

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

SetLona 0,120 mg/0,015 mg pro 24 Stunden vaginales Wirkstofffreisetzungssystem

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

SetLona enthält 11,0 mg Etonogestrel und 3,474 mg Ethinylestradiol. Der Vaginalring 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

SetLona ist ein biegsamer, durchsichtiger, farblos bis beinahe farblos Vaginalring mit einem Außendurchmesser von 54 mm und einem Querschnittsdurchmesser von 4 mm.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Kontrazeption.

SetLona 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, SetLona 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 SetLona 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 SetLona wie angegeben angewendet werden (siehe „Anwendung von SetLona“ und „Beginn der Anwendung von SetLona“).

Kinder und Jugendliche

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

Art der Anwendung

ANWENDUNG VON SETLONA

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

Nachdem SetLona eingelegt wurde (siehe „Beginn der Anwendung von SetLona“), verbleibt der Ring ohne Unterbrechung für 3 Wochen in der Vagina. Raten Sie der Anwenderin regelmäßig zu prüfen, ob SetLona

noch eingelegt ist (beispielsweise immer vor und nach dem Geschlechtsverkehr). Falls SetLona versehentlich ausgestoßen wird, sollte die Anwenderin gemäß den Anweisungen im Abschnitt 4.2 unter „Was ist zu tun, wenn der Ring zeitweise außerhalb der Vagina war?“ verfahren (weitere Informationen hierzu siehe auch Abschnitt 4.4 unter „Ausstoßung von SetLona“). SetLona 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 SetLona 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 nächsten Mittwoch sollte ein neuer Ring eingelegt werden). SetLona 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 SetLona und kann noch nicht vollständig beendet sein, wenn die Applikation des nächsten Rings fällig ist.

Anwendung mit anderen vaginalen Barrieremethoden für Frauen

SetLona kann für die korrekte Einlage und Position bestimmter Barrieremethoden für Frauen, wie Diaphragma, Zervixkappe oder Kondom für Frauen, hinderlich sein. Diese Verhütungsmethoden sind nicht als zusätzliche Schutzmaßnahmen zu SetLona geeignet.

Wie SetLona eingelegt wird:

Abbildung 1



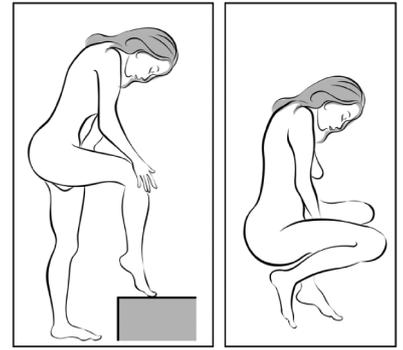
Nehmen Sie SetLona aus dem Beutel

Abbildung 2



Drücken Sie den Ring zusammen

Abbildung 3



Nehmen Sie für die Einlage des Rings eine bequeme Haltung ein

Abbildung 4



Abbildung 4a

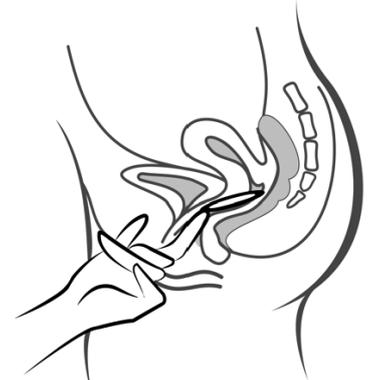


Abbildung 4b

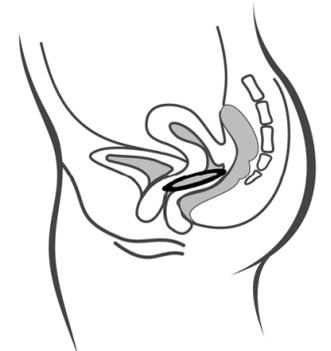


Abbildung 4c

Legen 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 sich der Ring angenehm eingepasst anfühlt (Abbildung 4b). Lassen Sie den Ring für 3 Wochen in dieser Position (Abbildung 4c).

Abbildung 5



SetLona kann entfernt werden, indem man den Zeigefinger unter dem Ring einhakt oder den Ring mit Zeige- und Mittelfinger greift und herauszieht.

BEGINN DER ANWENDUNG VON SETLONA

Während des letzten Zyklus wurden keine hormonalen Kontrazeptiva angewendet:

SetLona 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 SetLona ein mechanisches Verhütungsmittel angewendet werden.

Umstellung von einem kombinierten hormonalen Kontrazeptivum:

SetLona 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 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 SetLona zusätzlich ein mechanisches Verhütungsmittel anzuwenden.

Nach einem Abort im 1. Trimenon:

SetLona 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 SetLona 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 SetLona zusätzlich ein mechanisches Verhütungsmittel anzuwenden. Hat jedoch in der Zwischenzeit bereits Geschlechtsverkehr stattgefunden, ist vor Beginn der Anwendung von SetLona 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 für Männer, 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?

SetLona 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 SetLona 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 SetLona 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 SetLona wieder eingelegt werden. Eine mechanische Verhütungsmethode, wie z. B. ein Kondom für Männer, ist anzuwenden, bis SetLona ohne Unterbrechung für 7 Tage in der Vagina eingelegt ist. Je länger SetLona sich außerhalb der Vagina befunden hat und je näher das planmäßige Ring-freie Intervall liegt, desto größer ist das Risiko für eine Schwangerschaft.

Wenn SetLona 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 Abbruchblutung 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 vorausgegangenen 7 Tagen ununterbrochen angewendet worden war.

Wenn nicht bekannt ist, für wie lange SetLona außerhalb der Vagina war, muss die Möglichkeit einer Schwangerschaft in Betracht gezogen werden. Vor Einlegen eines neuen Rings sollte eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden.

- Was ist zu tun bei zu langer Anwendung eines Rings?

Obwohl dies nicht der empfohlenen Anwendung entspricht, ist der kontrazeptive Schutz weiterhin gegeben, wenn SetLona nicht länger als maximal 4 Wochen angewendet wurde. Das 1-wöchige Ring-freie Intervall kann beibehalten und anschließend ein neuer Ring eingelegt werden.

Wenn SetLona 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 SetLona 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 SetLona 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.

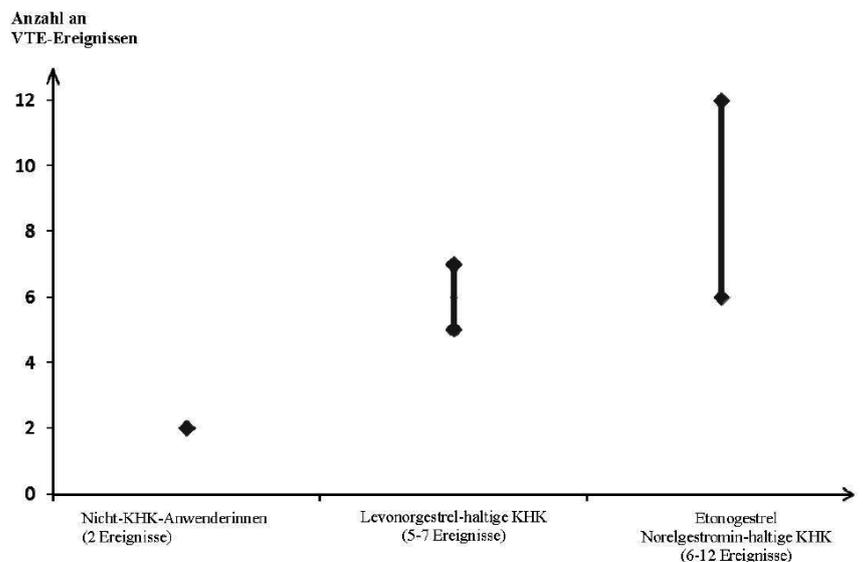
4.3 Gegenanzeigen

KHK dürfen unter den folgenden Bedingungen nicht angewendet werden. Tritt eine dieser Bedingungen während der Anwendung von SetLona zum ersten Mal auf, muss SetLona 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 (Antikardiolipin-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:
 - o Diabetes mellitus mit Gefäßschädigung
 - o Schwere Hypertonie
 - o Schwere Dyslipoproteinämie
- Bestehende oder vorausgegangene Pancreatitis, falls verbunden mit schwerer Hypertriglyzeridämie
- 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 SetLona

SetLona ist kontraindiziert für die gleichzeitige Anwendung mit Arzneimitteln, die Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir enthalten, mit Arzneimitteln, die Glecaprevir/Pibrentasvir oder Sofosbuvir/

Jährliche Anzahl an VTE-Ereignissen pro 10.000 Frauen



Velpatasvir/Voxilaprevir enthalten (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Warnhinweise

Die Eignung von SetLona 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 SetLona 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 SetLona, können ein bis zu doppelt so hohes Risiko aufweisen. Die Entscheidung, ein Arzneimittel anzuwenden, das nicht zu dem 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 SetLona, 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 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 einem Etonogestrel/Ethinylestradiol-haltigen Vaginalring 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 einen Etonogestrel/Ethinylestradiol-haltigen Vaginalring 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 oben
- 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).

SetLona ist kontraindiziert, wenn bei einer Frau mehrere Risikofaktoren gleichzeitig bestehen, die sie insgesamt einem hohen Risiko für eine Venenthrombose aussetzen

¹ Mittelwert der Spannweite 5–7 pro 10.000 Frauenjahre, auf der Grundlage eines relativen Risikos für Levonorgestrel-haltige 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	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 SetLona nicht vorab abgesetzt wurde
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.	
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, hämolytisch-urämisches Syndrom, chronisch entzündliche Darmerkrankung (Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa) und Sichelzellerkrankung
Zunehmendes Alter	Insbesondere älter als 35 Jahre

(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 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 Tabelle).

SetLona 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).

Siehe Tabelle auf Seite 5

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 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 SetLona vor (siehe auch „Ärztliche Untersuchung/Beratung“).

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 Jahre, 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.

- 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 SetLona 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 Hypertriglyceridämie ist unter der Einnahme von hormonalen Kontrazeptiva möglicherweise mit einem erhöhten Pancreatitis-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 SetLona zu einer deutlichen Blutdruckerhöhung, sollte der Ring zunächst entfernt und eine antihypertensive Behandlung eingeleitet werden. Die neuerliche Anwendung von SetLona 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.
- Exogen verabreichte Estrogene können Symptome eines hereditären und erworbenen Angioödems auslösen oder verschlimmern.
- Akute und chronische Leberfunktionsstörungen können ein Absetzen von SetLona 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 Estrogene 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 SetLona sorgfältig überwacht werden, besonders in den ersten Monaten.
- Unter Anwendung von hormonalen Kontrazeptiva wurden Neuerkrankung an oder Verschlimmerung von Morbus Crohn und Colitis ulcerosa berichtet, ein Zusammenhang mit der Anwendung ist jedoch nicht eindeutig nachgewiesen.
- Insbesondere bei Frauen mit anamnestisch bekanntem Chloasma gravidarum kann es gelegentlich zu einem Chloasma kommen. Bei Chloasma-Neigung sind daher unter der Anwendung von SetLona Sonnenlicht und UV-Strahlung zu meiden.
- Bei Vorliegen folgender Umstände kann die Anwenderin möglicherweise SetLona nicht richtig einlegen oder sie verliert den Ring: Uterusprolaps, Cysto- und/oder Rectocele, schwere oder chronische Obstipation. Sehr selten wurde darüber berichtet, dass SetLona 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 SetLona kann die Anwenderin gelegentlich eine Vaginitis entwickeln. Es gibt keine Hinweise, dass die Wirksamkeit von SetLona durch die Behandlung einer Vaginitis beeinflusst wird, oder dafür, dass die Anwendung von SetLona 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. In einigen Fällen, in denen das Gewebe den Ring überwuchert hatte, konnte der Ring entfernt werden, indem man ihn zerschneidet, ohne dabei die überlappende Vaginalhaut zu verletzen.
- Depressive Verstimmung und Depression stellen bei der Anwendung hormoneller Kontrazeptiva allgemein bekannte Nebenwirkungen dar (siehe Abschnitt 4.8). Depressionen können schwerwiegend sein und sind ein allgemein bekannter Risikofaktor für suizidales Verhalten und Suizid. Frauen sollte geraten werden, sich im Falle von Stimmungsschwankungen und depressiven Symptomen – auch wenn diese kurz nach Einleitung der

Behandlung auftreten – mit ihrem Arzt in Verbindung zu setzen.

Ärztliche Untersuchung/Beratung

Vor der Einleitung oder Wiederaufnahme der Behandlung mit SetLona 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 SetLona 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 SetLona kann beeinträchtigt sein bei Abweichungen von der Anwendungsvorschrift (Abschnitt 4.2) oder bei gleichzeitiger Anwendung von Arzneimitteln, die die Plasmakonzentration von Ethinylestradiol und/oder Etonogestrel erniedrigen (Abschnitt 4.5).

Beeinträchtigung der Zykluskontrolle

Bei der Anwendung von SetLona kann es zu unregelmäßigen Blutungen (Schmier- bzw. Durchbruchblutungen) kommen. Treten Blutungsunregelmäßigkeiten nach zuvor regelmäßigen Zyklen auf und wurde SetLona 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 SetLona entsprechend den unter 4.2 gegebenen Anweisungen angewendet wurde, ist eine Schwangerschaft unwahrscheinlich. Wurde SetLona allerdings vor der ersten ausgebliebenen Entzugsblutung nicht vorschriftsmäßig angewendet oder sind zwei Entzugsblutungen ausgeblieben, muss vor der weiteren Anwendung von SetLona 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 SetLona während der Anwendung bricht (siehe Abschnitt 4.5). Im Zusammenhang mit dem Ringbruch wurde über vaginale Verletzungen berichtet. 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 für Männer, angewendet werden. Die Möglichkeit einer Schwangerschaft soll berücksichtigt werden und die Frau soll ihren Arzt konsultieren.

Ausstoßung von SetLona

Es wurde darüber berichtet, dass SetLona 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 SetLona 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 SetLona in der Vagina regelmäßig zu prüfen, um die Wirksamkeit sicherzustellen (beispielsweise vor und nach dem Geschlechtsverkehr).

Wenn SetLona 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 SetLona 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 der Ring zeitweise außerhalb der Vagina war?“ verfahren werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

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

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

Langzeitbehandlung

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

Über die folgenden Wechselwirkungen wird in der Literatur berichtet.

Substanzen, die die Clearance kombinierter hormonaler Kontrazeptiva erhöhen

Wechselwirkungen können mit Arzneimitteln oder pflanzlichen Präparaten auftreten, die mikrosomale Enzyme induzieren, insbesondere Cytochrom-P450-Enzyme (CYP), was zu einer erhöhten Clearance und damit zu einer Erniedrigung der Plasmakonzentrationen der Sexualhormone führen kann. Die Wirksamkeit kombinierter hormonaler Kontrazeptiva, einschließlich SetLona, kann dadurch beeinträchtigt sein. Zu diesen Produkten zählen Phenytoin, Phenobarbital, Primidon, Bosentan, Carbamazepin, Rifampicin und möglicherweise auch Oxcarbazepin, Topiramat, Felbamat, Griseofulvin, einige HIV-Protease-Inhibitoren (z. B. Ritonavir) und Nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (z. B. Efavirenz) und Johanniskrautpräparate.

Substanzen mit unterschiedlichen Auswirkungen auf die Clearance kombinierter hormonaler Kontrazeptiva

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

Substanzen, die die Clearance von kombinierten hormonalen Kontrazeptiva erniedrigen

Die klinische Relevanz potenzieller Wechselwirkungen mit Enzymhemmern ist bislang nicht bekannt.

Eine gleichzeitige Verabreichung von starken (z. B. Ketoconazol, Itraconazol, Clarithromycin) oder mäßig starken (z. B. Fluconazol, Diltiazem, Erythromycin) CYP3A4-Hemmern kann die Serumkonzentrationen

von Estrogenen oder Gestagenen, einschließlich Etonogestrel, erhöhen.

Es liegen Berichte über Ringbruch vor, wenn gleichzeitig intravaginale Präparate, einschließlich Antimykotika, Antibiotika und Gleitmittel, angewendet wurden (siehe Abschnitt 4.4 „Gebrochene Ringe“). Basierend auf pharmakokinetischen Daten scheinen vaginal angewandte Antimykotika und Spermizide die kontrazeptive Sicherheit und Wirksamkeit von SetLona nicht zu beeinflussen.

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

Pharmakodynamische Wechselwirkungen
Während klinischer Studien mit Patienten, deren Hepatitis-C-Virus-Infektionen (HCV) mit Arzneimitteln behandelt wurden, die Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir mit oder ohne Ribavirin enthielten, traten Erhöhungen der Transaminase (ALT) bis über das 5-Fache des oberen normalen Grenzwertes (Upper Limit of Normal, ULN) signifikant häufiger bei Frauen auf, die ethinylestradiolhaltige kombinierte hormonelle Kontrazeptiva (KHK) verwendeten. Außerdem wurden ALT-Erhöhungen auch bei Frauen beobachtet, die ethinylestradiolhaltige Arzneimittel wie KHK verwendeten und mit Glecaprevir/Pibrentasvir oder mit Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.3).

Deshalb müssen Anwenderinnen von SetLona auf eine alternative Verhütungsmethode (z. B. Verhütungsmittel, die nur ein Gestagen enthalten oder nichthormonelle Methoden) wechseln, bevor sie mit der Behandlung mit diesen Arzneimittelkombinationen beginnen. Zwei Wochen nach Beendigung der Behandlung mit diesen Arzneimittelkombinationen kann mit SetLona wieder begonnen werden.

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 SetLona freigesetzten Hormone hat. In seltenen Fällen kann es vorkommen, dass SetLona 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

SetLona darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden. Tritt während der Anwendung von SetLona eine Schwangerschaft ein, so muss der Ring 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 eines Etonogestrel/Ethinylestradiol-haltigen Vaginalrings 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 ein Etonogestrel/Ethinylestradiol-haltigen Vaginalring angewandt wurde.

Das erhöhte VTE-Risiko in der Zeit nach der Geburt sollte vor der erneuten Anwendung nach einer Anwendungspause beachtet werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Stillzeit

Die Laktation kann durch Estrogene beeinflusst werden, da sie die Menge der Muttermilch reduzieren und deren Zusammensetzung verändern können. Daher sollte die Anwendung von SetLona 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

SetLona wird zur Schwangerschaftsverhütung angewendet. Wenn eine Frau die Anwendung von SetLona 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 SetLona keine oder nur vernachlässigbare Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen, die in klinischen Studien mit Etonogestrel/Ethinylestradiol 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 Lungenembolie 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 des Etonogestrel/Ethinylestradiol-haltigen Vaginalrings beschrieben wurden, sind in der nachfolgenden Tabelle aufgelistet. Zur Beschreibung einer bestimmten Nebenwirkung ist hier die geeignetste MedDRA-Bezeichnung aufgeführt.

Alle Nebenwirkungen werden nach Organ-systemklasse 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).

Siehe Tabelle auf Seite 8

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

In sehr seltenen Fällen wurde darüber berichtet, dass SetLona während der Anwendung bricht (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Wechselwirkungen

Wechselwirkungen zwischen anderen Arzneimitteln (Enzyminduktoren) und hormonalen Kontrazeptiva können zu Durchbruchblutungen und/oder Versagen der Kontrazeption 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.

Organsystemklasse	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt ¹⁾
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Vaginale Infektion	Zervizitis, Zystitis, Infektionen der Harnwege		
Erkrankungen des Immunsystems				Überempfindlichkeitsreaktionen einschl. Angioödem und Anaphylaxie, Verschlimmerung der Symptome eines hereditären und erworbenen Angioödems
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, Urtikaria		Chloasma,
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		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		Gewebewucherung an der Einlagestelle des Vaginalrings
Untersuchungen	Gewichtszunahme	Blutdruckerhöhung		
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Unbehagen beim Tragen des Vaginalrings, Ausstoßung des Vaginalrings,	Komplikationen bei der Anwendung des Vaginalrings		Vaginale Verletzung bei Ringbruch

1) Nebenwirkungsmeldungen aus Spontanberichten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus

SetLona 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 des Etonogestrel/Ethinylestradiol-haltigen Vaginalrings 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 unten stehende Tabelle zeigt die in klinischen Studien mit einem Etonogestrel/Ethinylestradiol-haltigen Vaginalring 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 ein Etonogestrel/Ethinylestradiol-haltigen Vaginalring 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 Blutungscharakteristika über 13 Zyklen zeigte eine geringe Inzidenz von Durchbruch- oder Schmierblutungen bei der Anwendung eines Etonogestrel/Ethinylestradiol-haltigen Vaginalrings (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 des Etonogestrel/Ethinylestradiol-haltigen Vaginalrings (n = 76) auf die Knochenmineraldichte (BMD) wurden mit einem nicht-hormonhaltigen Intrauterinpressar 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 des Etonogestrel/Ethinylestradiol-haltigen Vaginalrings

bei Jugendlichen unter 18 Jahren wurden nicht untersucht.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Etonogestrel

Resorption

Etonogestrel wird nach Freisetzung aus dem Etonogestrel/Ethinylestradiol-haltigen Vaginalring 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 einen Etonogestrel/Ethinylestradiol-haltigen Vaginalring 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 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 Etonogestrel/Ethinylestradiol-haltigen Vaginalring 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 ($AUC_{0-\infty}$) bei Anwendung des Etonogestrel/Ethinylestradiol-haltigen Vaginalrings 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 einen Etonogestrel/Ethinylestradiol-haltigen Vaginalring 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 des Etonogestrel/Ethinylestradiol-haltigen Vaginalrings 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 eines Etonogestrel/Ethinylestradiol-haltigen Vaginalrings zu bewerten.

Auswirkung einer eingeschränkten Leberfunktion

Es wurden keine Studien durchgeführt, um die Auswirkung einer Lebererkrankung auf die Pharmakokinetik eines Etonogestrel/Ethinylestradiol-haltigen Vaginalrings 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, karzinogenem Potenzial und Reproduktionstoxizität von Ethinylestradiol und Etonogestrel gibt es keine Hinweise auf spezielle Risiken für die Anwendung beim Menschen außer den bereits bekannten.

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

Beurteilung der Risiken für die Umwelt (Environmental Risk Assessment [ERA])

Studien zur Beurteilung der Risiken für die Umwelt haben gezeigt, dass 17 α -Ethinylestradiol und Etonogestrel ein Risiko für Organismen in Oberflächengewässern darstellen können (siehe Abschnitt 6.6).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Polyurethan, Poly(ethylen-co-vinylacetat) (72:28) (28 % Vinylacetat).

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 SetLona Ring. Der Beutel besteht aus PET/Aluminium/LDPE. Dieser Beutel schützt das Arzneimittel vor Licht und Feuchtigkeit. Der Beutel ist verpackt in einer beschrifteten Faltschachtel zusammen mit der Packungsbeilage sowie Klebetiketten, die die Frau in ihren Terminkalender anbringen kann, um sie an die Einlage und Entfernung des Rings zu erinnern. 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 und sonstige Hinweise zur Handhabung

Siehe Abschnitt 4.2.

SetLona muss spätestens 1 Monat vor Ablauf des Verfalldatums, das auf der Faltschachtel nach „verwendbar bis“ angegeben ist, 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 SetLona wieder zurück in den Beutel gelegt und dieser gut verschlossen werden. Der verschlossene Beutel kann mit dem normalen Hausmüll entsorgt oder in der Apotheke zur fachgerechten Entsorgung abgegeben werden, wobei die lokalen Anforderungen zu berücksichtigen sind.

Nicht verwendete (oder verfallene) SetLona Ringe sind entsprechend den lokalen Anforderungen zu entsorgen. SetLona darf nicht in der Toilette hinuntergespült oder in Abfallentsorgungsanlagen für Flüssigkeiten entsorgt werden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Mylan Germany GmbH
Lütticher Straße 5
53842 Troisdorf

Mitvertrieb:

Viatris Healthcare GmbH
Lütticher Straße 5
53842 Troisdorf

8. ZULASSUNGSNUMMER

97283.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

10.07.2017

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2022

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt