:
- Schmerzen, Unbehagen, Druck-, Schwere-, Quetsch- oder Völlegefühl in Brustkorb, Arm oder unterhalb des Sternums;
- in Rücken, Kiefer, Hals, Arm, Magen ausstrahlende Beschwerden;
- Völlegefühl, Verdauungsbeschwerden oder Erstickungsgefühl;
- Schwitzen, Übelkeit, Erbrechen oder Schwindel;
- extreme Schwäche, Angst oder Atemnot;
- beschleunigter oder unregelmäßiger Herzschlag.

- Im Fall einer vermuteten oder bestätigten VTE oder ATE muss die KHK-Anwendung beendet werden. Aufgrund der Teratogenität einer Antikoagulanzientherapie (Cumarine) muss eine geeignete Empfängnisverhütung begonnen werden.

2. Tumoren

• Epidemiologische Studien weisen darauf hin, dass die Langzeitanwendung von oralen Kontrazeptiva bei Frauen, die mit dem humanen Papillomvirus (HPV) infiziert sind, einen Risikofaktor für die Entwicklung eines Zervixkarzinoms darstellt. Es herrscht jedoch noch Unsicherheit bezüglich der Frage, in welchem Ausmaß dieses Ergebnis durch Confounding-Effekte (z. B. Unterschiede in der Anzahl an Sexualpartnern oder in der Anwendung von Barrieremethoden) beeinflusst wird. Es liegen keine epidemiologischen Daten zum Risiko eines Zervixkarzinoms bei Anwenderinnen von FemLoop Vaginalring vor (siehe auch „Ärztliche Untersuchung/Beratung").

• Eine Metaanalyse von 54 epidemiologischen Studien hat ergeben, dass das relative Risiko eines Mammakarzinoms bei aktuellen KOK-Anwenderinnen geringfügig erhöht (RR = 1,24) ist und dieses Exzessrisiko innerhalb von 10 Jahren nach Beendigung der KOK-Anwendung allmählich verschwindet. Da Mammakarzinome bei Frauen vor dem 40. Lebensjahr selten sind, ist bei Frauen, die ein KOK einnehmen oder bis vor kurzem eingenommen haben, die zusätzlich diagnostizierte Anzahl von Mammakarzinomen im Verhältnis zum Mammakarzinom-Gesamtrisiko gering. Mammakarzinome bei Frauen, die jemals ein KOK angewendet haben, waren zum Zeitpunkt der Diagnosestellung tendenziell weniger weit fortgeschritten als bei Frauen, die nie ein KOK angewendet haben. Die beobachtete Risikoerhöhung kann sowohl auf eine frühzeitigere Erkennung bei KOK-Anwenderinnen als auch auf die biologischen Wirkungen der KOK oder auf beide Faktoren zusammen zurückgeführt werden.

• In seltenen Fällen wurde bei KOK-Anwenderinnen über das Auftreten von gutartigen und noch seltener von bösartigen Lebertumoren berichtet. In Einzelfällen haben diese Tumoren zu lebensbedrohlichen intraabdominalen Blutungen geführt. Kommt es daher unter der Anwendung von FemLoop Vaginalring zu starken Schmerzen im Oberbauch, zu einer Lebervergrößerung oder zu Hinweisen auf intraabdominale Blutungen, muss differenzialdiagnostisch ein Lebertumor in Erwägung gezogen werden.

3. Sonstige Erkrankungen

• Bei Frauen mit bestehender Hypertriglyzeridämie oder entsprechender familiärer Vorbelastung ist unter der Einnahme von hormonalen Kontrazeptiva möglicherweise mit einem erhöhten Pankreatitis-Risiko zu rechnen.

• Obwohl unter der Anwendung von hormonalen Kontrazeptiva bei vielen Frauen über einen geringfügigen Blutdruckanstieg berichtet wird, sind klinisch relevant erhöhte Blutdruckwerte selten. Es gibt keinen gesicherten Zusammenhang zwischen der Anwendung von hormonalen Kontrazeptiva und klinisch manifester Hypertonie. Kommt es jedoch unter Anwendung von FemLoop Vaginalring zu einer deutlichen Blutdruckerhöhung, ist der Arzt gut beraten, die Anwendung des Rings auszusetzen und die Hypertonie zu behandeln. Die neuerliche Anwendung von FemLoop Vaginalring kann erwogen werden, sobald sich die Blutdruckwerte unter antihypertensiver Behandlung normalisiert haben.

• Über Auftreten oder Verschlechterung folgender Erkrankungen wurde sowohl bei Schwangeren als auch unter Anwendung von hormonalen Kontrazeptiva berichtet, doch lassen die verfügbaren Daten keine kausalen Schlüsse zu: Cholestatischer Ikterus und/oder Pruritus; Cholelithiasis; Porphyrie; systemischer Lupus erythematodes; hämolytisch-urämisches Syndrom; Chorea minor; Herpes gestationis; Otosklerose-bedingter Hörverlust.

• Exogene Östrogene könnten Symptome eines (hereditäres) Angioödems induzieren oder verstärken.

• Akute und chronische Leberfunktionsstörungen können ein Absetzen von FemLoop Vaginalring erforderlich machen, bis sich die Leberfunktionsparameter wieder normalisiert haben. Beim Wiederauftreten eines cholestatischen Ikterus und/oder durch Cholestase bedingten Pruritus, der erstmalig während einer Schwangerschaft oder während einer früheren Einnahme von Sexualsteroidhormonen aufgetreten ist, muss der Ring entfernt werden.

• Obwohl Östrogene und Gestagene die periphere Insulinresistenz und Glukosetoleranz beeinflussen können, liegen keine Hinweise darauf vor, dass bei Diabetikerinnen, die hormonale Kontrazeption betreiben, eine Änderung des Therapieschemas notwendig wäre. Dennoch sind Frauen mit Diabetes während der Anwendung von FemLoop Vaginalring engmaschig überwacht werden, besonders in den ersten Monaten.

• In Zusammenhang mit der Anwendung hormonaler Kontrazeptiva wurde über erneute Ausbrüche oder eine Verschlimmerung von Morbus Crohn und Colitis ulcerosa berichtet, der Zusammenhang ist jedoch nicht eindeutig geklärt.

• Insbesondere bei Frauen mit anamnestisch bekanntem Chloasma gravidarum kann es gelegentlich zu einem Chloasma kommen. Bei Chloasma-Neigung sind daher unter der Anwendung von FemLoop Vaginalring Sonnenlicht bzw. UV-Strahlung zu meiden.

• Bei Vorliegen folgender Umstände kann die Anwenderin möglicherweise FemLoop Vaginalring nicht richtig einlegen oder den Ring verlieren: Prolaps der Cervix uteri, Cysto- und/oder Rectocele, schwere oder chronische Obstipation.
Sehr selten wurde darüber berichtet, dass FemLoop Vaginalring versehentlich in die Harnröhre eingelegt wurde und möglicherweise bis in die Harnblase gelangte. Deshalb muss bei der Differentialdiagnose auch eine inkorrekte Einlage in Betracht gezogen werden, falls Symptome einer Zystitis vorliegen.

• Während der Anwendung von FemLoop Vaginalring kann es gelegentlich zu einer Vaginitis kommen. Es gibt keine Hinweise, dass die Wirksamkeit von FemLoop Vaginalring durch die Behandlung einer Vaginitis beeinflusst wird, oder dafür, dass die Anwendung von FemLoop Vaginalring die Behandlung der Vaginitis beeinflusst (siehe Abschnitt 4.5).

• Sehr selten wurde berichtet, dass der Ring an der Vaginalschleimhaut anhaftete und von einer medizinischen Fachkraft entfernt werden musste. In einigen Fällen, in denen das Gewebe den Ring überwucherte, konnte der Ring entfernt werden, indem man den Ring zerschnitt, ohne dabei das überlappende Vaginalgewebe zu verletzen.

• Depressive Verstimmung und Depression stellen bei der Anwendung hormoneller Kontrazeptiva allgemein bekannte Nebenwirkungen dar (siehe Abschnitt 4.8). Depressionen können schwerwiegend sein und sind ein allgemein bekannter Risikofaktor für suizidales Verhalten und Suizid. Frauen sollte

geraten werden, sich im Falle von Stimmungsschwankungen und depressiven Symptomen - auch wenn diese kurz nach Einleitung der Behandlung auftreten - mit ihrem Arzt in Verbindung zu setzen.

Ärztliche Untersuchung/Beratung

Vor der Einleitung oder Wiederaufnahme der Anwendung von FemLoop Vaginalring muss eine vollständige Anamnese (inklusive Familienanamnese) erhoben und eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden. Der Blutdruck muss gemessen und eine körperliche Untersuchung durchgeführt werden, die sich an den Gegenanzeigen (siehe Abschnitt 4.3) und Warnhinweisen (siehe Abschnitt 4.4) orientiert. Es ist wichtig, die Frau auf die Informationen zu venösen und arteriellen Thrombosen hinzuweisen, einschließlich des mit FemLoop Vaginalring im Vergleich zu anderen KHK verbundenen Risikos, der Symptome einer VTE und ATE, der bekannten Risikofaktoren und darauf, was bei Verdacht auf Thrombose zu tun ist.

Die Anwenderin ist zudem anzuweisen, die Packungsbeilage sorgfältig zu lesen und die darin gegebenen Ratschläge zu befolgen. Die Häufigkeit und Art der Untersuchungen haben den gängigen Untersuchungsleitlinien zu entsprechen und sind individuell auf die Frau abzustimmen.

Die Anwenderinnen sind darüber aufzuklären, dass hormonale Kontrazeptiva nicht vor HIV-Infektionen (AIDS) und anderen sexuell übertragbaren Krankheiten schützen.

Verminderte Wirksamkeit

Die Wirksamkeit von FemLoop Vaginalring kann im Fall von Non-Compliance (Abschnitt 4.2) oder durch gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die die Plasmakonzentration von Ethinylestradiol und/oder Etonogestrel verringern (Abschnitt 4.5), reduziert werden.

Verminderte Zykluskontrolle

Bei der Anwendung von FemLoop Vaginalring kann es zu unregelmäßigen Blutungen (Schmier- bzw. Durchbruchblutungen) kommen. Treten Blutungsunregelmäßigkeiten nach zuvor regelmäßigen Zyklen auf und wurde FemLoop Vaginalring entsprechend dem empfohlenen Anwendungsschema angewendet, müssen auch nicht hormonal bedingte Ursachen in Betracht gezogen werden. Demnach sind entsprechende diagnostische Maßnahmen zum Ausschluss einer Schwangerschaft oder einer malignen Erkrankung, ggf. auch eine Kürettage, angezeigt.

Bei einigen Anwenderinnen kann die Entzugsblutung während des ringfreien Intervalls ausbleiben. Falls FemLoop Vaginalring entsprechend den unter Abschnitt 4.2 gegebenen Anweisungen angewendet wurde, ist eine Schwangerschaft unwahrscheinlich. Wurde FemLoop Vaginalring allerdings vor der ersten ausgebliebenen Entzugsblutung nicht vorschriftsmäßig angewendet oder sind zwei Entzugsblutungen ausgeblieben, muss vor der weiteren Anwendung von FemLoop Vaginalring eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden.

Exposition männlicher Partner gegenüber Ethinylestradiol und Etonogestrel

Ausmaß und mögliche pharmakologische Rolle der Exposition männlicher Sexualpartner gegenüber Ethinylestradiol und Etonogestrel via Resorption durch den Penis wurden nicht untersucht.

Gebrochene Ringe

Es wurde darüber berichtet, dass FemLoop Vaginalring während der Anwendung gebrochen ist (siehe Abschnitt 4.5). Vaginale Verletzung bei Ringbruch wurde berichtet. Die Frau muss den gebrochenen Ring so bald wie möglich entfernen und einen neuen Ring einlegen. Zusätzlich soll in den nächsten 7 Tagen eine Barrieremethode, wie z. B. ein Kondom für Männer, angewendet werden. Die Möglichkeit einer Schwangerschaft muss berücksichtigt werden und die Frau muss ihren Arzt konsultieren.

Ausstoßen des Rings

Es liegen Berichte über eine Ausstoßung von FemLoop Vaginalring vor - zum Beispiel, wenn der Ring nicht korrekt eingelegt wurde, bei der Entfernung eines Tampons, während des Geschlechtsverkehrs oder bei schwerer oder chronischer Obstipation. Wenn der Ring längere Zeit außerhalb der Vagina war, kann dies zu einem kontrazeptiven Versagen und/oder Durchbruchblutungen führen. Deshalb ist die Anwenderin anzuweisen, den Sitz von FemLoop Vaginalring in der Vagina regelmäßig zu überprüfen, um die Wirksamkeit sicherzustellen (z. B. vor und nach dem Geschlechtsverkehr).

Wenn FemLoop Vaginalring **weniger als 3 Stunden** außerhalb der Vagina war, ist die kontrazeptive Wirksamkeit nicht beeinträchtigt. Der Ring muss so bald wie möglich, jedoch spätestens innerhalb von 3 Stunden wieder eingelegt werden.

Wenn FemLoop Vaginalring **mehr als 3 Stunden** außerhalb der Vagina war oder dies vermutet wird, kann die kontrazeptive Wirksamkeit beeinträchtigt sein. In diesem Fall muss gemäß den Anweisungen im Abschnitt 4.2 unter „Was ist zu tun, wenn der Ring zeitweise außerhalb der Vagina war?" verfahren werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

Hinweis: Die Fachinformationen von Begleitmedikationen müssen zu Rate gezogen werden, um mögliche Wechselwirkungen zu identifizieren.

Wirkungen anderer Arzneimittel auf FemLoop Vaginalring
Wechselwirkungen können mit Arzneimitteln oder pflanzlichen Präparaten auftreten, die mikrosomale Enzyme induzieren, was zu einer erhöhten Clearance von Sexualhormonen und zu Durchbruchblutungen und/oder zum Versagen der Kontrazeption führen kann.

Management
Eine Enzyminduktion kann bereits nach wenigen Behandlungstagen beobachtet werden. Die maximale Enzyminduktion tritt üblicherweise innerhalb weniger Wochen auf. Nach Beendigung der Arzneimitteltherapie kann die Enzyminduktion für ca. 4 Wochen anhalten.

Kurzzeitbehandlung
Frauen, die eine Behandlung mit enzyminduzierenden Arzneimitteln oder pflanzlichen Präparaten erhalten, müssen zusätzlich zu FemLoop Vaginalring vorübergehend eine Barrieremethode oder eine andere Verhütungsmethode anwenden. Hinweis: FemLoop Vaginalring darf nicht mit einem Diaphragma, einer Zervixkappe oder einem Kondom für Frauen angewendet werden. Die Barrieremethode muss während der gesamten Dauer der gleichzeitigen medikamentösen Therapie und bis zu 28 Tage nach deren Beendigung angewendet werden.
Dauert die gleichzeitige Behandlung mit einem solchen Arzneimittel länger als der dreiwöchige Ring-Zyklus, ist sofort, ohne das übliche Ring-freie Intervall, der nächste Ring einzusetzen.

Langzeitbehandlung
Bei Frauen, die längerfristig mit Leberenzym-induzierenden Wirkstoffen behandelt werden, wird die Anwendung einer anderen zuverlässigen, nicht hormonalen Verhütungsmethode empfohlen.

Über die folgenden Wechselwirkungen wird in der Literatur berichtet.

Substanzen, die die Clearance kombinierter hormonaler Kontrazeptiva erhöhen
Wechselwirkungen können mit Arzneimitteln oder pflanzlichen Präparaten auftreten, die mikrosomale Enzyme induzieren, insbesondere Cytochrom-P450-Enzyme (CYP), was zu einer erhöhten Clearance und damit zu einer Erniedrigung der Plasmakonzentrationen der Sexualhormone führen kann. Die Wirksamkeit kombinierter hormonaler Kontrazeptiva, einschließlich FemLoop Vaginalring, kann dadurch

beeinträchtigt sein. Zu diesen Produkten zählen Phenytoin, Phenobarbital, Primidon, Bosentan, Carbamazepin, Rifampicin und möglicherweise auch Oxcarbazepin, Topiramat, Felbamat, Griseofulvin, einige HIV-Protease-Inhibitoren (z. B. Ritonavir) und Nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (z. B. Efavirenz) und Johanniskrautpräparate.

Substanzen mit unterschiedlichen Auswirkungen auf die Clearance kombinierter hormonaler Kontrazeptiva
Bei gleichzeitiger Verabreichung mit kombinierten hormonalen Kontrazeptiva können viele Kombinationen von HIV-Protease-Inhibitoren (z. B. Nelfinavir) und Nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (z. B. Nevirapin) und/oder Arzneimittelkombinationen gegen das Hepatitis- C-Virus (HCV) (z. B. Boceprevir, Telaprevir) die Plasmakonzentrationen von Gestagenen, einschließlich Etonogestrel oder Estrogen, erhöhen oder erniedrigen. In einigen Fällen kann der Nettoeffekt dieser Veränderungen klinisch relevant sein.

Substanzen, die die Clearance von kombinierten hormonalen Kontrazeptiva erniedrigen
Die klinische Relevanz potenzieller Wechselwirkungen mit Enzymhemmern ist bislang nicht bekannt.
Eine gleichzeitige Verabreichung von starken (z. B. Ketoconazol, Itraconazol, Clarithromycin) oder mäßig starken (z. B. Fluconazol, Diltiazem, Erythromycin) CYP3A4-Hemmern kann die Serumkonzentrationen von Estrogenen oder Gestagenen, einschließlich Etonogestrel, erhöhen.

Bei gleichzeitigem Gebrauch anderer intravaginal anzuwendender Präparate, inklusive Antimykotika, Antibiotika und Gleitmittel, wurde berichtet, dass es zum Brechen des Rings kam (siehe Abschnitt 4.4 „Gebrochene Ringe“). Basierend auf pharmakokinetischen Daten scheinen vaginal angewandte Antimykotika und Spermizide die kontrazeptive Sicherheit und Wirksamkeit von FemLoop Vaginalring nicht zu beeinflussen.

Hormonale Kontrazeptiva können in den Metabolismus anderer Arzneimittel eingreifen. Deshalb können Blut- und Gewebekonzentrationen entweder ansteigen (z. B. Ciclosporin) oder abfallen (z. B. Lamotrigin).

Pharmakodynamische Wechselwirkungen
Während klinischer Studien mit Patienten, deren Hepatitis-C-Virus-Infektionen (HCV) mit Arzneimitteln behandelt wurden, die Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir mit oder ohne Ribavirin enthielten, traten Erhöhungen der Transaminase (ALT) bis über das 5-Fache des oberen normalen Grenzwertes (Upper Limit of Normal, ULN) signifikant häufiger bei Frauen auf, die ethinylestradiolhaltige kombinierte hormonelle Kontrazeptiva (KHK) verwendeten. Außerdem wurden ALT-Erhöhungen auch bei Frauen beobachtet, die ethinylestradiolhaltige Arzneimittel wie KHK verwendeten und mit Glecaprevir/Pibrentasvir oder mit Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.3).
Daher müssen FemLoop Vaginalring Anwenderinnen zu alternativen Verhütungsmethoden wechseln (z.B. reine Progesteronpräparate oder nicht-hormoneller Methoden) bevor Sie eine Therapie mit den besagten kombinierten Arzneimittel beginnen. Die Einnahme von FemLoop Vaginalring kann 2 Wochen nach Beenden der Behandlung mit diesen Arzneimittelkombinationen wieder aufgenommen werden.

<u>Labortests</u>

Die Anwendung kontrazeptiver Steroide kann die Ergebnisse bestimmter Labortests beeinflussen, darunter biochemische Parameter der Leber-, Schilddrüsen-, Nebennieren- und Nierenfunktion, die Konzentrationen von Carrier-Proteinen im Plasma (z. B. corticosteroidbindendes Globulin und sexualhormonbindendes Globulin), Lipid-/Lipoproteinfraktionen, Parameter des Kohlenhydratstoffwechsels, der Gerinnung und der Fibrinolyse. Die Veränderungen gehen in der Regel nicht über den jeweiligen Normalbereich hinaus.

<u>Wechselwirkungen mit Tampons</u>

Pharmakokinetische Daten zeigen, dass die Anwendung von Tampons keinen Effekt auf die systemische Resorption der von FemLoop Vaginalring freigesetzten Hormone hat. In seltenen Fällen kann es vorkommen, dass FemLoop Vaginalring beim Entfernen des Tampons ausgestoßen wird (siehe Hinweis „Was ist zu tun, wenn der Ring zeitweise außerhalb der Vagina war?").

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

FemLoop Vaginalring darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden. Kommt es mit FemLoop Vaginalring *in situ* zu einer Schwangerschaft, muss der Ring entfernt werden. In umfangreichen epidemiologischen Untersuchungen fand sich weder ein erhöhtes Risiko von Missbildungen bei Kindern, deren Mütter vor der Schwangerschaft KOK eingenommen hatten, noch eine teratogene Wirkung bei versehentlicher Einnahme von KOK in der Frühschwangerschaft.

In einer klinischen Studie mit einer geringen Anzahl an Frauen wurde gezeigt, dass trotz intravaginaler Anwendung die intrauterinen Konzentrationen der kontrazeptiven Steroide bei der Anwendung von Etonogestrel/Ethinylestradiol-haltigen vaginalen Wirkstofffreisetzungssystemen den Spiegeln ähneln, die bei Anwenderinnen von KOK beobachtet wurden (siehe Abschnitt 5.2). Es liegen keine klinischen Erfahrungen über den Ausgang von Schwangerschaften vor, wenn während der Schwangerschaft Etonogestrel/Ethinylestradiol-haltige vaginale Wirkstofffreisetzungssysteme angewandt wurden.

Das erhöhte VTE-Risiko in der Zeit nach der Entbindung muss vor der erneuten Anwendung von FemLoop Vaginalring bedacht werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Stillzeit

Die Laktation kann durch Östrogene beeinflusst werden, da sie die Menge der Muttermilch reduzieren und deren Zusammensetzung verändern können. Daher ist die Anwendung von FemLoop Vaginalring generell nicht zu empfehlen, bis die stillende Mutter ihr Kind vollständig abgestillt hat. Zwar können geringe Mengen der kontrazeptiv wirksamen Steroide und/oder deren Metaboliten mit der Milch ausgeschieden werden, Hinweise auf nachteilige Auswirkungen auf die Gesundheit des Kindes liegen jedoch nicht vor.

Fertilität

FemLoop Vaginalring wird zur Empfängnisverhütung angewendet. Wenn eine Frau die Anwendung von FemLoop Vaginalring wegen Kinderwunsch beenden möchte, soll sie eine natürliche Monatsblutung abwarten, bevor sie versucht, schwanger zu werden. Dies hilft ihr, den Geburtstermin zu errechnen.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Aufgrund des pharmakodynamischen Profils hat FemLoop Vaginalring keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Die in klinischen Studien mit Etonogestrel/Ethinylestradiol am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen waren Kopfschmerzen, vaginale Infektionen und vaginaler Ausfluss, jeweils bei 5−6 % der Frauen.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Bei Anwenderinnen von KHK wurde ein erhöhtes Risiko arterieller und venöser thrombotischer und thromboembolischer Ereignisse einschließlich Myokardinfarkt, Schlaganfall, transitorische ischämische Attacken, Venenthrombose und Lungenembolie beobachtet, die in Abschnitt 4.4 eingehender behandelt werden.

Auch andere Nebenwirkungen wurden bei KHK-Anwenderinnen berichtet. Diese werden in Abschnitt 4.4 näher beschrieben.

Nebenwirkungen, die in klinischen Studien, während Beobachtungsstudien und nach Markteinführung von Etonogestrel/Ethinylestradiol-haltigen vaginalen Wirkstofffreisetzungssystemen beschrieben wurden, sind in der nachfolgenden Tabelle aufgelistet. Zur Beschreibung einer bestimmten Nebenwirkung ist hier die geeignetste MedDRA-Bezeichnung aufgeführt.

Alle Nebenwirkungen werden nach Systemorganklasse und nach Häufigkeit gelistet:
häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100), selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Systemorgan-klasse	**Häufig**	**Gelegentlich**	**Selten**	**Nicht bekannt[1]**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Vaginale Infektion	Zervizitis, Zystitis, Infektionen der Harnwege		
Erkrankungen des Immunsystems				Überempfindlich-keitsreaktionen, inklusive Angioödem und Anaphylaxie
Stoffwechsel- und Ernährungs-störungen		Appetitzunahme		
Psychiatrische Erkrankungen	Depression, verminderte Libido	Affektlabilität, Stimmungs-änderungen, Stimmungs-schwankungen		
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen, Migräne	Schwindel, Hypästhesie		
Augen-erkrankungen		Sehstörungen		
Gefäß-erkrankungen		Hitzewallungen	Venöse Thromboembolie, arterielle Thromboembolie	
Erkrankungen des Gastrointestinal-trakts	Bauchschmerzen, Übelkeit	Bauchblähung, Diarrhö, Erbrechen, Obstipation		
Erkrankungen der Haut und des Unterhaut-zellgewebes	Akne	Alopezie, Ekzem, Pruritus, Ausschlag, Urtikaria		Chloasma,

Systemorgan-klasse	**Häufig**	**Gelegentlich**	**Selten**	**Nicht bekannt[1]**
Skelett-muskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen		Rücken-schmerzen, Muskelkrämpfe, Schmerz in den Extremitäten		
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Dysurie, Harndrang, Pollakisurie		
Erkrankungen der Geschlechts-organe und der Brustdrüse	Brustspannen, genitaler Pruritus bei der Anwenderin, Dysmenorrhö, Schmerzen im Beckenbereich, vaginaler Ausfluss	Amenorrhö, Brustbeschwer-den, Vergrößerung der Brüste, Brustgewebsver-änderung, zervikale Polypen, Blutungen während des Geschlechts-verkehrs, Dyspareunie, Ektropium der Zervix, fibrozystische Mastopathie, Menorrhagie, Metrorrhagie, Beschwerden im Beckenbereich, prämenstruelles Syndrom, Gebärmutter-krampf, Gefühl des Brennens in der Vagina, vaginaler Geruch, vaginaler Schmerz, vulvovaginale Beschwerden, vulvovaginale Trockenheit	Galaktorrhö	Penisbeschwer-den
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungs-ort		Müdigkeit, Reizbarkeit, Unwohlsein, Ödeme, Fremdkörper-gefühl		Übermäßiges Wachstum des Vaginalgewebes an der Einlagestelle des Rings

Systemorgan-klasse	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt[1]
Untersuchungen	Gewichts-zunahme	Blutdruck-erhöhung		
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Unbehagen beim Tragen des Rings, Ausstoßung des Rings	Komplikationen bei der Anwendung des Rings		Vaginale Verletzung bei Ringbruch

1) Nebenwirkungsmeldungen aus Spontanberichten.

Hormonabhängige Tumore (z. B. Lebertumore, Brustkrebs) wurden mit der Anwendung von KHK in Verbindung gebracht. Weitere Informationen hierzu siehe Abschnitt 4.4.

Es wurde berichtet, dass FemLoop Vaginalring während der Anwendung bricht (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Wechselwirkungen
Wechselwirkungen zwischen anderen Arzneimitteln (Enzyminduktoren) und hormonalen Kontrazeptiva können zu Durchbruchblutungen und/oder kontrazeptivem Versagen führen (siehe Abschnitt 4.5).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

4.9 Überdosierung

Es liegen keine Meldungen über schwerwiegende Folgen bei Überdosierung von hormonalen Kontrazeptiva vor. Symptome einer Überdosierung sind: Übelkeit, Erbrechen sowie geringfügige vaginale Blutungen bei jungen Mädchen. Ein Antidot ist nicht bekannt, die Behandlung hat symptomatisch zu erfolgen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Gynäkologika, intravaginale Kontrazeptiva, Vaginalring mit Gestagenen und Estrogenen, ATC-Code: G02BB01

Wirkmechanismus

FemLoop Vaginalring enthält Etonogestrel und Ethinylestradiol. Etonogestrel ist ein strukturell von 19-Nortestosteron abgeleitetes Gestagen und weist eine hohe Bindungsaffinität zu den Gestagenrezeptoren der Zielorgane auf. Ethinylestradiol ist ein Estrogen mit großer Anwendungsbreite in Kontrazeptiva. Die empfängnisverhütende Wirkung von Etonogestrel/Ethinylestradiol-haltigen vaginalen Wirkstofffreisetzungssystemen beruht auf verschiedenen Mechanismen, als deren wichtigste die Ovulationshemmung anzusehen ist.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Klinische Studien wurden weltweit (in den USA, der EU und in Brasilien) mit Frauen im Alter zwischen 18 und 40 Jahren durchgeführt. Die kontrazeptive Wirksamkeit scheint der für kombinierte orale Kontrazeptiva bekannten Wirksamkeit mindestens vergleichbar zu sein. Die nachfolgende Tabelle zeigt die in klinischen Studien mit Etonogestrel/Ethinylestradiol erhobenen Pearl Indices (Anzahl an Schwangerschaften pro 100 Frauen-Anwendungsjahre) auf.

Analytische Methode	Pearl Index	95%-KI	Anzahl der Zyklen
ITT (Anwendungs- + Methodenfehler)	0,96	0,64–1,39	37.977
PP (Methodenfehler)	0,64	0,35–1,07	28.723

Mit der Anwendung von höher dosierten KOK (0,05 mg Ethinylestradiol) sinkt das Risiko von Endometrium- und Ovarialkarzinomen. Ob das auch auf niedriger dosierte Kontrazeptiva wie Etonogestrel/Ethinylestradiol-haltige vaginale Wirkstofffreisetzungssysteme zutrifft, muss noch festgestellt werden.

Blutungsmuster

Eine große Vergleichsstudie mit einem oralen Kontrazeptivum (150 µg Levonorgestrel/30 µg Ethinylestradiol) (n = 512 vs. n = 518) zur Erfassung der Charakteristika von Vaginalblutungen über 13 Zyklen zeigte eine geringe Inzidenz von Durchbruch- oder Schmierblutungen bei der Anwendung von Etonogestrel/Ethinylestradiol-haltigen vaginalen Wirkstofffreisetzungssystemen (2,0–6,4 %). Darüber hinaus traten Vaginalblutungen bei den meisten Frauen nur während des ringfreien Intervalls auf (58,8–72,8 %).

Auswirkungen auf die Knochenmineraldichte

Die Auswirkungen von Etonogestrel/Ethinylestradiol-haltigen vaginalen Wirkstofffreisetzungssystemen (n = 76) auf die Knochenmineraldichte (BMD) wurden mit einem nicht-hormonhaltigen Intrauterinpessar IUP (n = 31) bei Frauen über einen Zeitraum von zwei Jahren verglichen. Es wurden keine unerwünschten Wirkungen auf die Knochenmasse beobachtet.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Etonogestrel/Ethinylestradiol-haltigen vaginalen Wirkstofffreisetzungssystemen bei Jugendlichen unter 18 Jahren wurden nicht untersucht.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Etonogestrel

Resorption
Etonogestrel wird nach Wirkstofffreisetzung aus Etonogestrel/Ethinylestradiol-haltigen vaginalen Wirkstofffreisetzungssystemen rasch von der Vaginalschleimhaut resorbiert. Maximale Etonogestrel-Serum-Konzentrationen von ca. 1.700 pg/ml werden ca. 1 Woche nach Applikation erreicht. Die Serum-Konzentrationen schwanken leicht und gehen langsam nach einwöchiger Anwendung auf ca. 1.600 pg/ml, nach zweiwöchiger Anwendung auf ca. 1.500 pg/ml und nach dreiwöchiger Anwendung auf ca. 1.400 pg/ml zurück. Die absolute Bioverfügbarkeit beträgt ca. 100 % und ist damit höher als bei oraler Verabreichung. Zervikale und intrauterine Etonogestrel-Spiegel wurden bei einer geringen Anzahl von Frauen, die entweder Etonogestrel/Ethinylestradiol-haltige vaginale Wirkstofffreisetzungssysteme angewendet haben oder orale Kontrazeptiva mit 0,150 mg Desogestrel und 0,020 mg Ethinylestradiol eingenommen haben, gemessen. Die beobachteten Spiegel waren vergleichbar.

Verteilung
Etonogestrel wird sowohl an Albumin als auch an sexualhormonbindendes Globulin (SHBG) gebunden. Das scheinbare Verteilungsvolumen von Etonogestrel beträgt 2,3 l/kg.

Biotransformation
Etonogestrel wird über die bekannten Wege des Steroidabbaus metabolisiert. Die scheinbare Clearance aus dem Serum beträgt ca. 3,5 l/h. Es gibt keine direkten metabolischen Interaktionen auf Grund der gleichzeitigen Verabreichung von Ethinylestradiol.

Elimination
Die Etonogestrel-Serumspiegel nehmen zweiphasig mit einer Halbwertszeit von 29 Stunden in der terminalen Eliminationsphase ab. Etonogestrel und seine Metaboliten werden mit dem Harn und der Galle in einem Verhältnis von ca. 1,7 : 1 ausgeschieden. Die Halbwertszeit für die Ausscheidung der Metaboliten beträgt ca. 6 Tage.

Ethinylestradiol

Resorption
Ethinylestradiol wird nach Wirkstofffreisetzung aus Etonogestrel/Ethinylestradiol-haltigen vaginalen Wirkstofffreisetzungssystemen rasch von der Vaginalschleimhaut resorbiert. Maximale Serum-Konzentrationen von ca. 35 pg/ml werden 3 Tage nach Applikation erreicht und nehmen nach einwöchiger Anwendung auf 19 pg/ml, nach zweiwöchiger Anwendung auf 18 pg/ml und nach dreiwöchiger Anwendung auf 18 pg/ml ab. Die monatliche systemische Ethinylestradiol-Exposition ($AUC_{0-\omega}$) unter Etonogestrel/Ethinylestradiol-haltigen vaginalen Wirkstofffreisetzungssysteme beträgt 10,9 ng*h/ml.
Die absolute Bioverfügbarkeit beträgt ca. 56 %, vergleichbar mit der oralen Verabreichung von Ethinylestradiol. Zervikale und intrauterine Ethinylestradiol-Spiegel wurden bei einer geringen Anzahl von Frauen, die entweder Etonogestrel/Ethinylestradiol-haltige vaginale Wirkstofffreisetzungssysteme angewendet haben oder orale Kontrazeptiva mit 0,150 mg Desogestrel und 0,020 mg Ethinylestradiol eingenommen haben, gemessen. Die beobachteten Spiegel waren vergleichbar.

Verteilung
Ethinylestradiol ist sehr stark, aber unspezifisch an Serumalbumin gebunden. Ein scheinbares Verteilungsvolumen von ca. 15 l/kg wurde festgestellt.

Biotransformation
Ethinylestradiol wird primär durch aromatische Hydroxylierung verstoffwechselt und in eine Vielzahl von hydroxylierten und methylierten Metaboliten umgewandelt, die sowohl in freier Form als auch als Sulfate und Glucuronide vorliegen. Die scheinbare Clearance beträgt ca. 35 l/h.

Elimination
Der Ethinylestradiol-Serumspiegel nimmt zweiphasig ab. Die terminale Eliminationsphase ist charakterisiert durch eine große individuelle Variationsbreite in der Halbwertszeit mit einer medianen Halbwertszeit von ca. 34 Stunden. Ethinylestradiol wird nicht in unveränderter Form ausgeschieden. Die

Metaboliten von Ethinylestradiol werden mit dem Harn und der Galle im Verhältnis von 1,3 : 1 mit einer Halbwertszeit von ca. 1,5 Tagen eliminiert.

Besondere Patientengruppen

Kinder und Jugendliche
Die Pharmakokinetik von Etonogestrel/Ethinylestradiol-haltigen vaginalen Wirkstofffreisetzungssystemen bei gesunden, postmenarchalen, weiblichen Jugendlichen unter 18 Jahren wurde nicht untersucht.

Auswirkung einer eingeschränkten Nierenfunktion
Es wurden keine Studien durchgeführt, um die Auswirkung einer Nierenerkrankung auf die Pharmakokinetik von Etonogestrel/Ethinylestradiol-haltigen vaginalen Wirkstofffreisetzungssystemen zu bewerten.

Auswirkung einer eingeschränkten Leberfunktion
Es wurden keine Studien durchgeführt, um die Auswirkung einer Lebererkrankung auf die Pharmakokinetik von Etonogestrel/Ethinylestradiol-haltigen vaginalen Wirkstofffreisetzungssystemen zu bewerten. Bei Frauen mit eingeschränkter Leberfunktion können Steroidhormone jedoch unzureichend metabolisiert werden.

Ethnische Gruppen
Es wurden keine formalen Studien durchgeführt, um die Pharmakokinetik bei ethnischen Gruppen zu bewerten.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität, zum kanzerogenen Potential und zur Reproduktionstoxizität lassen die präklinischen Daten zu Ethinylestradiol und Etonogestrel außer den bereits bekannten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Beurteilung der Risiken für die Umwelt (Environmental Risk Assessment [ERA])
Studien zum Umweltrisiko haben gezeigt, dass 17α-Ethinylestradiol und Etonogestrel ein Risiko für Organismen in Oberflächengewässern darstellen können (siehe Abschnitt 6.6).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Ethylen-Vinylacetat-Copolymer, 28 % Vinylacetat.
Polyurethan.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Beutel mit einem FemLoop Vaginalring.
Der Beutel besteht aus einer PET/Aluminium/LDPE-Folie. Dieser Beutel hält Licht und Feuchtigkeit ab und ist zusammen mit der Gebrauchsinformation und den Klebeetiketten für einen Terminkalender, um ihr dabei zu helfen, sich zu erinnern, wann der Ring eingelegt oder entfernt werden muss, in einer beschrifteten Faltschachtel verpackt. Jede Faltschachtel enthält 1, 3 oder 6 Ringe.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Siehe Abschnitt 4.2.
FemLoop Vaginalring muss mindestens einen Monat vor dem auf dem Umkarton nach Verwendbar bis: angegebenen Verfalldatum eingelegt werden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.
Dieses Arzneimittel kann ein Risiko für die Umwelt darstellen (siehe Abschnitt 5.3). Nach Entfernung ist FemLoop Vaginalring in den Beutel zurückzugeben und dieser fest zu verschließen. Der verschlossene Beutel ist sorgsam mit dem normalen Hausmüll zu entsorgen oder zurück in die Apotheke zu bringen, um eine den lokalen Anforderungen entsprechende Entsorgung zu gewährleisten.
Nicht verwendetes (verfallenes) Arzneimittel ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen. FemLoop Vaginalring darf nicht in der Toilette hinuntergespült oder Entsorgungssystemen für flüssige Abfälle zugeführt werden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Aristo Pharma GmbH
Wallenroder Straße 8-10
13435 Berlin
Deutschland

Vertrieb in Österreich:
Gynial GmbH
Ungargasse 37/4/1
1030 Wien
Österreich

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Z.Nr.: 137752

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 09.07.2017
Datum der Verlängerung der Zulassung: 18.05.2022

10. STAND DER INFORMATION

07.2024

Rezeptpflicht/Apothekenpflicht
Rezept- und apothekenpflichtig