

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Circler[®] 0,120 mg/0,015 mg pro 24 Stunden vaginales Freisetzungssystem

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Circler[®] enthält 11,7 mg Etonogestrel und 2,7 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 Freisetzungssystem

Circler[®] ist biegsam, durchsichtig, farblos bis beinahe farblos mit einem Außendurchmesser von 54 mm und einem Querschnittsdurchmesser von 4 mm.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Kontrazeption.

Circler[®] ist für Frauen im gebärfähigen Alter bestimmt. Die Verträglichkeit und Wirksamkeit wurden an Frauen im Alter zwischen 18 und 40 Jahren nachgewiesen.

Bei der Entscheidung, Circler[®] zu verschreiben, sollten die aktuellen, individuellen Risikofaktoren der einzelnen Frauen, insbesondere im Hinblick auf venöse Thromboembolien (VTE), berücksichtigt werden. Auch sollte das Risiko für eine VTE bei Anwendung von Circler[®] 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 Circler[®] wie angegeben angewendet werden (siehe „Anwendung von Circler[®]“ und „Beginn der Anwendung von Circler[®]“).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Circler[®] bei Jugendlichen unter 18 Jahren wurden nicht untersucht.

Art der Anwendung

Anwendung von Circler[®]

Circler[®] kann von der Anwenderin selbst in die Vagina eingelegt werden. Der Arzt soll die Anwenderin in der Applikation und Entfernung von Circler[®] unterweisen. Zum Einlegen soll die Anwenderin eine möglichst bequeme Haltung wählen, z. B. stehend mit einem Bein erhöht, hockend oder liegend. Circler[®] muss zusammengedrückt und in die Vagina eingeschoben werden, bis er sich angenehm eingepasst anfühlt. Die genaue Position von Circler[®] in der Vagina ist nicht entscheidend für die kontrazeptive Wirkung des Rings (siehe Abbildungen 1–4).

Nachdem Circler[®] eingelegt wurde (siehe „Beginn der Anwendung von Circler[®]“), verbleibt der Ring ohne Unterbrechung für 3 Wochen in der Vagina. Für die Anwenderin sollte es zur guten Gewohnheit werden,

regelmäßig zu prüfen, ob Circler[®] noch eingelegt ist. Falls Circler[®] versehentlich ausgestoßen wird, sollte die Anwenderin gemäß den Anweisungen im Abschnitt 4.2 unter „Was ist zu tun, wenn Circler[®] zeitweise außerhalb der Vagina war?“ verfahren. Weitere Informationen hierzu siehe auch Abschnitt 4.4 unter „Ausstoßung von Circler[®]“. Circler[®] muss nach 3 Wochen der Anwendung am gleichen Wochentag wie bei der Applikation entfernt werden. Nach einem Ring-freien Intervall von einer Woche wird ein neuer Ring eingelegt (z. B.: Wenn Circler[®] an einem Mittwoch um 22 Uhr eingelegt wird, sollte es auch am Mittwoch 3 Wochen später ungefähr um 22 Uhr entfernt werden. Am darauf folgenden nächsten Mittwoch sollte ein neuer Ring eingelegt werden). Circler[®] kann durch Einhaken des Zeigefingers oder Fassen des Rings mit dem Zeige- und Mittelfinger sowie Herausziehen entfernt werden (Abbildung 5). Der gebrauchte Ring sollte in den Beutel gelegt (für Kinder und Haustiere unzugänglich aufbewahren) und – wie in Abschnitt 6.6 beschrieben – entsorgt werden. Die Entzugsblutung beginnt normalerweise 2 bis 3 Tage nach der Entfernung von Circler[®] und kann noch nicht vollständig beendet sein, wenn die Applikation des nächsten Rings fällig ist.

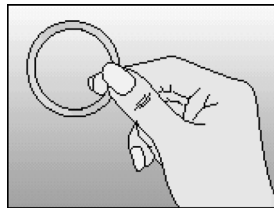


Abbildung 1
Nehmen Sie Circler[®] aus dem Beutel

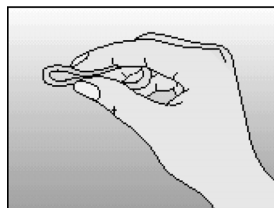


Abbildung 2
Drücken Sie den Ring zusammen

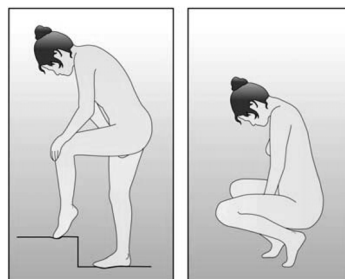


Abbildung 3
Nehmen Sie für die Applikation von Circler[®] eine bequeme Haltung ein

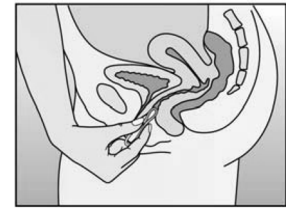


Abbildung 4A

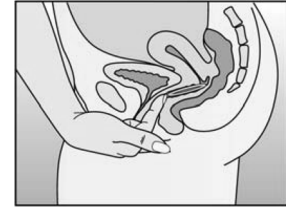


Abbildung 4B

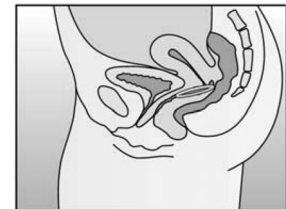


Abbildung 4C
Führen Sie Circler[®] mit einer Hand in die Scheide ein (Abbildung 4A); falls notwendig, können die Schamlippen mit der anderen Hand gespreizt werden. Schieben Sie den Ring in die Scheide, bis er sich angenehm eingepasst anfühlt (Abbildung 4B). Lassen Sie den Ring für 3 Wochen in dieser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



Abbildung 5
Circler[®] kann durch Einhaken des Zeigefingers oder Fassen mit dem Zeige- und Mittelfinger aus der Vagina entfernt werden.

Beginn der Anwendung von Circler[®]

Während des letzten Zyklus wurden keine hormonalen Kontrazeptiva angewendet

Circler[®] muss am 1. Tag des normalen weiblichen Zyklus (d. h. am 1. Tag der Monatsblutung) eingelegt werden. Es kann auch an den Tagen 2–5 mit der Anwendung begonnen werden, allerdings sollte in diesem 1. Zyklus während der ersten 7 Tage zusätzlich zu Circler[®] ein mechanisches Verhütungsmittel angewendet werden.

Umstellung von einem kombinierten hormonalen Kontrazeptivum

Circler[®] sollte spätestens am Tag nach dem üblichen einnahmefreien, pflasterfreien bzw. Placebo-Intervall des vorhergehenden kombinierten hormonalen Kontrazeptivums eingelegt werden. 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 umzustellen.

Das Hormon-freie Intervall der vorhergehenden Methode darf niemals über den vorgesehenen Zeitraum hinaus ausgedehnt werden.

**Umstellung von einem Gestagenmono-
präparat (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 Circler[®] zusätzlich ein mechanisches Verhütungsmittel anzuwenden.

Nach einem Abort im 1. Trimenon

Circler[®] kann sofort eingelegt werden. Zusätzliche Verhütungsmaßnahmen sind in diesem Fall nicht erforderlich. Wenn eine sofortige Applikation nicht gewünscht ist, sollten die Anweisungen unter „Während des letzten Zyklus wurden keine hormonalen Kontrazeptiva angewendet“ beachtet werden. In der Zwischenzeit sollte eine andere Verhütungsmethode angewendet werden.

Nach einer Geburt oder einem Abort im 2. Trimenon

Hinweise für stillende Frauen siehe 4.6. Mit der Anwendung von Circler[®] sollte in der 4. Woche nach einer Geburt oder einem Abort im 2. Trimenon begonnen werden. Bei einem späteren Beginn ist an den ersten 7 Tagen der Anwendung von Circler[®] zusätzlich ein mechanisches Verhütungsmittel anzuwenden. Hat jedoch in der Zwischenzeit bereits Geschlechtsverkehr stattgefunden, ist vor Beginn der Anwendung von Circler[®] eine Schwangerschaft auszuschließen oder die erste Monatsblutung abzuwarten.

Abweichungen von der Anwendungsvorschrift

Der kontrazeptive Schutz und die Zykluskontrolle können eingeschränkt sein, wenn von der Anwendungsvorschrift abgewichen wird. Um den Verlust des kontrazeptiven Schutzes nach einer Abweichung zu vermeiden, sollten folgende Hinweise beachtet werden:

• **Was ist zu tun bei einem verlängerten Ring-freien Intervall?**

Sobald die vergessene Applikation bemerkt wird, sollte ein neuer Ring eingelegt werden. Während der nächsten 7 Tage ist zusätzlich ein mechanisches Verhütungsmittel, z.B. ein Kondom, anzuwenden. Hat während des Ring-freien Intervalls Geschlechtsverkehr stattgefunden, muss die Möglichkeit einer Schwangerschaft in Betracht gezogen werden. Je länger das Ring-freie Intervall ist, desto höher ist das Risiko einer Schwangerschaft.

• **Was ist zu tun, wenn der Ring zeitweise außerhalb der Vagina war?**

Circler[®] sollte 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 werden und soll unverzüglich wieder eingelegt werden.

Wenn Circler[®] **weniger als 3 Stunden** außerhalb der Vagina war, ist der kontrazeptive Schutz nicht beeinträchtigt. Der Ring sollte so bald als möglich wieder eingelegt werden, jedoch spätestens vor Ablauf der 3 Stunden.

Wenn Circler[®] **während der ersten oder zweiten Anwendungswoche für mehr als 3 Stunden** außerhalb der Vagina war oder dies vermutet wird, kann der kontrazeptive Schutz beeinträchtigt sein. Sobald die Frau es bemerkt, sollte Circler[®] wieder eingelegt werden. Eine mechanische Verhütungsmethode, wie z.B. ein Kondom, ist anzuwenden, bis Circler[®] ohne Unterbrechung für 7 Tage in der Vagina eingelegt ist. Je länger Circler[®] sich außerhalb der Vagina befindet hat und je näher das planmäßige Ring-freie Intervall liegt, desto größer ist das Risiko für eine Schwangerschaft.

Wenn Circler[®] **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 Frau soll diesen Circler[®] entsorgen und eine der beiden nachfolgenden Möglichkeiten wählen:

- 1.) Sofortige Einlage eines neuen Rings
Hinweis: Mit Einlage eines neuen Rings beginnt die nächste dreiwöchige Anwendungsdauer. Es kann sein, dass die Abbruchblutung 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 soll nur dann Gebrauch gemacht werden, wenn der Ring in den vorausgegangenen 7 Tagen ununterbrochen angewendet worden war.

• **Was ist zu tun bei zu langer Anwendung eines Rings?**

Obwohl dies nicht der empfohlenen Anwendung entspricht, ist der kontrazeptive Schutz weiterhin gegeben, wenn Circler[®] nicht länger als **maximal 4 Wochen** angewendet wurde. Das 1-wöchige Ring-freie Intervall kann beibehalten und anschließend ein neuer Ring eingelegt werden. Wenn Circler[®] länger als 4 Wochen angewendet wurde, kann der kontrazeptive Schutz beeinträchtigt sein, und es sollte eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden, bevor ein neuer Ring eingelegt wird.

Sollte es nach einer Abweichung von der Anwendungsvorschrift im nächsten Ring-freien Intervall zu keiner Entzugsblutung kommen, muss eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden, bevor ein neuer Ring eingelegt wird.

Verschiebung oder Verzögerung der Menstruation

Wenn in Ausnahmefällen die Menstruation **verzögert** werden soll, kann ohne Ring-freies 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 Circler[®] wird dann nach dem üblichen einwöchigen Ring-freien Intervall fortgesetzt.

Die Periode kann auf einen anderen Wochentag als den mit dem bisherigen Anwendungsschema üblichen **verschoben** werden, indem das nächste Ring-freie Intervall um beliebig viele Tage verkürzt wird. Je kürzer das Ring-freie Intervall ist, desto unwahrscheinlicher kommt es zu einer Abbruchblutung bzw. desto häufiger treten während der Anwendung des nächsten Rings Schmier- und Durchbruchblutungen auf.

4.3 Gegenanzeigen

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

- Vorliegen einer oder Risiko für eine venöse Thromboembolie (VTE)
 - Venöse Thromboembolie – bestehende VTE (auch unter Therapie mit Antikoagulanzen) oder VTE in der Vorgeschichte (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 für eine venöse Thromboembolie aufgrund mehrerer Risikofaktoren (siehe Abschnitt 4.4)
- Vorliegen einer oder Risiko für eine arterielle Thromboembolie (ATE)
 - Arterielle Thromboembolie – bestehende ATE, ATE in der Vorgeschichte (z. B. Myokardinfarkt) oder Erkrankung im Prodromalstadium (z. B. Angina pectoris)
 - Zerebrovaskuläre Erkrankung – bestehender Schlaganfall, Schlaganfall oder prodromale Erkrankung (z. B. transitorische ischämische Attacke [TIA]) in der Vorgeschichte
 - Bekannte erbliche oder erworbene Prädisposition für eine arterielle Thromboembolie, wie z. B. Hyperhomocysteinämie und Antiphospholipid-Antikörper (Anticardiolipin-Antikörper, Lupusantikoagulans)
 - Migräne mit fokalen neurologischen Symptomen in der Vorgeschichte
 - Hohes Risiko für eine arterielle Thromboembolie aufgrund mehrerer Risikofaktoren (siehe Abschnitt 4.4) oder eines schwerwiegenden Risikofaktors wie:

- Diabetes mellitus mit Gefäßschädigung
- Schwere Hypertonie
- Schwere Dyslipoproteinämie
- Bestehende oder vorausgegangene Pankreatitis, falls verbunden mit schwerer Hypertriglyceridämie
- Bestehende oder vorausgegangene schwere Lebererkrankung, solange abnorme Leberfunktionsparameter bestehen
- Bestehende oder vorausgegangene benigne oder maligne Lebertumoren
- Bestehende oder vermutete maligne Erkrankungen der 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 Circlet®

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung
Warnhinweise

Die Eignung von Circlet® sollte mit der Frau besprochen werden, falls eine der im Folgenden aufgeführten Erkrankungen oder Risikofaktoren vorliegt.

Bei einer Verschlechterung oder dem ersten Auftreten einer dieser Erkrankungen oder Risikofaktoren ist der Anwenderin anzuraten, sich an ihren Arzt zu wenden, um zu entscheiden, ob die Anwendung von Circlet® beendet werden sollte.

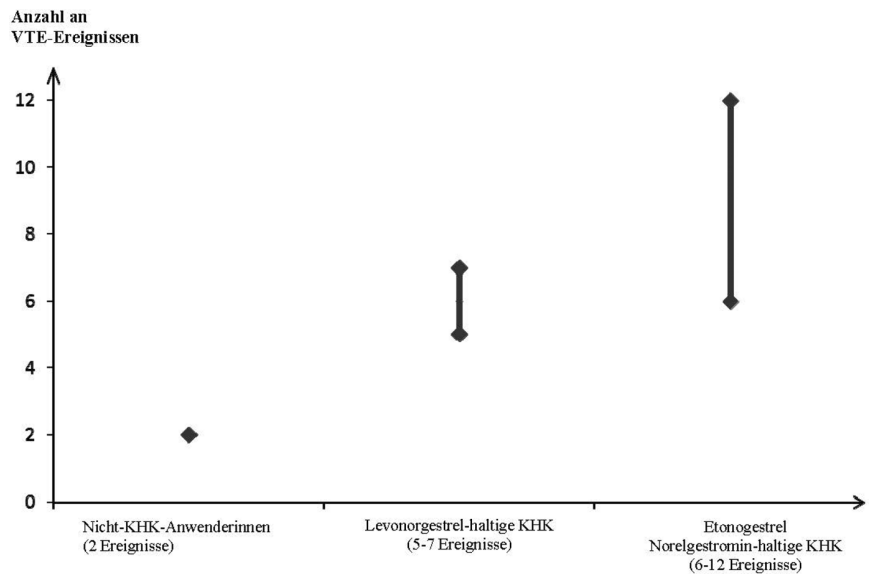
1. Herz-Kreislauf-Erkrankungen

Risiko für eine venöse Thromboembolie (VTE)

- Die Anwendung jedes kombinierten hormonalen Kontrazeptivums (KHK) erhöht das Risiko für eine venöse Thromboembolie (VTE) im Vergleich zur Nichtanwendung. **Arzneimittel, die Levonorgestrel, Norgestimat oder Norethisteron enthalten, sind mit dem geringsten Risiko für eine VTE verbunden. Andere Arzneimittel, wie Circlet®, können ein bis zu doppelt so hohes Risiko aufweisen. Die Entscheidung, ein Arzneimittel anzuwenden, das nicht zu denen mit dem geringsten VTE-Risiko gehört, sollte nur nach einem Gespräch mit der Frau getroffen werden, bei dem sicherzustellen ist, dass sie Folgendes versteht: das Risiko für eine VTE bei Anwendung von Circlet®, wie ihre vorliegenden individuellen Risikofaktoren dieses Risiko beeinflussen, und dass ihr Risiko für VTE 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 jeder einzelnen Frau kann das Risiko jedoch in Abhängigkeit von

Jährliche Anzahl an VTE-Ereignissen pro 10.000 Frauen



ihren zugrunde liegenden Risikofaktoren bedeutend höher sein (siehe unten).

- Es wird geschätzt, dass im Verlauf eines Jahres ungefähr 6¹ von 10.000 Frauen, die ein niedrig dosiertes Levonorgestrel-haltiges KHK anwenden, eine VTE erleiden. Die Ergebnisse zum VTE-Risiko mit Circlet® 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 Circlet® 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 Geburt.
- VTE verlaufen in 1–2% der Fälle tödlich. Siehe Abbildung
- 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 für venöse thromboembolische Komplikationen bei Anwenderinnen von KHK kann deutlich ansteigen, wenn bei der Anwenderin zusätzliche Risikofaktoren bestehen, insbesondere wenn mehrere Risikofaktoren vorliegen (siehe Tabelle auf Seite 4).

Circlet® ist kontraindiziert, wenn bei einer Frau mehrere Risikofaktoren gleichzeitig bestehen, die sie insgesamt einem hohen Risiko für eine 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 Gesamtrisiko für

eine VTE in Betracht gezogen werden. Wenn das Nutzen/Risiko-Verhältnis als ungünstig erachtet wird, darf ein KHK nicht verschrieben werden (siehe Abschnitt 4.3).

- 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 Dauer des Wochenbetts muss berücksichtigt werden (Informationen zu „Schwangerschaft und Stillzeit“ siehe Abschnitt 4.6).

Symptome einer VTE (tiefe Beinvenenthrombose 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. Bei einer tiefen Beinvenenthrombose (TVT) können folgende Symptome auftreten:

- unilaterale Schwellung des Beins und/oder Fußes oder entlang einer Beinvene;
- Schmerz oder Druckschmerz im Bein, der möglicherweise nur beim Stehen oder Gehen bemerkt wird;
- Erwärmung des betroffenen Beins; gerötete oder entfärbte Haut am Bein.

Bei einer Lungenembolie (LE) können folgende Symptome auftreten:

- plötzliches Auftreten unerklärlicher Kurzatmigkeit oder schnellen Atmens;
- plötzlich auftretender Husten möglicherweise in Verbindung mit Hämoptyse;
- stechender Brustschmerz;
- starke Benommenheit oder Schwindelgefühl;
- schneller oder unregelmäßiger Herzschlag.

Einige dieser Symptome (z. B. „Kurzatmigkeit“, „Husten“) sind unspezifisch und können als häufiger vorkommende und weniger

¹ Mittelwert der Spannweite 5–7 pro 10.000 Frauenjahre, auf der Grundlage eines relativen Risikos für Levonorgestrelhaltige KHK versus Nichtanwendung von ungefähr 2,3 bis 3,6



Tabelle: Risikofaktoren für VTE

Risikofaktor	Anmerkung
Adipositas (Body-Mass-Index über 30 kg/m ²)	Das Risiko nimmt mit steigendem BMI deutlich zu. Besonders wichtig, wenn weitere Risikofaktoren vorliegen.
Längere Immobilisierung, größere Operationen, jede Operation an Beinen oder Hüfte, neurochirurgische Operation 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 einer geplanten Operation mindestens vier Wochen vorher) zu unterbrechen und erst zwei Wochen nach der kompletten Mobilisierung wieder aufzunehmen. Es ist eine andere Verhütungsmethode anzuwenden, um eine ungewollte Schwangerschaft zu verhindern. Eine antithrombotische Therapie muss erwogen werden, wenn Circllet® nicht vorab abgesetzt wurde.
Familiäre Vorbelastung (jede venöse Thromboembolie bei einem Geschwister- oder Elternteil, insbesondere in relativ jungen Jahren, z. B. jünger als 50 Jahre).	Bei Verdacht auf eine genetische Prädisposition ist die Frau zur Beratung an einen Spezialisten zu überweisen, bevor eine Entscheidung über die Anwendung eines KHKs getroffen wird.
Andere Erkrankungen, die mit einer VTE verknüpft sind.	Krebs, systemischer Lupus erythematodes, hämolytisches urämisches Syndrom, chronisch entzündliche Darmerkrankung (Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa) und Sichelzellerkrankung
Zunehmendes Alter	Insbesondere älter als 35 Jahre

schwerwiegende Ereignisse fehlinterpretiert werden (z. B. als Atemwegsinfektionen).

Andere Anzeichen für einen Gefäßverschluss können plötzlicher Schmerz sowie Schwellung und leicht bläuliche Verfärbung einer Extremität sein.

Tritt der Gefäßverschluss im Auge auf, können die Symptome von einem schmerzlosen verschwommenen Sehen bis zu einem Verlust des Sehvermögens reichen. In manchen Fällen tritt der Verlust des Sehvermögens sehr plötzlich auf.

Risiko für eine arterielle Thromboembolie (ATE)

Epidemiologische Studien haben die Anwendung von KHK mit einem erhöhten Risiko für arterielle Thromboembolie (Myokardinfarkt) oder apoplektischen Insult (z. B. transitorische ischämische Attacke, Schlaganfall) in Verbindung gebracht. Arterielle thromboembolische Ereignisse können tödlich verlaufen.

Risikofaktoren für ATE

Das Risiko für arterielle thromboembolische Komplikationen oder einen apoplektischen Insult bei Anwenderinnen von KHK erhöht sich bei Frauen, die Risikofaktoren aufweisen (siehe nebenstehende Tabelle). Circllet® ist kontraindiziert bei Frauen, die einen schwerwiegenden oder mehrere Risikofaktoren für eine ATE haben, die sie einem hohen Risiko für eine 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).

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.

Bei einem apoplektischen Insult können folgende Symptome auftreten:

- plötzliches Taubheitsgefühl oder Schwäche in Gesicht, Arm oder Bein, besonders auf einer Körperseite;

- plötzliche Gehschwierigkeiten, Schwindelgefühl, Gleichgewichtsverlust oder Koordinationsstörungen;
- plötzliche Verwirrtheit, Sprech- oder Verständnisschwierigkeiten;
- plötzliche Sehstörungen in einem oder beiden Augen;
- plötzliche, schwere oder länger anhaltende Kopfschmerzen unbekannter Ursache;
- Verlust des Bewusstseins oder Ohnmacht mit oder ohne Krampfanfall.

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

Bei einem Myokardinfarkt (MI) können folgende Symptome auftreten:

- Schmerz, Unbehagen, Druck, Schweregefühl, Enge- oder Völlegefühl in Brust, Arm oder unterhalb des Sternums;
- in den Rücken, Kiefer, Hals, Arm, Magen ausstrahlende Beschwerden;
- Völlegefühl, Indigestion oder Erstickungsgefühl;
- Schwitzen, Übelkeit, Erbrechen oder Schwindelgefühl;
- extreme Schwäche, Angst oder Kurzatmigkeit;
- schnelle oder unregelmäßige Herzschläge.

Im Fall einer vermuteten oder bestätigten VTE oder ATE muss die KHK-Anwendung beendet werden. Auf Grund der Teratogenität einer Antikoagulantientherapie (Cumarine) muss eine geeignete kontrazeptive Methode begonnen werden.

2. Tumorerkrankungen

- Epidemiologische Studien weisen darauf hin, dass die Langzeit-Anwendung von oralen Kontrazeptiva bei Frauen, die mit humanem Papillomavirus (HPV) infiziert sind, einen Risikofaktor für die Entwicklung eines Zervixkarzinoms darstellt. Es ist allerdings unbekannt, in welchem Ausmaß dieses Ergebnis durch andere

Tabelle: Risikofaktoren für ATE

Risikofaktor	Anmerkung
Zunehmendes Alter	Insbesondere älter als 35 Jahre
Rauchen	Frauen ist anzuraten, nicht zu rauchen, wenn sie ein KHK anwenden möchten. Frauen über 35 Jahren, 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 wichtig bei Frauen mit zusätzlichen Risikofaktoren.
Familiäre Vorbelastung (jede arterielle Thromboembolie bei einem Geschwister- oder Elternteil, insbesondere in relativ jungen Jahren, d. h. jünger als 50 Jahre).	Bei Verdacht auf eine genetische Prädisposition ist die Frau zur Beratung an einen Spezialisten zu überweisen, bevor eine Entscheidung über die Anwendung eines KHKs getroffen wird.
Migräne	Ein Anstieg der Häufigkeit oder des Schweregrads der Migräne während der Anwendung von KHK (die einem zerebrovaskulären Ereignis vorausgehen kann) kann ein Grund für ein sofortiges Absetzen sein.
Andere Erkrankungen, die mit unerwünschten Gefäßereignissen verknüpft sind.	Diabetes mellitus, Hyperhomocysteinämie, Erkrankung der Herzklappen und Vorhofflimmern, Dyslipoproteinämie und systemischer Lupus erythematodes.

Faktoren (z. B. Unterschiede in der Anzahl an Sexualpartnern oder in der Anwendung von mechanischen Verhütungsmethoden) beeinflusst wird. Es liegen keine epidemiologischen Daten zum Risiko eines Zervixkarzinoms bei Anwenderinnen von Circlet® vor (siehe auch „Ärztliche Untersuchung/Beratung“).

- Eine Metaanalyse von 54 epidemiologischen Studien hat ergeben, dass das relative Risiko der Diagnosestellung eines Mammakarzinoms bei Frauen, die kombinierte orale Kontrazeptiva einnehmen, geringfügig erhöht (RR=1,24) ist und innerhalb von 10 Jahren nach Absetzen kombinierter oraler Kontrazeptiva allmählich verschwindet. Da Mammakarzinome bei Frauen vor dem 40. Lebensjahr selten sind, ist bei Frauen, die ein kombiniertes orales Kontrazeptivum einnehmen oder bis vor kurzem eingenommen haben, die zusätzlich diagnostizierte Anzahl von Mammakarzinomen im Verhältnis zum Mammakarzinom-Gesamtrisiko gering. Mammakarzinome bei Frauen, die ein kombiniertes orales Kontrazeptivum eingenommen haben, waren zum Zeitpunkt der Diagnosestellung tendenziell weniger weit fortgeschritten als bei Frauen, die nie ein kombiniertes orales Kontrazeptivum eingenommen haben. Die beobachtete Risikoerhöhung kann sowohl auf eine frühzeitigere Erkennung bei Anwenderinnen von kombinierten oralen Kontrazeptiva als auch auf deren biologische Wirkungen oder auf beide Faktoren zusammen zurückgeführt werden.
- In seltenen Fällen wurde unter Anwendung von kombinierten oralen Kontrazeptiva über das Auftreten von gutartigen und noch seltener bösartigen Lebertumoren berichtet. In Einzelfällen haben diese Tumoren zu lebensbedrohlichen intraabdominalen Blutungen geführt. Kommt es daher unter der Anwendung von Circlet® 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 oder familiärer Hypertriglyzeridämie 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 Circlet® zu einer deutlichen Blutdruckerhöhung, sollte Circlet® zunächst entfernt und eine antihypertensive Behandlung eingeleitet werden. Die neuerliche Anwendung von Circlet® 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; Otoklerose-bedingter Hörverlust, (hereditäres) Angioödem.
- Akute und chronische Leberfunktionsstörungen können ein Absetzen von Circlet® 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, scheint eine Änderung des Therapieschemas bei Diabetikerinnen nicht erforderlich. Dennoch sollten Frauen mit Diabetes während der Anwendung von Circlet® sorgfältig überwacht werden, besonders in den ersten Monaten.
- Im Zusammenhang mit der Anwendung von hormonalen Kontrazeptiva wurde über eine Verschlechterung von Morbus Crohn und Colitis ulcerosa berichtet.
- Insbesondere bei Frauen mit anamnestisch bekanntem Chloasma gravidarum kann es gelegentlich zu einem Chloasma kommen. Bei Chloasma-Neigung sind daher unter der Anwendung von Circlet® Sonnenlicht und UV-Strahlung zu meiden.
- Bei Vorliegen folgender Umstände kann die Anwenderin möglicherweise Circlet® nicht richtig einlegen oder sie verliert den Ring: Uterusprolaps, Cysto- und/oder Rectocele, schwere oder chronische Obstipation.

Sehr selten wurde darüber berichtet, dass Circlet® versehentlich in die Harnröhre eingelegt wurde und möglicherweise bis in die Harnblase gelangte. Deshalb sollte bei der Differentialdiagnose auch eine inkorrekte Einlage in Betracht gezogen werden, falls Symptome einer Zystitis vorliegen.

- Während der Anwendung von Circlet® kann die Anwenderin gelegentlich eine Vaginitis entwickeln. Es gibt keine Hinweise, dass die Wirksamkeit von Circlet® durch die Behandlung einer Vaginitis beeinflusst wird, noch dafür, dass die Anwendung von Circlet® die Behandlung der Vaginitis beeinflusst (siehe Abschnitt 4.5).
- Sehr selten wurde darüber berichtet, dass der Ring an der Vaginalhaut anhaftete und von einer medizinischen Fachkraft entfernt werden musste.

Ärztliche Untersuchung/Beratung

Vor der Einleitung oder Wiederaufnahme der Behandlung mit Circlet® muss eine

vollständige Anamnese (inklusive Familienanamnese) erhoben und eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden. Der Blutdruck sollte 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 Risikos von Circlet® im Vergleich zu anderen KHK, die Symptome einer VTE und ATE, die bekannten Risikofaktoren und darauf, was im Falle einer vermuteten 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 sollte den gängigen Untersuchungsleitlinien entsprechen und individuell auf die Frau abgestimmt werden.

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

Verminderte Wirksamkeit

Die Wirksamkeit von Circlet® kann beeinträchtigt sein bei Abweichungen von der Anwendungsvorschrift (Abschnitt 4.2) oder gleichzeitiger Anwendung weiterer Arzneimittel (Abschnitt 4.5).

Beeinträchtigung der Zykluskontrolle

Bei der Anwendung von Circlet® kann es zu unregelmäßigen Blutungen (Schmier- bzw. Durchbruchblutungen) kommen. Treten Blutungsunregelmäßigkeiten nach zuvor regelmäßigen Zyklen auf und wurde Circlet® entsprechend der Anwendungsvorschrift 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 Ring-freien Intervalls ausbleiben. Falls Circlet® entsprechend den unter 4.2 gegebenen Anweisungen angewendet wurde, ist eine Schwangerschaft unwahrscheinlich. Wurde Circlet® allerdings vor der ersten ausgebliebenen Entzugsblutung nicht vorschriftsmäßig angewendet oder sind zwei Entzugsblutungen ausgeblieben, muss vor der weiteren Anwendung von Circlet® eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden.

Auswirkungen von Ethinylestradiol und Etonogestrel auf männliche Sexualpartner

Das Ausmaß und die mögliche pharmakologische Auswirkung eines Kontaktes von männlichen Sexualpartnern mit Ethinylestradiol und Etonogestrel durch Absorption durch den Penis wurden nicht untersucht.

Gebrochene Ringe

In sehr seltenen Fällen wurde darüber berichtet, dass Circlet® während der Anwendung bricht (siehe Abschnitt 4.5). Die Frau sollte den gebrochenen Ring so bald wie

möglich entfernen und einen neuen Ring einlegen. Zusätzlich soll in den nächsten 7 Tagen eine mechanische Verhütungsmethode, wie z. B. ein Kondom, angewendet werden. Die Möglichkeit einer Schwangerschaft soll berücksichtigt werden und die Frau soll ihren Arzt konsultieren.

Ausstoßung von Circlet®

Es wurde darüber berichtet, dass Circlet® aus der Vagina ausgestoßen wurde – zum Beispiel falls der Ring nicht korrekt eingelegt wurde, bei der Entfernung eines Tampons, während des Geschlechtsverkehrs oder bei schwerer oder chronischer Obstipation. Wenn Circlet® längere Zeit außerhalb der Vagina war, kann dies zu einem kontrazeptiven Versagen und/oder Durchbruchblutungen führen. Deshalb sollte die Anwenderin angewiesen werden, das Vorhandensein von Circlet® in der Vagina regelmäßig zu prüfen, um die Wirksamkeit sicherzustellen.

Wenn Circlet® versehentlich ausgestoßen wurde und **weniger als 3 Stunden** außerhalb der Vagina war, ist der kontrazeptive Schutz nicht beeinträchtigt. Der Ring sollte mit kühlem bis lauwarmem (nicht heißem) Wasser abgespült und so bald als möglich wieder eingelegt werden, jedoch spätestens vor Ablauf der 3 Stunden.

Wenn Circlet® **für mehr als 3 Stunden** außerhalb der Vagina war oder dies vermutet wird, kann der kontrazeptive Schutz beeinträchtigt sein. In diesem Fall sollte gemäß den Anweisungen im Abschnitt 4.2 unter „Was ist zu tun, wenn Circlet® zeitweise außerhalb der Vagina war?“ verfahren werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

Wechselwirkungen zwischen hormonalen Kontrazeptiva und anderen Arzneimitteln können zu Durchbruchblutungen und/oder zu kontrazeptivem Versagen führen. Über die folgenden Wechselwirkungen wird in der Literatur berichtet.

Leberstoffwechsel: Wechselwirkungen können mit Arzneimitteln auftreten, die mikrosomale Enzyme induzieren (z. B. Phenytoin, Phenobarbital, Primidon, Carbamazepin, Rifampicin und möglicherweise bei Oxcarbazepin, Topiramid, Felbamid, Ritonavir, Griseofulvin und Johanniskrautpräparaten). Dies kann zu einer erhöhten Clearance der Sexualhormone führen.

Frauen, die solche Arzneimittel einnehmen, sollen zusätzlich zu Circlet® vorübergehend ein mechanisches Verhütungsmittel anwenden oder eine andere Verhütungsmethode wählen. Unter einer Behandlung mit Arzneimitteln, die mikrosomale Enzyme induzieren, soll die mechanische Verhütungsmethode während der Behandlung und für weitere 28 Tage nach ihrem Absetzen angewendet werden.

Wird die gleichzeitige medikamentöse Behandlung über den 3-wöchigen Ring-Zyklus hinaus fortgesetzt, soll der nächste Ring

ohne Unterbrechung, d. h. ohne das übliche Ring-freie Intervall, eingesetzt werden.

Ein Versagen der kontrazeptiven Wirkung wurde auch bei gleichzeitiger Anwendung von Antibiotika wie Penizillin oder Tetrazyklin berichtet. Der Mechanismus dieser Wirkung ist nicht bekannt. In einer pharmakokinetischen Interaktionsstudie beeinflusste die Einnahme von Amoxicillin (875 mg, zweimal täglich) oder Doxycyclin (200 mg am Tag 1 und anschließend 100 mg pro Tag) über 10 Tage während der Anwendung von Circlet® die Pharmakokinetik von Etonogestrel und EE nicht signifikant. Frauen, die andere Antibiotika anwenden als Amoxicillin und Doxycyclin, sollen während der Behandlung und 7 Tage über das Behandlungsende hinaus die mechanische Verhütungsmethode anwenden. Wenn die gleichzeitige Anwendung über die 3 Wochen der Anwendung des Rings hinausgeht, soll sofort, d. h. ohne das übliche Ring-freie Intervall, ein neuer Ring eingesetzt werden.

Basierend auf pharmakokinetischen Daten scheinen vaginal angewandte Antimykotika und Spermizide die kontrazeptive Sicherheit und Wirksamkeit von Circlet® nicht zu beeinflussen. Während der gleichzeitigen medikamentösen Behandlung mit antimykotisch wirkenden Ovula könnte die Wahrscheinlichkeit, dass der Ring beschädigt wird, leicht erhöht sein (siehe Abschnitt 4.4 „Gebrochene Ringe“).

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

Die Beschreibungen der Begleitmedikationen sollten zu Rate gezogen werden, um mögliche Wechselwirkungen zu identifizieren.

Labortests

Die Anwendung kontrazeptiver Steroide kann die Ergebnisse bestimmter Labortests beeinflussen, u. a. biochemische Parameter der Leber-, Schilddrüsen-, Nebennieren- und Nierenfunktion, ferner Plasmaspiegel von Carrier-Proteinen (z. B. Corticosteroid- und sexualhormonbindendes Globulin), Lipid- bzw. Lipoproteinfraktionen, Parameter des Kohlenhydratstoffwechsels sowie der Blutgerinnung und Fibrinolyse. Diese Änderungen bewegen sich im Allgemeinen innerhalb des entsprechenden Normalbereichs.

Gleichzeitige Anwendung von Tampons

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Fertilität

Circlet® wird zur Schwangerschaftsverhütung angewendet. Wenn eine Frau die Anwendung wegen Kinderwunsch beenden

möchte, sollte sie eine natürliche Monatsblutung abwarten, bevor sie versucht, schwanger zu werden. Dies hilft ihr, den Geburtstermin zu errechnen.

Schwangerschaft

Circlet® darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden. Tritt während der Anwendung von Circlet® eine Schwangerschaft ein, so muss Circlet® entfernt werden.

In umfangreichen epidemiologischen Untersuchungen fand sich weder ein erhöhtes Risiko für Missbildungen bei Kindern, deren Mütter vor der Schwangerschaft kombinierte orale Kontrazeptiva eingenommen hatten, noch eine teratogene Wirkung bei versehentlicher Einnahme von kombinierten oralen Kontrazeptiva 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 Circlet® den Spiegeln ähneln, die bei Anwenderinnen von kombinierten oralen Kontrazeptiva beobachtet wurden (siehe Abschnitt 5.2). Es liegen keine klinischen Erfahrungen über die Auswirkungen auf Schwangerschaften vor, wenn während der Schwangerschaft Circlet® angewandt wurde.

Das erhöhte VTE-Risiko in der Zeit nach der Geburt sollte vor der erneuten Anwendung nach einer Anwendungspause 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 sollte die Anwendung von Circlet® generell nicht empfohlen werden, 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.

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

Aufgrund des pharmakodynamischen Profils hat Circlet® keine oder nur vernachlässigbare Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen, die in klinischen Studien mit Circlet® berichtet wurden, waren Kopfschmerzen, vaginale Infektionen und vaginaler Ausfluss, jeweils bei 5–6 % der Frauen.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Bei Anwenderinnen von KHK wurde ein erhöhtes Risiko für arterielle und venöse thrombotische und thromboembolische Ereignisse einschließlich Myokardinfarkt, Schlaganfall, transitorische ischämische Attacken, Venenthrombose und Lungenembo-



lie beobachtet, die in Abschnitt 4.4 eingehender behandelt werden.

Es wurden weitere Nebenwirkungen bei Anwenderinnen von KHK berichtet: Diese werden in Abschnitt 4.4 eingehender behandelt.

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

Alle Nebenwirkungen werden nach Organsystemklasse und nach Häufigkeit gelistet: Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10), Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100), Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000) und Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Hormonabhängige Tumore (z. B. Lebertumore, Brustkrebs) wurden mit der Anwen-

dung von KHK in Verbindung gebracht. Weitere Informationen hierzu siehe Abschnitt 4.4.

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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

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

Circlet® enthält Etonogestrel und Ethinylestradiol. Etonogestrel ist ein strukturell vom 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 Circlet® beruht auf verschiedenen Mechanismen, als deren wichtigste die Ovulationshemmung anzusehen ist.

Organsystemklasse	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt ¹
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Vaginale Infektion	Zervizitis, Zystitis, Infektionen der Harnwege		
Erkrankungen des Immunsystems				Überempfindlichkeit
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Appetitzunahme		
Psychiatrische Erkrankungen	Depression, verminderte Libido	Affektlabilität, Stimmungsänderungen, Stimmungsschwankungen		
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen, Migräne	Schwindel, Hypästhesie		
Augenerkrankungen		Sehstörungen		
Gefäßerkrankungen		Hitzewallungen	Venöse Thromboembolie Arterielle Thromboembolie	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Bauchschmerzen, Übelkeit	Bauchblähung, Diarrhö, Erbrechen, Obstipation		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Akne	Alopezie, Ekzem, Pruritus, Ausschlag		Chloasma Urtikaria
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		Rückenschmerzen, Muskelkrämpfe, Schmerz in den Extremitäten		
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Dysurie, Harndrang, Pollakisurie		
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Brustspannen, genitaler Pruritus bei der Anwenderin, Dysmenorrhö, Schmerzen im Beckenbereich, vaginaler Ausfluss	Amenorrhö, Brustbeschwerden, Vergrößerung der Brüste, Brustgewebsveränderung, zervikale Polypen, Blutungen während des Geschlechtsverkehrs, Dyspareunie, Ektropion der Zervix, fibrozystische Mastopathie, Menorrhagie, Metrorrhagie, Beschwerden im Beckenbereich, prämenstruelles Syndrom, Gebärmutterkrampf, Gefühl von Brennen in der Vagina, vaginaler Geruch, vaginaler Schmerz, vulvovaginale Beschwerden, vulvovaginale Trockenheit	Galaktorrhö	Penisbeschwerden
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Müdigkeit, Reizbarkeit, Unwohlsein, Ödeme, Fremdkörpergefühl		
Untersuchungen	Gewichtszunahme	Blutdruckerhöhung		
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Ausstoßung des Rings, Unbehagen beim Tragen des Rings	Komplikationen bei der Anwendung des Rings, Brechen des Rings		

¹ Nebenwirkungsmeldungen aus Spontanberichten.

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 nebenstehende Tabelle zeigt die in klinischen Studien mit Circllet® erhobenen Pearl Indices (Anzahl an Schwangerschaften pro 100 Frauen-Anwendungsjahre) auf.

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 Circllet® zutrifft, muss noch festgestellt werden.

Blutungsmuster

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

Auswirkungen auf die Knochenmineraldichte

Die Auswirkungen von Circllet® (n=76) auf die Knochenmineraldichte (BMD) wurde mit einem nicht-hormonhaltigen Intrauterinpeppar IUP (n=31) bei Frauen über einen Zeitraum von 2 Jahren verglichen. Es wurden keine unerwünschten Wirkungen auf die Knochenmasse beobachtet.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Circllet® bei Jugendlichen unter 18 Jahren wurden nicht untersucht.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Etonogestrel

Resorption

Etonogestrel wird nach Freisetzung aus dem Ring 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 Circllet® 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.

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

Biotransformation

Etonogestrel wird über die bekannten Wege des Steroidabbaus metabolisiert. Die metabolische Clearance aus dem Serum beträgt 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 Freisetzung aus dem Ring 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-∞}) bei Circllet® 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 Circllet® 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 mittleren 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.

Spezielle Patientengruppen

Kinder und Jugendliche

Die Pharmakokinetik von Circllet® bei gesunden, postmenarchalen, weiblichen Jugendlichen unter 18 Jahren wurde nicht untersucht.

Auswirkung einer Niereninsuffizienz

Es wurden keine Studien durchgeführt, um die Auswirkung einer Nierenerkrankung auf die Pharmakokinetik von Circllet® zu bewerten.

Auswirkung einer eingeschränkten Leberfunktion

Es wurden keine Studien durchgeführt, um die Auswirkung einer Lebererkrankung auf die Pharmakokinetik von Circllet® zu bewerten. Bei Frauen mit eingeschränkter Leberfunktion können Steroidhormone jedoch unzureichend metabolisiert werden.

Ethnische Gruppen

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den üblichen Studien zur Sicherheitspharmakologie, zur Toxizität nach wiederholter Gabe, Genotoxizität, karcinogenem Potenzial und Reproduktionstoxizität von Ethinylestradiol und Etonogestrel gibt es keine Hinweise auf spezielle Risiken für die Anwendung beim Menschen außer den bereits bekannten.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Poly(ethylen-co-vinylacetat) (72 : 28), Poly(ethylen-co-vinylacetat) (91 : 9), Magnesiumstearat (Ph.Eur.).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

40 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Vor Abgabe:

3 Jahre. Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

Bei Abgabe:

Die Apotheke vermerkt das Abgabedatum auf der Packung (Beutel und Faltschachtel). Circllet® muss innerhalb von 4 Monaten nach dem Abgabedatum, in jedem Fall aber vor Ablauf des Verfalldatums (je nachdem, welches Datum zuerst erreicht wird) in die Vagina eingelegt werden.

Nach Abgabe:

4 Monate. Nicht über 30 °C lagern.

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



6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Beutel mit einem Ring. Der Beutel besteht aus Aluminiumfolie mit einer Innenbeschichtung aus LDPE und einer Außenbeschichtung aus Polyethylenterephthalat (PET). Er ist wiederverschließbar und wasserdicht. Der Beutel ist verpackt in einer beschrifteten Faltschachtel zusammen mit der Gebrauchsinformation. Jede Faltschachtel enthält 1 oder 3 Ringe.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Siehe Abschnitt 4.2. Der Apotheker hat das Abgabedatum und das Datum, bis zu dem Circlet® angewendet werden darf, auf der Packung (Beutel und Faltschachtel) zu vermerken. Circlet® muss innerhalb von 4 Monaten nach dem Abgabedatum, in jedem Fall aber vor Ablauf des Verfalldatums (je nachdem, welches Datum zuerst erreicht wird) in die Vagina eingelegt werden. Nach dem Entfernen sollte Circlet® in den wiederverschließbaren Beutel zurückgegeben werden. Circlet® kann mit dem normalen Hausmüll entsorgt werden, dabei muss jedoch vermieden werden, dass andere Personen zufällig damit in Berührung kommen.

Circlet® darf nicht in der Toilette hinuntergespült werden. Nicht verwendete (verfallene) Ringe sind entsprechend den lokalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

VARIIPHARM ARZNEIMITTEL GMBH
Lindenplatz 1
85540 Haar

Postanschrift:
Postfach 1202
85530 Haar

Tel.: 0800/673 673 673
Fax: 0800/673 673 329

Mitvertrieb:
Pfizer Pharma GmbH
Linkstraße 10
10785 Berlin

8. ZULASSUNGSNUMMER

80333.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

21. Juni 2010

10. STAND DER INFORMATION

April 2014

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin