

ANHANG III

UEBERARBEITETE ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS DES REFERENZ-MITGLIEDSTAATES

Anmerkung: Diese Zusammenfassung der Produktmerkmale entspricht der Version, die der Kommissionsentscheidung zum Artikel 7(5) Widerspruchsverfahren für Laurina und verwandte Arzneimittel angehängt wurde. Dieser Text war zu diesem Zeitpunkt gültig.

Nach der Kommissionsentscheidung werden die zuständigen Aufsichtsbehörden der Mitgliedsstaaten die Produktinformation gegebenenfalls überarbeiten. Aus diesem Grunde kann es sein, dass diese Zusammenfassung der Produktmerkmale nicht dem endgültigen Text entspricht.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

<Name des Arzneimittels>, Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

<Name des Arzneimittels> ist ein Dreistufenpräparat zur oralen Kontrazeption:

- jede gelbe Filmtablette enthält 0,050 mg Desogestrel und 0,035 mg Ethinylestradiol
- jede rote Filmtablette enthält 0,100 mg Desogestrel und 0,030 mg Ethinylestradiol
- jede weiße Filmtablette enthält 0,150 mg Desogestrel und 0,030 mg Ethinylestradiol.

Hilfsstoffe siehe 6.1

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette;

Die Tabletten sind rund, bikonvex und 5 mm im Durchmesser. Die Tabletten sind auf einer Seite gekennzeichnet mit dem Code "VR 4" (gelben Tabletten), "VR 2" (roten Tabletten), "TR 5" (weißen Tabletten) und auf der anderen Seite mit dem Wort Organon und einem Stern.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Kontrazeption

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Anwendung von <Name des Arzneimittels>

Die Filmtabletten sind in der auf der Packung angegebenen Reihenfolge täglich möglichst zur gleichen Tageszeit mit ausreichend Flüssigkeit einzunehmen. An 21 aufeinander folgenden Tagen wird täglich eine Filmtablette eingenommen. Begonnen wird mit der Einnahme der gelben Filmtabletten über 7 Tage, dann folgen die roten über 7 Tage und schließlich die weißen Filmtabletten über weitere 7 Tage. Vor jeder weiteren Packung ist jeweils ein 7-tägiges einnahmefreies Intervall einzulegen, während dessen es üblicherweise zu einer Entzugsblutung kommt. Diese beginnt normalerweise 2 bis 3 Tage nach der letzten Tabletteneinnahme und kann noch andauern, wenn bereits mit der nächsten Packung begonnen wird.

Beginn der Einnahme von <Name des Arzneimittels>

Frauen, die im letzten Monat keine hormonalen Kontrazeptiva eingenommen haben

Mit der Tabletteneinnahme ist am 1. Tag des normalen Menstruationszyklus (also am 1. Tag der Regelblutung) zu beginnen. Ein Beginn ist auch vom 2. bis 5. Tag an möglich, wobei während der ersten 7 Tage der Tabletteneinnahme im 1. Zyklus die zusätzliche Anwendung eines mechanischen Verhütungsmittels empfohlen wird.

Umstellung von einem anderen kombinierten oralen Kontrazeptivum (KOK)

Mit der Einnahme von <Name des Arzneimittels> ist vorzugsweise am folgenden Tag nach der letzten Einnahme des bisher eingenommenen kombinierten oralen Kontrazeptivums, spätestens jedoch am Tag nach dem üblichen einnahmefreien Intervall bzw. der Placebophase des vorhergehenden kombinierten oralen Kontrazeptivums zu beginnen.

Umstellung von einem Gestagenmonopräparat (Minipille, Injektion, Implantat)

Die Umstellung von der Minipille kann an jedem beliebigen Tag erfolgen, von einem Implantat am Tag der Entfernung und von einem Injektionspräparat zum Zeitpunkt, an dem die nächste Injektion fällig wäre. In all diesen Fällen ist während der ersten 7 Tage der Tabletteneinnahme zusätzlich ein mechanisches Verhütungsmittel anzuwenden.

Nach einem Abort im 1. Trimenon

Mit der Einnahme von <Name des Arzneimittels> kann sofort begonnen werden. Zusätzliche Verhütungsmaßnahmen sind in diesem Fall nicht erforderlich.

Nach einer Geburt oder einem Abort im 2. Trimenon

Hinweise für stillende Frauen siehe 4.6

Mit der Einnahme von <Name des Arzneimittels> sollte zwischen dem 21. und 28. Tag nach einer Geburt oder einem Abort im 2. Trimenon begonnen werden. Bei einem späteren Beginn ist an den ersten 7 Tagen der Tabletteneinnahme zusätzlich ein mechanisches Verhütungsmittel anzuwenden. Hat in der Zwischenzeit bereits Geschlechtsverkehr stattgefunden, ist vor dem Beginn der Einnahme eine Schwangerschaft auszuschließen oder die erste Monatsblutung abzuwarten.

Vorgehen bei vergessener Tabletteneinnahme

Wird **innerhalb von 12 Stunden** nach dem üblichen Einnahmezeitpunkt bemerkt, dass die Einnahme einer Tablette vergessen wurde, soll die Tablette sofort eingenommen werden. Alle darauf folgenden Tabletten sind dann wieder zur gewohnten Tageszeit einzunehmen. Der kontrazeptive Schutz ist dann nicht eingeschränkt.

Wurde die Tabletteneinnahme **länger als 12 Stunden** über den üblichen Einnahmezeitpunkt hinaus vergessen, ist möglicherweise kein vollständiger Konzeptionsschutz mehr gegeben.

Für das Vorgehen bei vergessener Tabletteneinnahme gelten die folgenden zwei Grundregeln:

1. Die Einnahme darf nicht länger als 7 Tage unterbrochen werden.
2. Eine regelmäßige Einnahme über mindestens 7 Tage ist erforderlich, um wirkungsvoll die Hypothalamus-Hypophysen-Ovar-Achse zu unterdrücken.

Daraus ergibt sich in Abhängigkeit von der Einnahmewoche folgendes Vorgehen:

- **1. Einnahmewoche (gelbe Filtabletten)**

Die vergessene Tablette soll sofort eingenommen werden, sobald die vergessene Einnahme bemerkt wird - auch dann, wenn dadurch gleichzeitig 2 Tabletten einzunehmen sind. Die darauf folgenden Tabletten sollen zur gewohnten Zeit eingenommen werden. Während der nächsten 7 Tage ist zusätzlich ein mechanisches Verhütungsmittel, wie z. B. ein Kondom, anzuwenden. Hat in den vorausgegangenen 7 Tagen bereits Geschlechtsverkehr stattgefunden, muss die Möglichkeit einer Schwangerschaft berücksichtigt werden. Je mehr Tabletten vergessen wurden und je näher dies am regelmäßigen einnahmefreien Intervall lag, desto größer ist das Risiko einer Schwangerschaft.

- **2. Einnahmewoche (rote Filtabletten)**

Die vergessene Tablette soll sofort eingenommen werden, sobald die vergessene Einnahme bemerkt wird - auch dann, wenn dadurch gleichzeitig 2 Tabletten einzunehmen sind. Die darauf folgenden Tabletten sollen zur gewohnten Zeit eingenommen werden. Vorausgesetzt, dass an den 7 vorangegangenen Tagen eine regelmäßige Einnahme erfolgte, ist keine zusätzliche Anwendung eines mechanischen Verhütungsmittels erforderlich. War dies nicht der Fall oder wurden mehr als 1 Tablette vergessen, ist während der nächsten 7 Tage zusätzlich ein mechanisches Verhütungsmittel anzuwenden.

- **3. Einnahmewoche (weiße Filtabletten)**

Es besteht in Anbetracht des bevorstehenden einnahmefreien Intervalls ein erhöhtes Schwangerschaftsrisiko, das aber bei entsprechender Anpassung des Einnahmemodus verringert werden kann. Wird eine der beiden folgenden Einnahmemöglichkeiten angewendet, sind keine zusätzlichen kontrazeptiven Maßnahmen erforderlich, sofern die Einnahme an den 7 Tagen vor der ersten ausgelassenen Tablette regelmäßig erfolgte. Andernfalls muss die Patientin angewiesen werden, die erste

der beiden Einnahmemöglichkeiten zu befolgen und während der nächsten 7 Tage zusätzlich ein mechanisches Verhütungsmittel anzuwenden.

1. Die vergessene Tablette soll sofort eingenommen werden, sobald die vergessene Einnahme bemerkt wird - auch dann, wenn dadurch gleichzeitig 2 Tabletten einzunehmen sind. Die weiteren Tabletten sollen zur gewohnten Zeit eingenommen werden. Mit der Einnahme der Tabletten aus der nächsten Packung ist unmittelbar nach Ende der aktuellen Packung, d. h. ohne Einhaltung des einnahmefreien Intervalls, fortzufahren. Es wird dabei wahrscheinlich nicht zur üblichen Entzugsblutung bis zum Aufbrauchen dieser zweiten Packung kommen. Es können aber gehäuft Durchbruchblutungen bzw. Schmierblutungen während der Tabletteneinnahme auftreten.
2. Alternativ kann die weitere Einnahme von Tabletten aus der aktuellen Packung abgebrochen werden. Nach einem einnahmefreien Intervall von bis zu 7 Tagen, einschließlich jener Tage, an denen die Einnahme vergessen wurde, wird die Einnahme mit Tabletten aus der nächsten Packung fortgesetzt.

Sollte es nach vergessener Einnahme im nächsten regulären einnahmefreien Intervall zu keiner Entzugsblutung kommen, muss die Möglichkeit einer Schwangerschaft in Betracht gezogen werden.

Verhalten bei Erbrechen

Bei Erbrechen innerhalb von 3 bis 4 Stunden nach der Tabletteneinnahme ist die Resorption möglicherweise unvollständig. In diesem Fall ist gemäß den Anleitungen unter "Vorgehen bei vergessener Tabletteneinnahme" (siehe oben) zu verfahren. Wenn das gewohnte Einnahmeschema beibehalten werden soll, muss die zusätzlich einzunehmende Tablette aus einer anderen Packung eingenommen werden.

Verschiebung der Menstruation

Die Verschiebung der Menstruation ist keine Indikation für *<Name des Arzneimittels>*. Um die Menstruation in Ausnahmefällen zu verschieben, ist die Einnahme mit den weißen Filmtabletten aus der nächsten Packung ohne einnahmefreies Intervall fortzusetzen. Dabei kann die Menstruation längstens 7 Tage, d. h. bis zum Ende der zweiten Packung, hinausgezögert werden. Während dieser Zeit kann es zu Schmier- und Durchbruchblutungen kommen. Die regelmäßige Einnahme von *<Name des Arzneimittels>* wird dann nach dem üblichen 7-tägigen einnahmefreien Intervall fortgesetzt.

Der Beginn der Menstruation im nächsten Zyklus kann auf einen anderen Wochentag vorgezogen werden, indem das einnahmefreie Intervall beliebig verkürzt wird. Je kürzer das einnahmefreie Intervall ist, desto unwahrscheinlicher kommt es zu einer Entzugsblutung bzw. desto häufiger können während der Einnahme der nächsten Packung Schmier- bzw. Durchbruchblutungen auftreten (ähnlich wie beim Hinausschieben der Menstruation).

4.3 Gegenanzeigen

Kombinierte orale Kontrazeptiva (KOK) dürfen unter folgenden Umständen nicht eingenommen bzw. müssen unverzüglich abgesetzt werden, wenn während der Einnahme eine der folgenden Situationen eintritt:

- Bestehende oder vorausgegangene venöse Thrombosen (z. B. tiefe Beinvenenthrombose, Lungenembolie)
- Bestehende oder vorausgegangene arterielle Thrombosen (z. B. Myokardinfarkt, cerebrovasculäre Ereignisse) oder deren Prodrome (transitorische ischämische Attacken, Angina pectoris)
- Bekannte Prädisposition für venöse oder arterielle Thrombosen, wie z. B. Resistenz gegen Aktiviertes Protein C, Antithrombin-III-, Protein C- und Protein S-Mangelerscheinungen sowie Hyperhomocysteinaemie und Antikörper gegen Phospholipide
- Diabetes mellitus mit Gefäßveränderungen
- Das Vorliegen eines schweren Risikofaktors oder mehrerer Risikofaktoren für eine venöse oder arterielle Thrombose (siehe "Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung")
- Bestehende oder vorausgegangene schwere Lebererkrankung, solange abnorme Leberfunktionsparameter bestehen

- Bestehende oder vorausgegangene benigne oder maligne Lebertumoren
- Bestehende oder vermutete maligne Erkrankungen des Genitales oder der Mammæ, wenn diese sexualhormonabhängig sind
- Endometriumhyperplasie
- Nicht abgeklärte vaginale Blutungen
- Bestehende oder vermutete Schwangerschaft
- Überempfindlichkeit gegen einen der arzneilich wirksamen Bestandteile oder der sonstigen Bestandteile von <Name des Arzneimittels>

4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Warnhinweise

Wenn eine der folgenden Erkrankungen/Risikofaktoren vorliegt, muss gemeinsam mit der potenziellen Anwenderin vor Verordnung eines kombinierten oralen Kontrazeptivums eine sorgfältige, individuelle Nutzen-Risiko-Bewertung erfolgen. Tritt während der Anwendung eine der genannten Erkrankungen bzw. einer der Risikofaktoren erstmals auf oder verstärken bzw. verschlechtern sich bestehende Erkrankungen/Risikofaktoren, sollte sich die Anwenderin an ihre Ärztin/ihren Arzt wenden. Sie/Er wird entscheiden, ob die Einnahme des Präparates unterbrochen werden sollte.

1. Venöses und arterielles Thromboembolierisiko

- Jede Behandlung mit kombinierten oralen Kontrazeptiva beinhaltet das erhöhte Risiko des Auftretens einer venösen Thromboembolie (VTE) verglichen mit der Nicht-Anwendung. Die geschätzte VTE Inzidenz liegt bei 5 - 10 pro 100 000 Frauenjahren bei Nicht-Anwenderinnen. Das zusätzliche Risiko einer VTE ist bei Erstanwendung von kombinierten oralen Kontrazeptiva im ersten Behandlungsjahr am größten. Das Risiko einer VTE unter Einnahme von kombinierten oralen Kontrazeptiva ist jedoch geringer als bei einer Schwangerschaft (60 Fälle pro 100 000 Schwangerschaften). Eine VTE mit tödlichem Ausgang wurde in 1 - 2 % der Fälle berichtet.
- In mehreren epidemiologischen Studien wurde berichtet, dass Frauen, welche mit KOK bestehend aus Ethinylestradiol (meist in einer Dosis von 30 Mikrogramm) und einem Gestagen wie z. B. Desogestrel behandelt wurden, ein erhöhtes VTE-Risiko im Vergleich zu Frauen aufweisen, die KOK mit weniger als 50 Mikrogramm Ethinylestradiol und dem Gestagen Levonorgestrel anwenden.
- Bei Handelspräparaten, welche 30 Mikrogramm Ethinylestradiol in Kombination mit Desogestrel oder Gestoden enthalten, wurde das relative VTE-Risiko im Vergleich zu Handelspräparaten, welche weniger als 50 Mikrogramm Ethinylestradiol in Kombination mit Levonorgestrel enthalten, auf 1,5 – 2,0 geschätzt. Die Inzidenz des Auftretens einer VTE für Levonorgestrel haltige Kombinationen von oralen Kontrazeptiva mit weniger als 50 Mikrogramm Ethinylestradiol liegt bei ca. 20 pro 100 000 Frauen-Anwendungsjahren. Für <Name des Arzneimittels> beträgt die Inzidenz ca. 30 - 40 pro 100 000 Frauen-Anwendungsjahre, was 10 - 20 zusätzlichen Fällen pro 100 000 Frauen-Anwendungsjahre entspricht. Die Auswirkung des relativ erhöhten Risikos auf die Anzahl zusätzlicher Fälle ist im ersten Jahr einer erstmaligen KOK-Anwendung am größten – dann, wenn das VTE-Risiko bei allen diesen Arzneimitteln am höchsten ist.
- Folgende Faktoren erhöhen das Risiko für venöse Thromboembolien:
- Zunehmendes Alter
- Familiäre Vorbelastung (d. h. eine venöse oder arterielle thromboembolische Erkrankung bei einem Geschwister- oder Elternteil in relativ jungen Jahren). Bei Verdacht auf eine erbliche Prädisposition muss vor einer eventuellen Verordnung eines hormonalen Kontrazeptivums der Ratschlag eines Spezialisten eingeholt werden.
- Adipositas (Body Mass Index $\geq 30 \text{ kg/m}^2$)
- Längerfristige Immobilisierung, größere chirurgische Eingriffe, jeder chirurgische Eingriff an den Beinen sowie schwere Verletzungen. In diesen Fällen sollten kombinierte orale Kontrazeptiva abgesetzt (bei geplanten chirurgischen Eingriffen mindestens 4 Wochen vorher)

- und die Einnahme frühestens 2 Wochen nach vollständiger Remobilisierung wieder aufgenommen werden.
- Sowie möglicherweise oberflächliche Thrombophlebitis und Varikosis. Es herrscht kein Konsens über die mögliche Rolle dieser Krankheitsbilder in der Ätiologie der tiefen Venenthrombose .
 - Die Anwendung von Kombinationen oraler Kontrazeptiva im allgemeinen ist mit einem erhöhtem Risiko für den akuten Myocardinfarkt (aMI) bzw. verbunden, dieses Risiko wird stark durch andere Risikofaktoren mitbeeinflusst (z. B. Rauchen, erhöhter Blutdruck und Alter; siehe unten). Diese Ereignisse treten selten auf. Es wurde nicht untersucht, wie *<Name des Arzneimittels>* das Risiko von Myokardinfarkten modifiziert.
 - Folgende Faktoren erhöhen das Risiko für arterielle Thromboembolien:
 - Zunehmendes Alter
 - Rauchen (mit steigendem Nikotinkonsum und zunehmendem Alter steigt das Risiko weiter an, insbesondere bei Frauen jenseits des 35. Lebensjahres)
 - Dyslipoproteinämie
 - Adipositas (Body Mass Index $\geq 30 \text{ kg/m}^2$)
 - Hypertonie
 - Herzklappenerkrankung
 - Vorhofflimmern
 - Familiäre Vorbelastung (z. B. arterielle Thrombosen bei Geschwistern oder Eltern in verhältnismässig jungen Jahren). Bei Verdacht auf eine erbliche Prädisposition muss vor einer eventuellen Verordnung eines hormonalen Kontrazeptivums der Ratschlag eines Spezialisten eingeholt werden.
 - Äußerst selten wurde unter kombinierten oralen Kontrazeptiva auch über Thrombosen in anderen Blutgefäßen, z. B. in Leber-, Mesenterial-, Nieren- oder Netzhautvenen bzw. -arterien, berichtet. Ob deren Auftreten in einem Zusammenhang mit der Einnahme von kombinierten oralen Kontrazeptiva steht, konnte bislang nicht eindeutig geklärt werden.
 - Zu den möglichen Symptomen einer venösen und/oder arteriellen Thrombose gehören u. a.: Unilaterale Beinschmerzen und/oder -schwellungen; plötzlich auftretende heftige Schmerzen im Brustkorb mit oder ohne Ausstrahlen in den linken Arm; unvermittelt auftretende Atemnot; plötzlich auftretender Husten; ungewöhnliche, starke und persistierende Kopfschmerzen; plötzlicher partieller oder vollständiger Verlust des Sehvermögens; Diplopie; undeutliche Sprache oder Aphasie; Vertigo; Kollaps mit oder ohne fokalem Anfall; plötzlich in einer Körperhälfte bzw. in einem Körperteil auftretendes Schwächegefühl oder starke Gefühllosigkeit; motorische Störungen; akutes Abdomen.
 - Andere Erkrankungen, die mit kardiovaskulären Störungen assoziiert werden, sind u. a. Diabetes mellitus, systemischer Lupus erythematodes, hämolytisch-urämisches Syndrom, chronisch-entzündliche Darmerkrankungen (M. Crohn, Colitis ulcerosa) und Sichelzellenanämie.
 - Das im Wochenbett erhöhte thromboembolische Risiko muss berücksichtigt werden (siehe 4.6 "Schwangerschaft und Stillzeit").
 - Eine zunehmende Häufigkeit bzw. Schwere von Migräne, was möglicherweise ein Prodrom zerebrovaskulärer Störungen sein könnte, kann Grund für das sofortige Absetzen eines kombinierten oralen Kontrazeptivums sein.
 - Biochemische Faktoren, die eventuell auf eine angeborene oder erworbene Neigung zu venösen oder arteriellen Thrombosen hindeuten, sind u. a. aktivierte Protein-C-(APC)-Resistenz, Hyperhomocysteinämie, Mangel an Antithrombin-III, Protein C- oder Protein S-Mangel sowie positive Phospholipid-Antikörper (Anti-Cardiolipin-Antikörper, LE-Antikörper).
 - Bei der Nutzen-Risiko-Bewertung muss berücksichtigt werden, dass die adäquate Behandlung einer Erkrankung das damit verbundene Thromboserisiko vermindert, und dass eine Schwangerschaft ein höheres Thromboserisiko birgt als die Einnahme kombinierter oraler Kontrazeptiva.

2. *Tumorerkrankungen*

- Unter Langzeiteinnahme von kombinierten oralen Kontrazeptiva wurde in einigen epidemiologischen Untersuchungen über ein erhöhtes Zervixkarzinom-Risiko berichtet. Inwieweit dieses allerdings durch das Sexualverhalten oder andere Faktoren, wie etwa Humanpapillomaviren (HPV), mit beeinflusst ist, wird weiterhin kontrovers beurteilt.
- 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. Nach Absetzen kombinierter oraler Kontrazeptiva sinkt das erhöhte Risiko kontinuierlich und verschwindet innerhalb von 10 Jahren. 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 an Mammakarzinomen im Verhältnis zum Mammakarzinom-Gesamtrisiko gering. Diese Studien liefern keine Hinweise auf eine Kausalität. Die beobachtete Risikoerhöhung kann sowohl auf eine bei Anwenderinnen von kombinierten oralen Kontrazeptiva frühzeitigere Erkennung als auch auf biologische Wirkungen von kombinierten oralen Kontrazeptiva oder auf beide Faktoren gemeinsam zurückzuführen sein. 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.
- 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 unter der Einnahme kombinierter oraler Kontrazeptiva zu starken Schmerzen im Oberbauch, zu einer Lebervergrößerung oder zu Hinweisen auf intraabdominale Blutungen, muss differentialdiagnostisch ein Lebertumor in Erwägung gezogen werden.

3. *Sonstige Erkrankungen*

- Bei Frauen mit bestehender oder familiärer Hypertriglyzeridämie ist unter der Einnahme von kombinierten oralen Kontrazeptiva möglicherweise mit einem erhöhten Pankreatitis-Risiko zu rechnen.
- Obwohl unter der Anwendung von kombinierten oralen Kontrazeptiva relativ häufig über geringfügigen Blutdruckanstieg berichtet wird, sind klinisch relevant erhöhte Blutdruckwerte selten. Es gibt keinen gesicherten Zusammenhang zwischen der Einnahme von kombinierten oralen Kontrazeptiva und Hypertonie. Kommt es jedoch unter Einnahme von kombinierten oralen Kontrazeptiva zu einer deutlichen Blutdruckerhöhung, sollten diese abgesetzt und eine antihypertensive Behandlung eingeleitet werden. Die neuerliche Einnahme von kombinierten oralen Kontrazeptiva 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 kombinierten oralen Kontrazeptiva berichtet, doch lassen die verfügbaren Daten keine klaren kausalen Schlüsse zu: Cholestatischer Ikterus und/oder Pruritus; Cholelithiasis; Porphyrie; systemischer Lupus erythematoses; hämolytisch-urämisches Syndrom; Chorea minor; Herpes gestationis; Otoklerose-bedingter Hörverlust.
- Akute und chronische Leberfunktionsstörungen können ein Absetzen von kombinierten oralen Kontrazeptiva erforderlich machen, bis sich die Leberfunktionsparameter wieder normalisiert haben. Beim Wiederauftreten eines cholestatischen Ikterus, der erstmalig während einer Schwangerschaft oder während einer früheren Einnahme von Sexualsteroidhormonen aufgetreten ist, müssen kombinierte orale Kontrazeptiva abgesetzt werden.
- Obwohl es unter der Einnahme von kombinierten oralen Kontrazeptiva zu einer Beeinflussung der peripheren Insulinresistenz und der Glukosetoleranz kommen kann, scheint eine Änderung des Therapieschemas bei Diabetikerinnen nicht erforderlich. Dennoch sollten Frauen mit Diabetes, die kombinierte orale Kontrazeptiva einnehmen, sorgfältig überwacht werden.
- M. Crohn und Colitis ulcerosa sind im Zusammenhang mit der Einnahme von kombinierten oralen Kontrazeptiva gebracht worden.

- Insbesondere bei Frauen mit anamnestisch bekanntem Chloasma gravidarum kann es gelegentlich zu einem Chloasma kommen. Bei Chloasma-Neigung sind daher unter der Anwendung von kombinierten oralen Kontrazeptiva Sonnenlicht und UV-Strahlung zu meiden.

Alle oben aufgeführten Informationen müssen bei der Verschreibung von kombinierten oralen Kontrazeptiva beachtet werden. Ebenso müssen obige Informationen bei der Abwägung und Auswahl einer geeigneten kontrazeptiven Methode Berücksichtigung finden.

Ärztliche Untersuchung/Beratung

Vor der ersten bzw. neuerlichen Einnahme von *<Name des Arzneimittels>* muss eine ausführliche Anamnese (einschließlich Familienanamnese) erhoben und eine bestehende Schwangerschaft ausgeschlossen werden. Blutdruckmessung sowie eine gründliche Untersuchung unter besonderer Berücksichtigung der Gegenanzeigen (4.3) und Warnhinweise (4.4) muss erfolgen. Die Benutzerin muss belehrt werden dass sie die Packungsbeilage sorgfältig zu lesen und den Hinweisen zu folgen hat. Der Umfang und die Häufigkeit weiterer, regelmäßiger Kontrollen muss sich an den jeweilig gültigen Standard der medizinischen Praxis orientieren und für jede Frau individuell angepasst werden.

Es muss darüber aufgeklärt werden, dass kombinierte orale Kontrazeptiva keinen Schutz vor HIV-Infektionen (AIDS) und anderen sexuell übertragbaren Krankheiten bieten.

Verminderte Wirksamkeit

Die Wirksamkeit von kombinierten oralen Kontrazeptiva kann beeinträchtigt sein bei vergessener Tabletteneinnahme (siehe 4.2), Erbrechen (siehe 4.2) oder gleichzeitiger Anwendung weiterer Arzneimittel (siehe 4.5).

Pflanzliche Arzneimittel, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten, sollten nicht gleichzeitig mit *<Name des Arzneimittels>* angewendet werden, da das Risiko besteht, dass die Plasmakonzentrationen erniedrigt werden und die Wirksamkeit von *<Name des Arzneimittels>* eingeschränkt wird (siehe 4.5 Wechselwirkungen).

Beeinträchtigung der Zykluskontrolle

Bei allen kombinierten oralen Kontrazeptiva kann es, insbesondere in den ersten Monaten der Einnahme, zu unregelmäßigen Blutungen (Schmier- bzw. Durchbruchblutungen) kommen. Daher ist eine diagnostische Abklärung unregelmäßiger Blutungen erst nach einer Anpassungsphase von ca. 3 Zyklen sinnvoll.

Persistieren die Blutungsunregelmäßigkeiten oder treten sie nach zuvor regelmäßigen Zyklen auf, müssen auch nichthormonal bedingte Ursachen in Betracht gezogen werden. Demnach sind entsprechende diagnostische Maßnahmen zum Ausschluss einer Schwangerschaft oder einer malignen Erkrankung, ggf. auch eine Kürettage, angezeigt.

Die Entzugsblutung kann während des einnahmefreien Intervalls ausbleiben. Falls das kombinierte orale Kontrazeptivum entsprechend den unter 4.2 gegebenen Anweisungen eingenommen wurde, ist eine Schwangerschaft unwahrscheinlich. Wurden kombinierte orale Kontrazeptiva allerdings vor der ersten ausgebliebenen Entzugsblutung nicht vorschriftsmäßig eingenommen oder sind zwei Entzugsblutungen ausgeblieben, muss vor der weiteren Einnahme von kombinierten oralen Kontrazeptiva eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkungen

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln, die die Clearance von Sexualhormonen beschleunigen, können zu Durchbruchblutungen und zu kontrazeptivem Versagen führen. Belegt ist dies für Hydantoine, Barbiturate, Primidon, Carbamazepin und Rifampicin; bei Oxcarbazepin, Topiramat,

Felbamat, Ritonavir und Griseofulvin wird dies vermutet. Der Mechanismus der Wechselwirkungen ist wahrscheinlich auf die durch diese Substanzen bewirkte Enzyminduktion in der Leber zurückzuführen. Die Enzyminduktion erreicht zwar im Allgemeinen erst nach 2 bis 3 Wochen ihr Maximum, hält aber mindestens 4 Wochen über das Absetzen der medikamentösen Behandlung hinaus an.

Über ein Versagen von oralen Kontrazeptiva wurde auch unter verschiedenen Antibiotika, wie z. B. unter Aminopenicillinen und Tetracyclinen, berichtet. Der Mechanismus dieser Wechselwirkung ist noch nicht geklärt.

Während und bis 7 Tage nach einer kurzzeitigen Begleitbehandlung mit einem der obigen Arzneimittel bzw. Wirkstoffe wird zusätzlich zum kombinierten oralen Kontrazeptivum die Anwendung eines mechanischen Verhütungsmittels empfohlen. Unter einer Begleitbehandlung mit Rifampicin gilt dies ebenfalls und darüber hinaus für weitere 28 Tage nach dem Absetzen. Wird die gleichzeitige medikamentöse Behandlung über das Ende der aktuellen Packung des kombinierten oralen Kontrazeptivums fortgesetzt, dann ist mit der nächsten Packung des kombinierten oralen Kontrazeptivums ohne Unterbrechung, also ohne Einhalten des üblichen einnahmefreien Intervalls, zu beginnen.

Bei Langzeitbehandlung mit Arzneimitteln, die eine Enzyminduktion in der Leber auslösen, wird von Fachkreisen eine Dosissteigerung der kontrazeptiv wirkenden Hormone empfohlen. Wird die Einnahme einer hohen Hormondosis entweder nicht gewünscht oder erscheint diese unbefriedigend oder unzuverlässig, z. B. bei unregelmäßigen Blutungen, sollte eine andere Verhütungsmethode empfohlen werden.

Pflanzliche Arzneimittel, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten, dürfen nicht gleichzeitig mit oralen Kontrazeptiva angewendet werden, da dies möglicherweise zum Verlust der kontrazeptiven Wirkung führen kann. Über Durchbruchblutungen und ungewollte Schwangerschaften wurde berichtet. Die Ursache liegt in der Induktion von Arzneimittel verstoffwechselnden Enzymen durch Johanniskraut. Der induzierende Effekt kann für mindestens 2 Wochen über die Beendigung der Anwendung von Johanniskraut hinaus anhalten.

Labortests

Unter Anwendung kombinierter oraler Kontrazeptiva können die Ergebnisse bestimmter Labortests beeinflusst werden, u. a. biochemische Parameter der Leber-, Schilddrüsen-, Nebennieren- und Nierenfunktion, ferner Plasmaspiegel von (Carrier)-Proteinen, wie Transcortin (CBG) und Lipid- bzw. Lipoproteinfraktionen, Parameter des Kohlenhydratstoffwechsels sowie der Blutgerinnung und Fibrinolyse. Diese Änderungen bewegen sich im Allgemeinen innerhalb des entsprechenden Normalbereichs.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Die Anwendung kombinierter oraler Kontrazeptiva während der Schwangerschaft ist nicht indiziert. In den meisten 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.

Die Laktation kann durch kombinierte orale Kontrazeptiva beeinflusst werden, da sie die Menge der Muttermilch reduzieren und deren Zusammensetzung verändern können. Bis die stillende Mutter ihr Kind vollkommen abgestillt hat, ist eine Einnahme kombinierter oraler Kontrazeptiva daher generell nicht zu empfehlen. Zwar können geringe Mengen der kontrazeptiv wirksamen Steroide und/oder deren Metaboliten in die Milch gelangen, Hinweise auf nachteilige Auswirkungen auf die Gesundheit des Kindes liegen jedoch nicht vor.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen wurden nicht beobachtet.

4.8 Nebenwirkungen

Schwerwiegende Nebenwirkungen

Es besteht ein erhöhtes venöses thromboembolisches Risiko für alle Frauen, welche kombinierte orale Kontrazeptiva anwenden. Zur Information über Unterschiede in den Risiken der verschiedenen Kombinationen oraler Kontrazeptiva sowie anderer schwerwiegender Nebenwirkungen siehe 4.4.

Sonstige mögliche Nebenwirkungen

Unter Einnahme von kombinierten oralen Kontrazeptiva können folgende Nebenwirkungen auftreten:

Brust: Spannungsgefühl bzw. Schmerzen in der Brust,	
Brustdrüsensekretion;	Zentrales Nervensystem: Kopfschmerzen, Migräne, Veränderungen der Libido, depressive Verstimmungen;
Augen:	Beschwerden beim Tragen von Kontaktlinsen;
Gastrointestinaltrakt:	Übelkeit, Erbrechen;
Urogenitaltrakt:	Veränderungen des Vaginalsekrets;
Haut:	Verschiedene Hautreaktionen (z. B. Erythema nodosum, Erythema multiforme, Photosensibilität, Hautausschlag);
Andere:	Flüssigkeitsretention, Gewichtsveränderungen, Überempfindlichkeitsreaktionen.

4.9 Überdosierung

Es liegen keine Meldungen über schwerwiegende Folgen bei Überdosierung 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

ATC-Code G03AB05

Die empfängnisverhütende Wirkung von kombinierten oralen Kontrazeptiva beruht auf verschiedenen Faktoren, als deren wichtigste die Ovulationshemmung und die Veränderung des Zervikalsekrets anzusehen sind. Neben der kontrazeptiven Wirkung haben kombinierte orale Kontrazeptiva verschiedene günstige Eigenschaften, die unter Berücksichtigung der negativen Wirkungen (siehe Warnhinweise, Nebenwirkungen) die Wahl der Verhütungsmethode beeinflussen können. Die Zyklen werden regelmäßiger, die Menstruation oft weniger schmerzvoll und die Blutungen sind schwächer. Letzteres verringert die Häufigkeit von Eisenmangel. Zusätzlich zeigte sich, zumindest unter höher dosierten kombinierten oralen Kontrazeptiva (50 µg Ethinylestradiol), ein verringertes Risiko von fibrozystischen Mastopathien, Ovarialzysten, Infektionen innerer Genitalorgane (Pelvic inflammatory disease), ektopischen Schwangerschaften und Endometrium- bzw. Ovarialkarzinomen. Inwieweit dies auch für niedriger dosierte kombinierte orale Kontrazeptiva zutrifft, bleibt nachzuweisen.

In klinischen Studien wurde gezeigt, dass <Name des Arzneimittels> die androgenen Parameter 3- α Androstendiolglucuronid, Androstendion, DHEA-S und freies Testosteron signifikant erniedrigt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Desogestrel

Resorption

Desogestrel wird nach oraler Anwendung rasch und vollständig resorbiert und in Etonogestrel umgewandelt. Maximale Blutspiegel mit ca. 1,5 ng/ml (1. Woche) bis 5 ng/ml (3. Woche) werden ca. 1,5 Stunden nach Verabreichung einer Einzeldosis erreicht. Die Bioverfügbarkeit beträgt 62 bis 81 %.

Verteilung

Etonogestrel wird sowohl an Albumin als auch an sexualhormonbindendes Globulin (SHBG) gebunden. Nur 2 bis 4 % der Gesamtkonzentration im Serum sind freies Steroid, 40 bis 70 % sind spezifisch an SHBG gebunden. Die Ethinylestradiol-bedingte Zunahme der SHBG-Konzentration beeinflusst die relative Bindung an Serumproteine, was zu einem Anstieg der SHBG-Bindung und zu einer Abnahme der Albumin-Bindung führt. Das (scheinbare) Verteilungsvolumen von Desogestrel beträgt 1,5 l/kg.

Metabolismus

Etonogestrel wird komplett über die bekannten Wege des Steroidabbaus metabolisiert. Die metabolische Clearance aus dem Serum beträgt 2 ml/min/kg. Es gibt keine metabolischen Interaktionen auf Grund der gleichzeitigen Anwendung von Ethinylestradiol.

Elimination

Die Etonogestrel-Serumspiegel nehmen zweiphasig mit einer Halbwertszeit von 30 Stunden in der terminalen Dispositionsphase ab. Desogestrel und seine Metaboliten werden mit dem Harn und der Galle in einem Verhältnis von ca. 6 : 4 ausgeschieden.

Steady-state-Bedingungen

Die Pharmakokinetik von Etonogestrel wird durch die SHBG-Spiegel beeinflusst, die durch Ethinylestradiol um das Dreifache erhöht werden. Bei täglicher Einnahme nehmen die Serumspiegel um etwa das Zwei- bis Dreifache zu, wobei der Steady state in der zweiten Hälfte des Anwendungszyklus erreicht wird.

Ethinylestradiol

Resorption

Ethinylestradiol wird nach oraler Verabreichung rasch und vollständig resorbiert. Maximale Blutspiegel mit ca. 80 pg/ml werden nach 1 bis 2 Stunden erreicht. Die absolute Bioverfügbarkeit beträgt infolge präsystemischer Konjugatbildung und des First-pass-Effekts ca. 60 %.

Verteilung

Ethinylestradiol ist zu einem Großteil, aber unspezifisch an Serumalbumin gebunden (ca. 98,5 %) und verursacht eine Zunahme der Serumkonzentration von SHBG. Das (scheinbare) Verteilungsvolumen beträgt ca. 5 l/kg.

Metabolismus

Ethinylestradiol wird präsystemisch sowohl in der Schleimhaut des Dünndarms als auch in der Leber konjugiert. Es wird primär durch aromatische Hydroxilierung verstoffwechselt und in eine Vielzahl von hydroxilierten und methylierten Metaboliten umgewandelt, die sowohl in freier Form als auch als Glucuronide und Sulfate vorliegen. Die metabolische Clearance beträgt ca. 5 ml/min/kg.

Elimination

Der Ethinylestradiol-Serumspiegel nimmt zweiphasig mit einer Halbwertszeit von ca. 24 Stunden in der terminalen Dispositionsphase ab. Ethinylestradiol wird nicht in unveränderter Form ausgeschieden. Die Metaboliten werden mit dem Harn und der Galle im Verhältnis von 4 : 6 mit einer Halbwertszeit von ca. 1 Tag eliminiert.

Steady-state-Bedingungen

Der Steady state wird nach 3 bis 4 Tagen erreicht, wobei die Serumkonzentration um 30 bis 40 % höher als nach Verabreichung einer Einzeldosis ist.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Daten zeigen kein spezielles Risiko für den Menschen, wenn kombinierte orale Kontrazeptiva wie empfohlen angewendet werden. Diese Aussage stützt sich auf konventionelle Studien zur chronischen Toxizität, zur Genotoxizität, zum kanzerogenen Potenzial und zur Reproduktionstoxizität. Jedoch muss berücksichtigt werden, dass Sexualsteroid das Wachstum gewisser hormonabhängiger Gewebe und Tumoren fördern können.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Hilfsstoffe

Tablettenkern

alpha-Tocopherol ; Lactose-Monohydrat; Kartoffelstärke; Povidon; Hochdisperses Siliciumdioxid; Stearinsäure

Filmüberzug

Eisen(III)oxid (E 172)*; Eisenoxidhydrat (E 172)**; Hypromellose; Macrogol 400; Talkum; Titandioxid (E 171),

* nur in 0,100 mg Desogestrel/0,030 mg Ethinylestradiol-Tabletten** nur in 0,050 mg Desogestrel/0,035 mg Ethinylestradiol-Tabletten

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Lagerungshinweise

Nicht über 30 °C lagern.

In der Originalverpackung lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Dies ist eine PVC/Aluminium-Blisterpackung, bestehend aus einer Aluminiumfolie mit Heißsiegellack und einem PVC-Film. Jede Blisterpackung enthält 21 Tabletten und ist in einem Beutel aus beschrifteter Aluminiumfolie verpackt. Die beschrifteten Faltschachteln enthalten jeweils den Beutel sowie die Gebrauchsinformation (1, 3 oder 6 Beutel pro Schachtel).

6.6 Hinweise für die Handhabung und Entsorgung

keine speziellen Hinweise

- 7. PHARMAZEUTISCHER UNTERNEHMER**
- 8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**
- 9. DATUM DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**
- 10. STAND DER INFORMATION**

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

<Name des Arzneimittels>, filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

<Name des Arzneimittels> ist ein Dreistufenpräparat zur oralen Kontrazeption:

- jede gelbe Filmtablette enthält 0,050 mg Desogestrel und 0,035 mg Ethinylestradiol
- jede rote Filmtablette enthält 0,100 mg Desogestrel und 0,030 mg Ethinylestradiol
- jede weiße Filmtablette enthält 0,150 mg Desogestrel und 0,030 mg Ethinylestradiol
- die grünen Filmtabletten enthalten keine arzneilich wirksamen Substanzen (Placebotabletten).

Hilfsstoffe siehe 6.1

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtabletten

Die Tabletten sind rund, bikonvex und 5 mm im Durchmesser. Die Tabletten sind auf einer gekennzeichnet mit dem Code "VR 4" (gelben Tabletten), "VR 2" (roten Tabletten), "TR 5" (weißen Tabletten), "KH über der Zahl 2" (grünen Tabletten) und auf der anderen Seite mit dem Wort Organon und einem Stern.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Kontrazeption

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Anwendung von <Name des Arzneimittels>

Die Filmtabletten sind in der auf der Packung angegebenen Reihenfolge täglich möglichst zur gleichen Tageszeit mit ausreichend Flüssigkeit einzunehmen. Hierbei wird an 28 aufeinander folgenden Tagen täglich eine Filmtablette eingenommen. Begonnen wird mit der Einnahme der gelben Filmtabletten über 7 Tage, dann folgen die roten über 7 Tage, die weißen Filmtabletten über 7 Tage und schließlich über weitere 7 Tage die grünen Placebotabletten. Unmittelbar nach der letzten Placebotablette wird mit einer neuen Packung begonnen. Während der Einnahme der Placebotabletten kommt es üblicherweise zu einer Entzugsblutung. Diese beginnt normalerweise 2 bis 3 Tage nach der Einnahme der letzten wirkstoffhaltigen Filmtablette und kann noch andauern, wenn bereits mit der nächsten Packung begonnen wird.

Beginn der Einnahme von <Name des Arzneimittels>

Frauen, die im letzten Monat keine hormonalen Kontrazeptiva eingenommen haben

Mit der Filmtabletteneinnahme ist am 1. Tag des normalen Menstruationszyklus (also am 1. Tag der Regelblutung) zu beginnen. Ein Beginn ist auch vom 2. bis 5. Tag an möglich, wobei während der ersten 7 Tage der Filmtabletteneinnahme im 1. Zyklus die zusätzliche Anwendung eines mechanischen Verhütungsmittels empfohlen wird.

Umstellung von einem anderen kombinierten oralen Kontrazeptivum (KOK)

Mit der Einnahme von <Name des Arzneimittels> ist vorzugsweise am folgenden Tag nach der letzten Einnahme des bisher eingenommenen kombinierten oralen Kontrazeptivums, spätestens jedoch am

Tag nach dem üblichen einnahmefreien Intervall bzw. der Placebophase des vorhergehenden kombinierten oralen Kontrazeptivums zu beginnen.

Umstellung von einem Gestagenmonopräparat (Minipille, Injektion, Implantat)

Die Umstellung von der Minipille kann an jedem beliebigen Tag erfolgen, von einem Implantat am Tag der Entfernung und von einem Injektionspräparat zum Zeitpunkt, an dem die nächste Injektion fällig wäre. In all diesen Fällen ist während der ersten 7 Tage der Tabletteneinnahme zusätzlich ein mechanisches Verhütungsmittel anzuwenden.

Nach einem Abort im 1. Trimenon

Mit der Einnahme von <Name des Arzneimittels> kann sofort begonnen werden. Zusätzliche Verhütungsmaßnahmen sind in diesem Fall nicht erforderlich.

Nach einer Geburt oder einem Abort im 2. Trimenon

Hinweise für stillende Frauen siehe 4.6

Mit der Einnahme von <Name des Arzneimittels> sollte zwischen dem 21. und 28. Tag nach einer Geburt oder einem Abort im 2. Trimenon begonnen werden. Bei einem späteren Beginn ist an den ersten 7 Tagen der Tabletteneinnahme zusätzlich ein mechanisches Verhütungsmittel anzuwenden. Hat in der Zwischenzeit bereits Geschlechtsverkehr stattgefunden, ist vor dem Beginn der Einnahme eine Schwangerschaft auszuschließen oder die erste Monatsblutung abzuwarten.

Vorgehen bei vergessener Tabletteneinnahme

Wird **innerhalb von 12 Stunden** nach dem üblichen Einnahmezeitpunkt bemerkt, dass die Einnahme einer Filmtablette vergessen wurde, soll die Filmtablette sofort eingenommen werden. Alle darauf folgenden Filmtabletten sind dann wieder zur gewohnten Tageszeit einzunehmen. Der kontrazeptive Schutz ist dann nicht eingeschränkt.

Wurde die Tabletteneinnahme **länger als 12 Stunden** über den üblichen Einnahmezeitpunkt hinaus vergessen, ist möglicherweise kein vollständiger Konzeptionsschutz mehr gegeben.

Für das Vorgehen bei vergessener Tabletteneinnahme gelten die folgenden zwei Grundregeln:

1. Die Einnahme von wirkstoffhaltigen Filmtabletten darf nicht länger als 7 Tage unterbrochen werden.
2. Eine regelmäßige Einnahme von wirkstoffhaltigen Filmtabletten über mindestens 7 Tage ist erforderlich, um wirkungsvoll die Hypothalamus-Hypophysen-Ovar-Achse zu unterdrücken.

Daraus ergibt sich in Abhängigkeit von der Einnahmewoche folgendes Vorgehen:

• **1. Einnahmewoche (gelbe Filmtabletten)**

Die vergessene Filmtablette soll sofort eingenommen werden, sobald die vergessene Einnahme bemerkt wird - auch dann, wenn dadurch gleichzeitig 2 Filmtabletten einzunehmen sind. Die darauf folgenden Filmtabletten sollen zur gewohnten Zeit eingenommen werden. Während der nächsten 7 Tage ist zusätzlich ein mechanisches Verhütungsmittel, wie z. B. ein Kondom, anzuwenden. Hat in den vorausgegangenen 7 Tagen bereits Geschlechtsverkehr stattgefunden, muss die Möglichkeit einer Schwangerschaft berücksichtigt werden. Je mehr Filmtabletten vergessen wurden und je näher dies am regelmäßigen Placebo-Intervall lag, desto größer ist das Risiko einer Schwangerschaft.

• **2. Einnahmewoche (rote Filmtabletten)**

Die vergessene Filmtablette soll sofort eingenommen werden, sobald die vergessene Einnahme bemerkt wird - auch dann, wenn dadurch gleichzeitig 2 Filmtabletten einzunehmen sind. Die darauf folgenden Filmtabletten sollen zur gewohnten Zeit eingenommen werden. Vorausgesetzt, dass an den 7 vorangegangenen Tagen eine regelmäßige Einnahme erfolgte, ist keine zusätzliche Anwendung eines mechanischen Verhütungsmittels erforderlich. War dies nicht der Fall oder wurden mehr als 1 Filmtablette vergessen, ist während der nächsten 7 Tage zusätzlich ein mechanisches Verhütungsmittel anzuwenden.

• **3. Einnahmewoche (weiße Filmtabletten)**

Es besteht in Anbetracht des bevorstehenden Placebo-Intervalls ein erhöhtes Schwangerschaftsrisiko, das aber bei entsprechender Anpassung des Einnahmemodus verringert werden kann. Wird eine der

beiden folgenden Einnahmemöglichkeiten angewendet, sind keine zusätzlichen kontrazeptiven Maßnahmen erforderlich, sofern die Einnahme an den 7 Tagen vor der ersten ausgelassenen Filmtablette regelmäßig erfolgte. Andernfalls muss die Patientin angewiesen werden, die erste der beiden Einnahmemöglichkeiten zu befolgen und während der nächsten 7 Tage zusätzlich ein mechanisches Verhütungsmittel anzuwenden.

1. Die vergessene Filmtablette soll sofort eingenommen werden, sobald die vergessene Einnahme bemerkt wird - auch dann, wenn dadurch gleichzeitig 2 Filmtabletten einzunehmen sind. Die weiteren Filmtabletten sollen zur gewohnten Zeit eingenommen werden. Nach der letzten wirkstoffhaltigen Filmtablette muss ohne Einnahme der Placebotabletten unmittelbar mit der nächsten Packung begonnen werden. Es wird dabei wahrscheinlich nicht zur üblichen Entzugsblutung bis zum Aufbrauchen dieser zweiten Packung kommen. Es können aber gehäuft Durchbruchblutungen bzw. Schmierblutungen während der Tabletteneinnahme auftreten.
2. Alternativ kann die weitere Einnahme von weißen Filmtabletten abgebrochen und mit der Einnahme der grünen Placebotabletten aus der aktuellen Packung begonnen werden. Nach einem Placebo-Intervall von bis zu 7 Tagen, einschließlich jener Tage, an denen die Einnahme vergessen wurde, wird die Einnahme von Filmtabletten aus der nächsten Packung fortgesetzt.

- **4. Einnahmewoche (grüne Filmtabletten)**

Der Konzeptionsschutz ist nicht beeinträchtigt, die Tabletteneinnahme soll zur gewohnten Zeit fortgesetzt werden.

Sollte es nach vergessener Einnahme im nächsten regulären Placebo-Intervall zu keiner Entzugsblutung kommen, muss die Möglichkeit einer Schwangerschaft in Betracht gezogen werden.

Verhalten bei Erbrechen

Bei Erbrechen innerhalb von 3 bis 4 Stunden nach der Tabletteneinnahme ist die Resorption möglicherweise unvollständig. In diesem Fall ist gemäß den Anleitungen unter "Vorgehen bei vergessener Tabletteneinnahme" (siehe oben) zu verfahren. Wenn das gewohnte Einnahmeschema beibehalten werden soll, muss die zusätzlich einzunehmende Filmtablette aus einer anderen Packung eingenommen werden.

Verschiebung der Menstruation

Die Verschiebung der Menstruation ist keine Indikation für <Name des Arzneimittels>. Um die Menstruation in Ausnahmefällen zu verschieben, ist die Einnahme mit den weißen Filmtabletten aus der nächsten Packung ohne Placebo-Intervall fortzusetzen. Dabei kann die Menstruation längstens 7 Tage, d. h. bis zum Ende der weißen Filmtabletten der zweiten Packung, hinausgezögert werden. Während dieser Zeit kann es zu Schmier- und Durchbruchblutungen kommen. Die regelmäßige Einnahme von <Name des Arzneimittels> wird dann nach dem üblichen 7-tägigen Placebo-Intervall fortgesetzt.

Der Beginn der Menstruation im nächsten Zyklus kann auf einen anderen Wochentag vorgezogen werden, indem das Placebo-Intervall beliebig verkürzt wird. Je kürzer das Placebo- Intervall ist, desto unwahrscheinlicher kommt es zu einer Entzugsblutung bzw. desto häufiger können während der Einnahme der nächsten Packung Schmier- bzw. Durchbruchblutungen auftreten (ähnlich wie beim Hinausschieben der Menstruation).

4.3 Gegenanzeigen

Kombinierte orale Kontrazeptiva (KOK) dürfen unter folgenden Umständen nicht eingenommen bzw. müssen unverzüglich abgesetzt werden, wenn während der Einnahme eine der folgenden Situationen eintritt:

- Bestehende oder vorausgegangene venöse Thrombosen (z. B. tiefe Beinvenenthrombose, Lungenembolie)

- Bestehende oder vorausgegangene arterielle Thrombosen (z. B. Myokardinfarkt, cerebrovasculäre Ereignisse) oder deren Prodrome (transitorische ischämische Attacken, Angina pectoris)
- Bekannte Prädisposition für venöse oder arterielle Thrombosen, wie z. B. Resistenz gegen Aktiviertes Protein C, Antithrombin-III-, Protein C- und Protein S-Mangelerscheinungen sowie Hyperhomocysteinaemie und Antikörper gegen Phospholipide
- Diabetes mellitus mit Gefäßveränderungen
- Das Vorliegen eines schweren Risikofaktors oder mehrerer Risikofaktoren für eine venöse oder arterielle Thrombose (siehe "Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung")
- Bestehende oder vorausgegangene schwere Lebererkrankung, solange abnorme Leberfunktionsparameter bestehen
- Bestehende oder vorausgegangene benigne oder maligne Lebertumoren
- Bestehende oder vermutete maligne Erkrankungen des Genitales oder der Mammae, wenn diese sexualhormonabhängig sind
- Endometriumhyperplasie
- Nicht abgeklärte vaginale Blutungen
- Schwangerschaft (bestehend oder vermutet)
- Überempfindlichkeit gegen einen der Wirkstoffe oder Hilfsstoffe von <Name des Arzneimittels>

4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Warnhinweise

Wenn eine der folgenden Erkrankungen/Risikofaktoren vorliegt, muss gemeinsam mit der potenziellen Anwenderin vor Verordnung eines kombinierten oralen Kontrazeptivums eine sorgfältige, individuelle Nutzen-Risiko-Bewertung erfolgen. Tritt während der Anwendung eine der genannten Erkrankungen bzw. einer der Risikofaktoren erstmals auf oder verstärken bzw. verschlechtern sich bestehende Erkrankungen/Risikofaktoren, sollte sich die Anwenderin an ihre Ärztin/ihren Arzt wenden. Sie/Er wird entscheiden, ob die Einnahme des Präparates unterbrochen werden sollte.

1. Venöses und arterielles Thromboembolierisiko

- Jede Behandlung mit kombinierten oralen Kontrazeptiva beinhaltet das erhöhte Risiko des Auftretens einer venösen Thromboembolie (VTE) verglichen mit der Anwendung ohne Kombination oraler Kontrazeptiva. Die geschätzte VTE Inzidenz liegt bei kombinierten oralen Kontrazeptiva bei 5 - 10 pro 100 000 Frauenjahren bei Nichtanwenderinnen. Das erhöhte Risiko einer VTE ist bei Erstanwendung von kombinierten oralen Kontrazeptiva im ersten Behandlungsjahr am Grössten. Die Inzidenz einer VTE unter Einnahme von kombinierten oralen Kontrazeptiva ist jedoch geringer als bei einer Schwangerschaft (60 Fälle pro 100 000 Schwangerschaften). Eine VTE mit tödlichem Ausgang wurde in 1 - 2 % der Fälle berichtet.
- In mehreren epidemiologischen Studien wurde über ein erhöhtes VTE Risiko für Frauen berichtet, welche mit Kombinationen von oralen Kontrazeptiva bestehend aus Ethinylestradiol (meist in einer Dosis von 30 Mikrogramm) und einem Gestagen wie z. B. Desogestrel behandelt wurden, wenn man diese Daten mit Kombinationen von oralen Kontrazeptiva vergleicht, die weniger als 50 Mikrogramm Ethinylestradiol und das Gestagen Levonorgestrel enthalten.
- Vergleicht man Handelspräparate, welche 30 Mikrogramm Ethinylestradiol in Kombination mit Desogestrel oder Gestoden enthalten mit Handelspräparaten, welche weniger als 50 Mikrogramm Ethinylestradiol in Kombination mit Levonorgestrel enthalten, so wird das relative Risiko des Auftretens einer VTE mit 1,5 – 2,0 kalkuliert. Die Inzidenz des Auftretens einer VTE für Levonorgestrel haltige Kombinationen von oralen Kontrazeptiva mit weniger als 50 Mikrogramm Ethinylestradiol liegt bei ca. 20 pro 100 000 Frauenjahren (bei Anwenderinnen). Für <Name des Arzneimittels> beträgt die Inzidenz ca. 30 - 40 pro 100 000 Frauenjahren (bei Anwenderinnen), was 10 - 20 Fälle mehr pro 100 000 Frauenjahren (bei Anwenderinnen) entspricht. Unter Annahme des höchstmöglichen Risikos für das Auftreten einer VTE bei Anwendung von Kombinationen oraler Kontrazeptiva, ist das relative Risiko für das Auftreten

- von zusätzlichen VTE Ereignissen für Frauen im ersten Jahr der Behandlung, in dem sie zum aller ersten mal mit Kombinationen von oralen Kontrazeptiva behandelt werden, am Grössten.
- Folgende Faktoren erhöhen das Risiko für venöse und/oder arterielle Thromboembolien:
 - Zunehmendes Alter
 - Familiäre Vorbelastung (d. h. eine venöse oder arterielle thromboembolische Erkrankung bei einem Geschwister- oder Elternteil in relativ jungen Jahren). Bei Verdacht auf eine erbliche Prädisposition muss vor einer eventuellen Verordnung eines hormonalen Kontrazeptivums der Ratschlag eines Spezialisten eingeholt werden.
 - Adipositas (Body Mass Index $\geq 30 \text{ kg/m}^2$)
 - Längerfristige Immobilisierung, größere chirurgische Eingriffe, jeder chirurgische Eingriff an den Beinen sowie schwere Verletzungen. In diesen Fällen sollten kombinierte orale Kontrazeptiva abgesetzt (bei geplanten chirurgischen Eingriffen mindestens 4 Wochen vorher) und die Einnahme frühestens 2 Wochen nach vollständiger Remobilisierung wieder aufgenommen werden.
 - Sowie möglicherweise oberflächliche Thrombophlebitis und Varikosis. Es herrscht kein Konsens über die mögliche Rolle dieser Krankheitsbilder in der Ätiologie der tiefen Venenthrombose.
 - Im allgemeinen wurde die Anwendung von Kombinationen oraler Kontrazeptiva mit einem erhöhtem Risiko für den akuten Myocardinfarkt (aMI) bzw. Apoplex in Zusammenhang gebracht dieses Risiko wird stark durch andere Risikofaktoren mitbeeinflusst (z. B. Rauchen, erhöhter Blutdruck und Alter; siehe unten). Diese Ereignisse treten selten auf. Der Einfluss von *<Name des Arzneimittels>* auf den akuten Myocardinfarkt (AMI) wurde jedoch nicht untersucht.
 - Folgende Faktoren erhöhen das Risiko für arterielle Thromboembolien:
 - Zunehmendes Alter
 - Rauchen (mit steigendem Nikotinkonsum und zunehmendem Alter steigt das Risiko weiter an, insbesondere bei Frauen jenseits des 35. Lebensjahres)
 - Dyslipoproteinämie
 - Adipositas (Body Mass Index $\geq 30 \text{ kg/m}^2$)
 - Hypertonie
 - Herzklappenerkrankung
 - Vorhofflimmern
 - Familiäre Vorbelastung (z. B. arterielle Thrombosen bei Geschwistern oder Eltern in verhältnismässig jungen Jahren). Bei Verdacht auf eine erbliche Prädisposition muss vor einer eventuellen Verordnung eines oralen Kontrazeptivums der Ratschlag eines Spezialisten eingeholt werden.
 - Äußerst selten wurde unter kombinierten oralen Kontrazeptiva auch über Thrombosen in anderen Blutgefäßen, z. B. in Leber-, Mesenterial-, Nieren- oder Netzhautvenen bzw. -arterien, berichtet. Ob deren Auftreten in einem Zusammenhang mit der Einnahme von kombinierten oralen Kontrazeptiva steht, konnte bislang nicht eindeutig geklärt werden.
 - Zu den möglichen Symptomen einer venösen und/oder arteriellen Thrombose gehören u. a.: Unilaterale Beinschmerzen und/oder -schwellungen; plötzlich auftretende heftige Schmerzen im Brustkorb mit oder ohne Ausstrahlen in den linken Arm; unvermittelt auftretende Atemnot; plötzlich auftretender Husten; ungewöhnliche, starke und persistierende Kopfschmerzen; plötzlicher partieller oder vollständiger Verlust des Sehvermögens; Diplopie; undeutliche Sprache oder Aphasie; Vertigo; Kollaps mit oder ohne fokalem Anfall; plötzlich in einer Körperhälfte bzw. in einem Körperteil auftretendes Schwächegefühl oder starke Gefühllosigkeit; motorische Störungen; akutes Abdomen.
 - Andere Erkrankungen, die mit kardiovaskulären Störungen assoziiert werden, sind u. a. Diabetes mellitus, systemischer Lupus erythematodes, hämolytisch-urämisches Syndrom, chronisch-entzündliche Darmerkrankungen (M. Crohn, Colitis ulcerosa) und Sichelzellenanämie.
 - Das im Wochenbett erhöhte thromboembolische Risiko muss berücksichtigt werden (siehe 4.6 "Schwangerschaft und Stillzeit").

- Eine zunehmende Häufigkeit bzw. Schwere von Migräne, was möglicherweise ein Prodrom zerebrovaskulärer Störungen sein könnte, kann Grund für das sofortige Absetzen eines kombinierten oralen Kontrazeptivums sein.
- Biochemische Faktoren, die eventuell auf eine angeborene oder erworbene Neigung zu venösen oder arteriellen Thrombosen hindeuten, sind u. a. aktivierte Protein-C-(APC)-Resistenz, Hyperhomocysteinämie, Mangel an Antithrombin-III, Protein C- oder Protein S-Mangel sowie positive Phospholipid-Antikörper (Anti-Cardiolipin-Antikörper, LE-Antikörper).
- Bei der Nutzen-Risiko-Bewertung muss berücksichtigt werden, dass die adäquate Behandlung einer Erkrankung das damit verbundene Thromboserisiko vermindert, und dass eine Schwangerschaft ein höheres Thromboserisiko birgt als die Einnahme kombinierter oraler Kontrazeptiva.

2. *Tumorerkrankungen*

- Unter Langzeiteinnahme von kombinierten oralen Kontrazeptiva wurde in einigen epidemiologischen Untersuchungen über ein erhöhtes Zervixkarzinom-Risiko berichtet. Inwieweit dieses allerdings durch das Sexualverhalten oder andere Faktoren, wie etwa Humanpapillomaviren (HPV), mit beeinflusst ist, wird weiterhin kontrovers beurteilt.
- 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. Nach Absetzen kombinierter oraler Kontrazeptiva sinkt das erhöhte Risiko kontinuierlich und verschwindet innerhalb von 10 Jahren. 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 an Mammakarzinomen im Verhältnis zum Mammakarzinom-Gesamtrisiko gering. Diese Studien liefern keine Hinweise auf eine Kausalität. Die beobachtete Risikoerhöhung kann sowohl auf eine bei Anwenderinnen von kombinierten oralen Kontrazeptiva frühzeitige Erkennung als auch auf biologische Wirkungen von kombinierten oralen Kontrazeptiva oder auf beide Faktoren gemeinsam zurückzuführen sein. 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.
- 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 unter der Einnahme kombinierter oraler Kontrazeptiva zu starken Schmerzen im Oberbauch, zu einer Lebervergrößerung oder zu Hinweisen auf intraabdominale Blutungen, muss differentialdiagnostisch ein Lebertumor in Erwägung gezogen werden.

3. *Sonstige Erkrankungen*

- Bei Frauen mit bestehender oder familiärer Hypertriglyzeridämie ist unter der Einnahme von kombinierten oralen Kontrazeptiva möglicherweise mit einem erhöhten Pankreatitis-Risiko zu rechnen.
- Obwohl unter der Anwendung von kombinierten oralen Kontrazeptiva relativ häufig über geringfügigen Blutdruckanstieg berichtet wird, sind klinisch relevant erhöhte Blutdruckwerte selten. Es gibt keinen gesicherten Zusammenhang zwischen der Einnahme von kombinierten oralen Kontrazeptiva und Hypertonie. Kommt es jedoch unter Einnahme von kombinierten oralen Kontrazeptiva zu einer deutlichen Blutdruckerhöhung, sollten diese abgesetzt und eine antihypertensive Behandlung eingeleitet werden. Die neuerliche Einnahme von kombinierten oralen Kontrazeptiva 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 kombinierten oralen Kontrazeptiva berichtet, doch lassen die verfügbaren Daten keine klaren kausalen Schlüsse zu: Cholestatischer Ikterus und/oder Pruritus;

- Cholelithiasis; Porphyrie; systemischer Lupus erythematoses; hämolytisch-urämisches Syndrom; Chorea minor; Herpes gestationis; Otosklerose-bedingter Hörverlust.
- Akute und chronische Leberfunktionsstörungen können ein Absetzen von kombinierten oralen Kontrazeptiva erforderlich machen, bis sich die Leberfunktionsparameter wieder normalisiert haben. Beim Wiederauftreten eines cholestatischen Ikterus, der erstmalig während einer Schwangerschaft oder während einer früheren Einnahme von Sexualsteroidhormonen aufgetreten ist, müssen kombinierte orale Kontrazeptiva abgesetzt werden.
 - Obwohl es unter der Einnahme von kombinierten oralen Kontrazeptiva zu einer Beeinflussung der peripheren Insulinresistenz und der Glukosetoleranz kommen kann, scheint eine Änderung des Therapieschemas bei Diabetikerinnen nicht erforderlich. Dennoch sollten Frauen mit Diabetes, die kombinierte orale Kontrazeptiva einnehmen, sorgfältig überwacht werden.
 - M. Crohn und Colitis ulcerosa sind im Zusammenhang mit der Einnahme von kombinierten oralen Kontrazeptiva gebracht worden.
 - Insbesondere bei Frauen mit anamnestisch bekanntem Chloasma gravidarum kann es gelegentlich zu einem Chloasma kommen. Bei Chloasma-Neigung sind daher unter der Anwendung von kombinierten oralen Kontrazeptiva Sonnenlicht und UV-Strahlung zu meiden.

Alle oben aufgeführten Informationen müssen bei der Verschreibung von kombinierten oralen Kontrazeptiva beachtet werden. Ebenso müssen obige Informationen bei der Abwägung und Auswahl einer geeigneten kontrazeptiven Methode Berücksichtigung finden.

Ärztliche Untersuchung/Beratung

Vor der ersten bzw. neuerlichen Einnahme von *<Name des Arzneimittels>* muss eine ausführliche Anamnese (einschliesslich Familienanamnese) erhoben und eine bestehende Schwangerschaft ausgeschlossen werden. Blutdruckmessung sowie eine gründliche Untersuchung unter besonderer Berücksichtigung der Gegenanzeigen (4.3) und Warnhinweise (4.4) muss erfolgen. Die Benutzerin muss belehrt werden dass sie die Packungsbeilage sorgfältig zu lesen und den Hinweisen zu folgen hat. Der Umfang und die Häufigkeit weiterer, regelmäßiger Kontrollen muss sich an den jeweilig gültigen Standard der medizinischen Praxis orientieren, und für jede Frau individuell angepasst werden.

Es muss darüber aufgeklärt werden, dass kombinierte orale Kontrazeptiva keinen Schutz vor HIV-Infektionen (AIDS) und anderen sexuell übertragbaren Krankheiten bieten.

Verminderte Wirksamkeit

Die Wirksamkeit von kombinierten oralen Kontrazeptiva kann beeinträchtigt sein bei vergessener Tabletteneinnahme (siehe 4.2), Erbrechen (siehe 4.2) oder gleichzeitiger Anwendung weiterer Arzneimittel (siehe 4.5).

Pflanzliche Arzneimittel, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten, sollten nicht gleichzeitig mit *<Name des Arzneimittels>* angewendet werden, da das Risiko besteht, dass die Plasmakonzentrationen erniedrigt werden und die Wirksamkeit von *<Name des Arzneimittels>* eingeschränkt wird (siehe 4.5 Wechselwirkungen).

Beeinträchtigung der Zykluskontrolle

Bei allen kombinierten oralen Kontrazeptiva kann es, insbesondere in den ersten Monaten der Einnahme, zu unregelmäßigen Blutungen (Schmier- bzw. Durchbruchblutungen) kommen. Daher ist eine diagnostische Abklärung unregelmäßiger Blutungen erst nach einer Anpassungsphase von ca. 3 Zyklen sinnvoll.

Persistieren die Blutungsunregelmäßigkeiten oder treten sie nach zuvor regelmäßigen Zyklen auf, müssen auch nichthormonal bedingte Ursachen in Betracht gezogen werden. Demnach sind entsprechende diagnostische Maßnahmen zum Ausschluss einer Schwangerschaft oder einer malignen Erkrankung, ggf. auch eine Kürettage, angezeigt.

Die Entzugsblutung kann während des Placebo-Intervalls ausbleiben. Falls das kombinierte orale Kontrazeptivum entsprechend den unter 4.2 gegebenen Anweisungen eingenommen wurde, ist eine Schwangerschaft unwahrscheinlich. Wurden kombinierte orale Kontrazeptiva allerdings vor der ersten ausgebliebenen Entzugsblutung nicht vorschriftsmäßig eingenommen oder sind zwei Entzugsblutungen ausgeblieben, muss vor der weiteren Einnahme von kombinierten oralen Kontrazeptiva eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkungen

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln, die die Clearance von Sexualhormonen beschleunigen, können zu Durchbruchblutungen und zu kontrazeptivem Versagen führen. Belegt ist dies für Hydantoine, Barbiturate, Primidon, Carbamazepin und Rifampicin; bei Oxcarbazepin, Topiramat, Felbamat, Ritonavir und Griseofulvin wird dies vermutet. Diese Wechselwirkungen sind wahrscheinlich auf die durch diese Substanzen bewirkte Enzyminduktion in der Leber zurückzuführen. Die Enzyminduktion erreicht zwar im Allgemeinen erst nach 2 bis 3 Wochen ihr Maximum, hält aber mindestens 4 Wochen über das Absetzen der medikamentösen Behandlung hinaus an.

Über ein Versagen von oralen Kontrazeptiva wurde auch unter verschiedenen Antibiotika, wie z. B. unter Aminopenicillinen und Tetracyclinen, berichtet. Der Mechanismus dieser Wechselwirkung ist noch nicht geklärt.

Während und bis 7 Tage nach einer kurzzeitigen Begleitbehandlung mit einem der obigen Arzneimittel bzw. Wirkstoffe wird zusätzlich zum kombinierten oralen Kontrazeptivum die Anwendung eines mechanischen Verhütungsmittels empfohlen. Unter einer Begleitbehandlung mit Rifampicin gilt dies ebenfalls und darüber hinaus für weitere 28 Tage nach dem Absetzen. Wird die gleichzeitige medikamentöse Behandlung über das Ende der aktuellen Packung des kombinierten oralen Kontrazeptivums fortgesetzt, dann ist mit der nächsten Packung des kombinierten oralen Kontrazeptivums ohne Unterbrechung, also ohne Einhalten des üblichen Placebo-Intervalls, zu beginnen.

Bei Langzeitbehandlung mit Arzneimitteln, die eine Enzyminduktion in der Leber auslösen, wird von Fachkreisen eine Dosissteigerung der kontrazeptiv wirkenden Hormone empfohlen. Wird die Einnahme einer hohen Hormondosis entweder nicht gewünscht oder erscheint diese unbefriedigend oder unzuverlässig, z. B. bei unregelmäßigen Blutungen, sollte eine andere Verhütungsmethode empfohlen werden.

Pflanzliche Arzneimittel, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten, sollten nicht gleichzeitig mit oralen Kontrazeptiva angewendet werden, da dies möglicherweise zum Verlust der kontrazeptiven Wirkung führen kann. Über Durchbruchblutungen und ungewollte Schwangerschaften wurde berichtet. Die Ursache liegt in der Induktion von Arzneimittel verstoffwechselnden Enzymen durch Johanniskraut. Der induzierende Effekt kann für mindestens 2 Wochen über die Beendigung der Anwendung von Johanniskraut hinaus anhalten.

Labortests

Unter Anwendung kombinierter oraler Kontrazeptiva können die Ergebnisse bestimmter Labortests beeinflusst werden, u. a. biochemische Parameter der Leber-, Schilddrüsen-, Nebennieren- und Nierenfunktion, ferner Plasmaspiegel von (Carrier)-Proteinen, wie Transcortin (CBG) und Lipid- bzw. Lipoproteinfraktionen, Parameter des Kohlenhydratstoffwechsels sowie der Blutgerinnung und Fibrinolyse. Diese Änderungen bewegen sich im Allgemeinen innerhalb des entsprechenden Normalbereichs.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Die Anwendung kombinierter oraler Kontrazeptiva während der Schwangerschaft ist nicht indiziert. In den meisten 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.

Die Laktation kann durch kombinierte orale Kontrazeptiva beeinflusst werden, da sie die Menge der Muttermilch reduzieren und deren Zusammensetzung verändern können. Bis die stillende Mutter ihr Kind vollkommen abgestillt hat, sollte eine Einnahme kombinierter oraler Kontrazeptiva daher generell nicht empfohlen werden. Zwar können geringe Mengen der kontrazeptiv wirksamen Steroide und/oder deren Metaboliten in die Milch gelangen, Hinweise auf nachteilige Auswirkungen auf die Gesundheit des Kindes liegen jedoch nicht vor.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen wurden nicht beobachtet.

4.8 Nebenwirkungen

Schwerwiegende Nebenwirkungen

Es besteht ein erhöhtes venöses thrombo-embolisches Risiko für alle Frauen, welche kombinierte orale Kontrazeptiva anwenden. Zur Information über Unterschiede in den Risiken der verschiedenen Kombinationen oraler Kontrazeptiva sowie anderer schwerwiegender Nebenwirkungen (siehe 4.4).

Sonstige mögliche Nebenwirkungen

Unter Einnahme von kombinierten oralen Kontrazeptiva können folgende Nebenwirkungen auftreten:

Brust: Spannungsgefühl bzw. Schmerzen in der Brust, Brustdrüsensekretion;

Zentrales Nervensystem: Kopfschmerzen, Migräne, Veränderungen der Libido, depressive Verstimmungen;

Augen: Beschwerden beim Tragen von Kontaktlinsen;

Gastrointestinaltrakt: Übelkeit, Erbrechen; Urogenitaltrakt: Veränderungen des Vaginalsekrets;

Haut: Verschiedene Hautreaktionen (z. B. Erythema nodosum, Erythema multiforme, Photosensibilität, Hautausschlag);

Andere: Flüssigkeitsretention, Gewichtsveränderungen, Überempfindlichkeitsreaktionen.

4.9 Überdosierung

Es liegen keine Meldungen über schwerwiegende Folgen bei Überdosierung 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

ATC-Klassifizierung G03AB05

Die empfängnisverhütende Wirkung von kombinierten oralen Kontrazeptiva beruht auf verschiedenen Faktoren, als deren wichtigste die Ovulationshemmung und die Veränderung des Zervikalsekrets anzusehen sind. Neben der kontrazeptiven Wirkung haben kombinierte orale Kontrazeptiva verschiedene günstige Eigenschaften, die unter Berücksichtigung der negativen Wirkungen (siehe Warnhinweise, Nebenwirkungen) die Wahl der Verhütungsmethode beeinflussen können. Die Zyklen

werden regelmäßiger, die Menstruation oft weniger schmerzvoll und die Blutungen sind schwächer. Letzteres verringert die Häufigkeit von Eisenmangel. Zusätzlich zeigte sich, zumindest unter höher dosierten kombinierten oralen Kontrazeptiva (50 µg Ethinylestradiol), ein verringertes Risiko von fibrozystischen Mastopathien, Ovarialzysten, Infektionen innerer Genitalorgane (Pelvic inflammatory disease), ektopischen Schwangerschaften und Endometrium- bzw. Ovarialkarzinomen. Inwieweit dies auch für niedriger dosierte kombinierte orale Kontrazeptiva zutrifft, bleibt nachzuweisen.

In klinischen Studien wurde gezeigt, dass <Name des Arzneimittels> die androgenen Parameter 3- α Androstendiolglucuronid, Androstendion, DHEA-S und freies Testosteron signifikant erniedrigt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Desogestrel

Resorption

Desogestrel wird nach oraler Verabreichung rasch und vollständig resorbiert und in Etonogestrel umgewandelt. Maximale Blutspiegel mit ca. 1,5 ng/ml (1. Woche) bis 5 ng/ml (3. Woche) werden ca. 1,5 Stunden nach Verabreichung einer Einzeldosis erreicht. Die Bioverfügbarkeit beträgt 62 bis 81 %.

Verteilung

Etonogestrel wird sowohl an Albumin als auch an sexualhormonbindendes Globulin (SHBG) gebunden. Nur 2 bis 4 % der Gesamtkonzentration im Serum sind freies Steroid, 40 bis 70 % sind spezifisch an SHBG gebunden. Die Ethinylestradiol-bedingte Zunahme der SHBG-Konzentration beeinflusst die relative Bindung an Serumproteine, was zu einem Anstieg der SHBG-Bindung und zu einer Abnahme der Albumin-Bindung führt. Das (scheinbare) Verteilungsvolumen von Desogestrel beträgt 1,5 l/kg.

Metabolismus

Etonogestrel wird komplett über die bekannten Wege des Steroidabbaus metabolisiert. Die metabolische Clearance aus dem Serum beträgt 2 ml/min/kg. Es gibt keine metabolischen Interaktionen auf Grund der gleichzeitigen Verabreichung von Ethinylestradiol.

Elimination

Die Etonogestrel-Serumspiegel nehmen zweiphasig mit einer Halbwertszeit von 30 Stunden in der terminalen Dispositionsphase ab. Desogestrel und seine Metaboliten werden mit dem Harn und der Galle in einem Verhältnis von ca. 6 : 4 ausgeschieden.

Steady-state-Bedingungen

Die Pharmakokinetik von Etonogestrel wird durch die SHBG-Spiegel beeinflusst, die durch Ethinylestradiol um das Dreifache erhöht werden. Bei täglicher Einnahme nehmen die Serumspiegel um etwa das Zwei- bis Dreifache zu, wobei der Steady state in der zweiten Hälfte des Verabreichungszyklus erreicht wird.

Ethinylestradiol

Resorption

Ethinylestradiol wird nach oraler Verabreichung rasch und vollständig resorbiert. Maximale Blutspiegel mit ca. 80 pg/ml werden nach 1 bis 2 Stunden erreicht. Die absolute Bioverfügbarkeit beträgt infolge präsystemischer Konjugatbildung und des First-pass-Effekts ca. 60 %.

Verteilung

Ethinylestradiol ist zu einem Großteil, aber unspezifisch an Serumalbumin gebunden (ca. 98,5 %) und verursacht eine Zunahme der Serumkonzentration von SHBG. Das (scheinbare) Verteilungsvolumen beträgt ca. 5 l/kg.

Metabolismus

Ethinylestradiol wird präsystemisch sowohl in der Schleimhaut des Dünndarms als auch in der Leber konjugiert. Es wird primär durch aromatische Hydroxilierung verstoffwechselt und in eine Vielzahl von hydroxilierten und methylierten Metaboliten umgewandelt, die sowohl in freier Form als auch als Glucuronide und Sulfate vorliegen. Die metabolische Clearance beträgt ca. 5 ml/min/kg.

Elimination

Der Ethinylestradiol-Serumspiegel nimmt zweiphasig mit einer Halbwertszeit von ca. 24 Stunden in der terminalen Dispositionsphase ab. Ethinylestradiol wird nicht in unveränderter Form ausgeschieden. Die Metaboliten werden mit dem Harn und der Galle im Verhältnis von 4 : 6 mit einer Halbwertszeit von ca. 1 Tag eliminiert.

Steady-state-Bedingungen

Der Steady state wird nach 3 bis 4 Tagen erreicht, wobei die Serumkonzentration um 30 bis 40 % höher als nach Verabreichung einer Einzeldosis ist.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Daten zeigen kein spezielles Risiko für den Menschen, wenn kombinierte orale Kontrazeptiva wie empfohlen angewendet werden. Diese Aussage stützt sich auf konventionelle Studien zur chronischen Toxizität, zur Genotoxizität, zum kanzerogenen Potenzial und zur Reproduktionstoxizität. Jedoch muss berücksichtigt werden, dass Sexualsteroid das Wachstum gewisser hormonabhängiger Gewebe und Tumoren fördern können.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Hilfsstoffe

Tablettenkern der Tabletten mit arzneilich wirksamen Bestandteilen:

alpha-Tocopherol; Lactose-Monohydrat; Kartoffelstärke; Povidon; Hochdisperses Siliciumdioxid; Stearinsäure

Tablettenkern der Placebo-Tabletten:

Lactose-Monohydrat, Magnesiumstearat, Maisstärke

Filmüberzug

Eisen(III)oxid (E 172)*; Eisenoxidhydrat (E 172)**; Hypromellose; Indigocarmin (E132)***; Macrogol 400; Talkum; Titandioxid (E 171)

* nur in 0,100 mg Desogestrel/0,030 mg Ethinylestradiol-Tabletten

** nur in 0,050 mg Dedogestrel/0,035 mg Ethinylestradiol - Tabletten

*** nur in Placebo-Tabletten

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Lagerungshinweise

Nicht über 30 °C lagern.

In der Originalverpackung lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Dies ist eine PVC/Aluminium-Blisterpackung, bestehend aus einer Aluminiumfolie mit Heißsiegellack und einem PVC-Film. Jede Blisterpackung enthält 28 Tabletten und ist in einem Beutel aus beschrifteter Aluminiumfolie verpackt. Die beschrifteten Faltschachteln enthalten jeweils 1, 3 oder 6 Beutel sowie die Gebrauchsinformation.

6.6 Hinweise für die Handhabung und Entsorgung

Keine speziellen Hinweise

7. PHARMAZEUTISCHER UNTERNEHMER

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

9. DATUM DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

10. STAND DER INFORMATION