

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

VeRi-Aristo 0,120 mg/0,015 mg pro 24 Stunden vaginales Wirkstofffreisetzungssystem

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

VeRi-Aristo enthält 11,0 mg Etonogestrel und 3,474 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. VeRi-Aristo ist ein biegsamer, durchsichtiger, farbloser bis nahezu farbloser Ring mit einem Außendurchmesser von 54 mm und einem Querschnittsdurchmesser von 4 mm.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Kontrazeption

VeRi-Aristo 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, VeRi-Aristo zu verschreiben, sollten die aktuellen, individuellen Risikofaktoren der einzelnen Frauen, insbesondere im Hinblick auf venöse Thromboembolien (VTE), berücksichtigt werden. Auch sollte das Risiko einer VTE bei Anwendung von VeRi-Aristo 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 kontrazeptive Wirksamkeit zu erreichen, muss VeRi-Aristo wie angegeben angewendet werden (siehe „Anwendung von VeRi-Aristo“ und „Beginn der Anwendung von VeRi-Aristo“).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von VeRi-Aristo bei Jugendlichen unter 18 Jahren wurden nicht untersucht.

Art der Anwendung

Anwendung von VeRi-Aristo

VeRi-Aristo kann von der Anwenderin selbst in die Vagina eingelegt werden. Der Arzt soll die Anwenderin in der Applikation und Entfernung von VeRi-Aristo unterweisen. Zum Einlegen soll die Anwenderin eine möglichst bequeme Haltung wählen, z. B. stehend mit einem Bein erhöht, hockend oder liegend. VeRi-Aristo muss zusammengedrückt und in die Vagina eingeschoben werden, bis er sich angenehm anfühlt. Die genaue Position von VeRi-Aristo in der Vagina ist nicht entscheidend für die kontrazeptive Wirkung des Rings (siehe Abbildungen 1–4 auf Seite 2).

Nachdem VeRi-Aristo eingelegt wurde (siehe „Beginn der Anwendung von VeRi-Aristo“), verbleibt er ohne Unterbrechung für 3 Wochen in der Vagina. Raten Sie der Anwenderin, regelmäßig zu prüfen, ob VeRi-Aristo noch eingelegt ist, z. B. vor und nach dem Geschlechtsverkehr. Falls VeRi-Aristo versehentlich ausgestoßen wird, sollte die Anwenderin gemäß den Anweisungen im

Abschnitt 4.2 unter „Was ist zu tun, wenn VeRi-Aristo zeitweise außerhalb der Vagina war?“ verfahren. Weitere Informationen hierzu siehe auch Abschnitt 4.4 unter „Ausstoßung“. VeRi-Aristo muss nach 3 Wochen der Anwendung am gleichen Wochentag wie bei der Applikation entfernt werden. Nach einem ringfreien Intervall von einer Woche wird ein neuer Ring eingelegt (z. B.: Wenn VeRi-Aristo an einem Mittwoch um 22 Uhr eingelegt wird, sollte der Ring auch am Mittwoch 3 Wochen später ungefähr um 22 Uhr entfernt werden. Am darauf folgenden Mittwoch sollte ein neuer Ring eingelegt werden). VeRi-Aristo kann durch Einhaken des Zeigefingers oder Fassen des Rings mit dem Zeige- und Mittelfinger sowie Herausziehen entfernt werden (Abbildung 5 auf Seite 2). 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 VeRi-Aristo und kann noch nicht vollständig beendet sein, wenn die Applikation des nächsten Rings fällig ist.

Beginn der Anwendung von VeRi-Aristo

Während des vorangegangenen Zyklus wurden keine hormonalen Kontrazeptiva angewendet:

VeRi-Aristo muss am ersten Tag des normalen weiblichen Zyklus (d. h. am ersten Tag der Monatsblutung) eingelegt werden. 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 VeRi-Aristo zusätzlich eine Barrieremethode anzuwenden.

Umstellung von einem kombinierten hormonalen Kontrazeptivum:

VeRi-Aristo sollte spätestens am Tag nach dem üblichen einnahmefreien, pflasterfreien bzw. Placebo-Intervall des zuvor angewandten 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 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 VeRi-Aristo 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, 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 Entbindung oder einem Abort im 2. Trimenon:

Hinweise für stillende Frauen siehe Abschnitt 4.6.

Frauen sollten angewiesen werden, 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 VeRi-Aristo zusätzlich eine Barrieremethode anzuwenden. Hat jedoch in der Zwischenzeit bereits Geschlechtsverkehr stattgefunden, ist vor Beginn der Anwendung von VeRi-Aristo 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 die folgenden Anweisungen gegeben werden:

Was ist im Fall eines verlängerten ringfreien Intervalls zu tun?

Sobald die vergessene Applikation bemerkt wird, sollte ein neuer Ring eingelegt werden. Während der nächsten 7 Tage ist zusätzlich eine Barrieremethode wie z. B. ein Kondom 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?

VeRi-Aristo 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 und sollte unverzüglich wieder eingelegt werden.

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

Wenn VeRi-Aristo **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 Frau es bemerkt, sollte der Ring wieder eingelegt werden. Eine Barrieremethode wie z. B. ein Kondom ist anzuwenden, bis VeRi-Aristo ohne Unterbrechung für 7 Tage in der Vagina war. Je länger VeRi-Aristo sich außerhalb der Vagina befunden hat und je näher das ringfreie Intervall liegt, desto höher ist das Risiko einer Schwangerschaft.



Abbildung 1
 Nehmen Sie VeRi-Aristo 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:
 VeRi-Aristo kann durch Einhaken des Zeigefingers im Ring oder Ergreifen des Rings mit dem Zeige- und Mittelfinger aus der Scheide entfernt werden.

Wenn VeRi-Aristo **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 Ring 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 Entzugsblutung ausbleibt. Es können jedoch Schmier- oder Durchbruchblutungen auftreten.
2. Abwarten der Abbruchblutung und Einlage eines neuen Rings nicht später als 7 Tage (7 × 24 Stunden), nachdem der Ring entfernt oder ausgestoßen wurde.
Hinweis: Von dieser Möglichkeit soll nur dann Gebrauch gemacht werden, wenn der Ring in den vorangegangenen 7 Tagen ununterbrochen angewendet wurde.

Falls VeRi-Aristo für eine **unbekannte Zeit** außerhalb der Vagina war, sollte die Möglichkeit einer Schwangerschaft in Betracht gezogen werden. Vor weiterer Anwendung sollte 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 VeRi-Aristo über **maximal 4 Wochen** angewendet wurde. Das einwöchige ringfreie Intervall kann beibehalten und anschließend ein neuer Ring eingelegt werden. Wenn VeRi-Aristo **länger als 4 Wochen** in der Vagina belassen wurde, kann die kontrazeptive Wirksamkeit beeinträchtigt sein, und es sollte eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden, bevor ein neuer VeRi-Aristo 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 VeRi-Aristo eingelegt wird.

Wie die Menstruation verschoben oder hinausgezögert werden kann

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 VeRi-Aristo 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 Frau angewiesen werden, das nächste ringfreie Intervall um so viele Tage wie gewünscht zu verkürzen. Je kürzer das ringfreie Intervall ist, desto höher das Risiko, dass eine Entzugsblutung ausbleibt 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 VeRi-Aristo 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, Lupusantikoagulans).
 - 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 VeRi-Aristo.

VeRi-Aristo ist bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln die Ombitasvir/Paritavir/Ritonavir und Dasabuvir enthalten kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.4 und 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung Warnhinweise

Falls eine der im Folgenden aufgeführten Erkrankungen oder Risikofaktoren vorliegt, sollte mit der Frau besprochen werden, ob VeRi-Aristo 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 VeRi-Aristo beendet werden sollte.

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 VeRi-Aristo 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 einer VTE bei Anwendung von VeRi-Aristo, 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 6¹ von 10.000 Frauen, die ein niedrig dosiertes Levonorgestrelhaltiges KHK anwenden, eine VTE erleiden. Die Ergebnisse zum VTE-Risiko mit Etonogestrel/Ethinylestradiol-haltigen vaginalen Wirkstofffreisetzungssystemen im Vergleich zu Levonorgestrelhaltigen 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 (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 venöser thromboembolischer Komplikationen bei Anwenderinnen von KHK kann deutlich ansteigen, wenn bei der Anwenderin zusätzliche Risikofaktoren bestehen, insbesondere wenn mehrere Risikofaktoren vorliegen (siehe Tabelle).

VeRi-Aristo 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).

- 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

Jährliche Anzahl an VTE-Ereignissen pro 10.000 Frauen
Anzahl VTE-Ereignisse

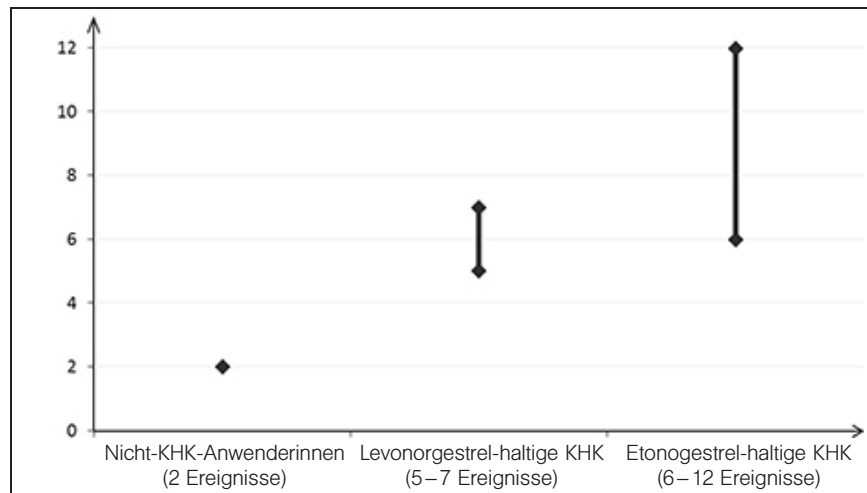


Tabelle: Risikofaktoren für VTE

Risikofaktor	Bemerkungen
Adipositas (Body Mass Index über 30 kg/m ²)	Das Risiko nimmt mit steigendem BMI deutlich zu. Besonders zu beachten, wenn weitere Risikofaktoren vorliegen.
Längere Immobilisierung, größere Operationen, jede Operationen 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 VeRi-Aristo nicht vorher abgesetzt wurde, muss eine antithrombotische Therapie erwogen werden.
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.
Anderer mit VTE assoziierte Erkrankungen	Krebs, systemischer Lupus erythematodes, hämolytisch-urämisches Syndrom, chronisch entzündliche Darmerkrankung (Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa) und Sichelzellerkrankheit
Zunehmendes Alter	Insbesondere jenseits des 35. Lebensjahrs

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

Anderer 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 auf Seite 5).

VeRi-Aristo 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-, Enge- 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 Antikoagulantientherapie (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 VeRi-Aristo 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 VeRi-Aristo zu starken Schmerzen im Oberbauch, zu einer Lebervergrößerung oder zu Hinweisen auf intraabdominale Blutungen, muss differenzialdiagnostisch ein Lebertumor in Erwägung gezogen werden.

3. Erhöhungen der ALT Parameter

- In klinischen Studien traten bei Patienten, die gegen Hepatitis-C-Virus Infektionen (HCV) mit Arzneimitteln, die Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir mit oder ohne Ribavirin enthalten, behandelt wurden, um mehr als das 5-fache der oberen Norm (ULN) erhöhte Transaminase (ALT) Werte signifikant häufiger bei Frauen auf, die Ethinylestradiol-haltige Arzneimittel, wie kombinierte hormonale Kontrazeptiva (KHKs), verwendeten (siehe auch Abschnitte 4.3 und 4.5).

4. Sonstige Erkrankungen

- Bei Frauen mit bestehender Hypertriglyceridämie 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 VeRi-Aristo zu einer deutlichen Blutdruckerhöhung, ist der Arzt gut beraten, die Anwendung des Rings auszusetzen und die Hypertonie zu behandeln. Die neuerliche Anwendung von VeRi-Aristo 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; (hereditäres) Angioödem.
- Akute und chronische Leberfunktionsstörungen können ein Absetzen von VeRi-Aristo 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 Therapie-schemas notwendig wäre. Dennoch sollten Frauen mit Diabetes während der Anwendung von VeRi-Aristo 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 VeRi-Aristo Sonnenlicht bzw. UV-Strahlung zu meiden.
 - Bei Vorliegen folgender Umstände kann die Anwenderin möglicherweise VeRi-Aristo 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 VeRi-Aristo 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 VeRi-Aristo kann es gelegentlich zu einer Vaginitis kommen. Es gibt keine Hinweise, dass die Wirksamkeit von VeRi-Aristo durch die Behandlung einer Vaginitis beeinflusst wird, oder dafür, dass die Anwendung von VeRi-Aristo die Behandlung der Vaginitis beeinflusst (siehe Abschnitt 4.5).
- Sehr selten wurde 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 Anwendung von VeRi-Aristo 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 mit VeRi-Aristo 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 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 VeRi-Aristo 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 VeRi-Aristo kann es zu unregelmäßigen Blutungen (Schmier- bzw. Durchbruchblutungen) kommen. Treten Blutungsunregelmäßigkeiten nach zuvor regelmäßigen Zyklen auf und wurde VeRi-Aristo 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 VeRi-Aristo entsprechend den unter Abschnitt 4.2 gegebenen Anweisungen angewendet wurde, ist eine Schwangerschaft unwahrscheinlich. Wurde VeRi-Aristo allerdings vor der ersten ausgebliebenen Entzugsblutung nicht vorschriftsmäßig angewendet oder sind zwei Entzugsblutungen ausgeblieben, muss vor der weiteren Anwendung von VeRi-Aristo 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

In sehr seltenen Fällen wurde berichtet, dass VeRi-Aristo während der Anwendung gebrochen ist (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 Barrieremethode, wie z. B. ein Kondom, angewendet werden. Die Möglichkeit einer Schwangerschaft soll berücksichtigt werden und die Frau soll ihren Arzt konsultieren.

Ausstoßen des Rings

Es liegen Berichte über eine Ausstoßung von VeRi-Aristo 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 sollte die Anwenderin ange-

wiesen werden, den Sitz von VeRi-Aristo in der Vagina regelmäßig zu überprüfen, um die Wirksamkeit sicherzustellen (z. B. vor und nach dem Geschlechtsverkehr).

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

Wenn VeRi-Aristo **mehr als 3 Stunden** außerhalb der Vagina war oder dies vermutet wird, kann die kontrazeptive Wirksamkeit beeinträchtigt sein. In diesem Fall sollte gemäß den Anweisungen im Abschnitt 4.2 unter „Was ist zu tun, wenn der Ring zeitweise außerhalb der Vagina war?“ vorgefahren 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 VeRi-Aristo

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, sollten zusätzlich zu VeRi-Aristo vorübergehend eine Barrieremethode oder eine andere Verhütungsmethode anwenden. Hinweis: VeRi-Aristo darf nicht mit 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 VeRi-Aristo, kann dadurch beeinträchtigt sein. Zu diesen Produkten zählen Phenytoin, Phenobarbital, Primidon, Bosentan, Carbamazepin, Rifampicin und möglicherweise auch Oxcarbazepin, Topiramid, Felbamid, 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.

Basierend auf pharmakokinetischen Daten scheinen vaginal angewandte Antimykotika und Spermizide die kontrazeptive Sicherheit und Wirksamkeit von VeRi-Aristo 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 Gewebekonzentrationen entweder ansteigen (z. B. Ciclosporin) oder abfallen (z. B. Lamotrigin).

Pharmakologische Wechselwirkungen
 Die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln die Ombitasivir/Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir mit oder ohne Ribavirin enthalten können das Risiko der ALT Erhöhung steigern (siehe Abschnitt 4.3 und 4.4). Daher sollten VeRi-Aristo Anwenderinnen zu alternativen Verhütungsmethoden

wechsellern (z. B. reine Progesteronpräparate oder nicht-hormoneller Methoden) bevor Sie eine Therapie mit den besagten kombinierten Arzneimittel beginnen. Die Einnahme von VeRi-Aristo kann 2 Wochen nach Beenden der Behandlung mit der kombinierten Arzneimitteltherapie wieder aufgenommen werden.

Labortests

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.

Wechselwirkungen mit Tampons

Pharmakokinetische Daten zeigen, dass die Anwendung von Tampons keinen Effekt auf die systemische Resorption der von VeRi-Aristo freigesetzten Hormone hat. In seltenen Fällen kann es vorkommen, dass VeRi-Aristo 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

VeRi-Aristo darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden. Kommt es mit VeRi-Aristo *in situ* zu einer Schwangerschaft, sollte 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 wurde.

Das erhöhte VTE-Risiko in der Zeit nach der Entbindung sollte vor der erneuten Anwendung von VeRi-Aristo 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 VeRi-Aristo 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.

Fertilität

VeRi-Aristo wird zur Empfängnisverhütung angewendet. Wenn eine Frau die Anwendung von VeRi-Aristo wegen Kinderwunsch beenden möchte, sollte 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 VeRi-Aristo 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 auf Seite 8 aufgelistet. Zur Beschreibung einer bestimmten Nebenwirkung ist hier die geeignetste MedDRA-Bezeichnung aufgeführt.

Alle Nebenwirkungen werden nach Systemorganklasse und nach Häufigkeit gelistet:

häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

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

Wechselwirkungen

Wechselwirkungen zwischen anderen Arzneimitteln (Enzyminduktoren) und hormonalen Kontrazeptiva können zu Durchbruchblu-

Systemorganklasse	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt ¹
<i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</i>	Vaginale Infektion	Zervizitis, Zystitis, Infektionen der Harnwege		
<i>Erkrankungen des Immunsystems</i>				Überempfindlichkeit
<i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i>		Appetitzunahme		
<i>Psychiatrische Erkrankungen</i>	Depression, verminderte Libido	Affektlabilität, Stimmungsänderungen, Stimmungsschwankungen		
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	Kopfschmerzen, Migräne	Schwindel, Hypästhesie		
<i>Augenerkrankungen</i>		Sehstörungen		
<i>Gefäßerkrankungen</i>		Hitzewallungen	Venöse Thromboembolie, arterielle Thromboembolie	
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>	Bauchschmerzen, Übelkeit	Bauchblähung, Diarrhö, Erbrechen, Obstipation		
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i>	Akne	Alopezie, Ekzem, Pruritus, Ausschlag		Chloasma, Urtikaria
<i>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</i>		Rückenschmerzen, Muskelkrämpfe, Schmerz in den Extremitäten		
<i>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</i>		Dysurie, Harndrang, Pollakisurie		
<i>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</i>	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, Ektropium der Zervix, fibrozystische Mastopathie, Menorrhagie, Metrorrhagie, Beschwerden im Beckenbereich, prämenstruelles Syndrom, Gebärmutterkrampf, Gefühl des Brennens in der Vagina, vaginaler Geruch, vaginaler Schmerz, vulvovaginale Beschwerden, vulvovaginale Trockenheit	Galaktorrhö	Penisbeschwerden
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>		Müdigkeit, Reizbarkeit, Unwohlsein, Ödeme, Fremdkörpergefühl		
<i>Untersuchungen</i>	Gewichtszunahme	Blutdruckerhöhung		
<i>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</i>	Unbehagen beim Tragen des Rings, Ausstoßung des Rings	Komplikationen bei der Anwendung des Rings, Brechen des Rings		

¹ Nebenwirkungsmeldungen aus Spontanberichten.

tungen 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 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

VeRi-Aristo 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 auf Seite 9 zeigt die in klinischen Studien mit Etonogestrel/Ethinylestradiol-haltigen vaginalen Wirkstofffreisetzungssystemen 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 Freisetzung 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 Serumkonzentrationen 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 Freisetzung 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-∞}) unter Etonogestrel/Ethinylestradiol-haltigen vaginalen Wirkstofffreisetzungssystemen 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.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Poly(ethylen-co-vinylacetat) (72 : 28), 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 VeRi-Aristo. Der Beutel besteht aus einer PET/Aluminium/LDPE-Folie. Dieser Beutel schützt vor Licht und Feuchtigkeit. Der Beutel ist verpackt in einer beschrifteten Faltschachtel zusammen mit der Packungsbeilage und Klebeetiketten

für den Terminkalender der Anwenderin, um ihr zu helfen daran zu denken, wann sie den Ring einlegen und entfernen muss

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.

VeRi-Aristo muss mindestens einen Monat vor Ablauf des auf der Faltschachtel 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. Nach dem Entfernen sollte VeRi-Aristo in den Beutel zurückgelegt und dieser fest verschlossen werden. Der verschlossene Beutel sollte sorgsam mit dem normalen Hausmüll entsorgt werden oder zurück in die Apotheke gebracht werden, um eine den lokalen Anforderungen entsprechende Entsorgung zu gewährleisten.

Nicht verwendetes (verfallenes) Arzneimittel ist entsprechend den lokalen Anforderungen zu beseitigen. VeRi-Aristo 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

8. ZULASSUNGSNUMMER

97284.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

10.07.2017

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2017

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin