

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Liberel mite 0,15 mg/0,02 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Filmtablette enthält: 0,15 mg Desogestrel und 0,02 mg Ethinylestradiol.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 67,66 mg Lactose-Monohydrat pro Filmtablette

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtabletten

Leicht gelbliche, runde, bikonvexe Filmtabletten mit der Prägung „P9“ auf einer und „RG“ auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Orale Konzeptionsverhütung.

Bei der Entscheidung, Liberel mite 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 Liberel mite mit dem anderer kombinierter hormonaler Kontrazeptiva (KHK) verglichen werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Kinder und Jugendliche

Es liegen keine Daten vor.

Sicherheit und Wirksamkeit von Desogestrel-haltigen kombinierten oralen Kontrazeptiva, wie Liberel mite, wurden bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht untersucht und sind nicht erwiesen.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Tabletten müssen täglich möglichst zur gleichen Zeit mit Flüssigkeit eingenommen werden. Es wird ohne Unterbrechung über 21 Tage täglich eine Tablette eingenommen, worauf ein tablettenfreies Intervall von 7 Tagen folgt. Mit jeder nachfolgenden Packung wird unmittelbar nach dem 7-tägigen tablettenfreien Intervall begonnen, während dem es üblicherweise zu einer Entzugsblutung kommt. Diese beginnt normalerweise 2-3 Tage nach

der letzten Tabletteneinnahme und kann noch andauern, wenn die nächste Packung begonnen wird.

Dosierung

Beginn der Einnahme

Keine hormonalen Kontrazeptiva während des vorangegangenen Zyklus

Die Tabletteneinnahme muss am 1. Tag des natürlichen Zyklus (Tag 1 ist der erste Tag der Regelblutung) begonnen werden. Ein Beginn an den Tagen 2-5 ist möglich, jedoch wird während der ersten 7 Einnahmetage des ersten Zyklus eine zusätzliche Verhütungsmethode empfohlen.

Umstellung von einem kombinierten hormonalen Kontrazeptivum (kombiniertes orales Kontrazeptivum KOK, Vaginalring, transdermales Pflaster)

Die Einnahme von Liberel mite soll am Tag nach der letzten Einnahme des vorher genommenen KOK begonnen werden, spätestens aber am Tag nach dem üblichen tablettenfreien Intervall oder nach der letzten Placebotablette des vorher genommenen KOK. Falls ein Vaginalring oder transdermales Pflaster verwendet wurde, soll mit der Einnahme von Liberel mite vorzugsweise am Tag der Entfernung desselben begonnen werden, spätestens aber zum Zeitpunkt der nächsten notwendigen Anwendung.

Wenn die Anwenderin ihre bisherige Verhütungsmethode konsequent und richtig angewendet hatte und eine Schwangerschaft mit ziemlicher Sicherheit ausgeschlossen werden kann, kann sie zu jedem beliebigen Zeitpunkt ihres Zyklus von ihrem vorherigen kombinierten hormonalen Verhütungsmittel zu Liberel mite wechseln.

Das empfohlene hormonfreie Intervall der vorangegangenen Verhütungsmethode soll nie überschritten werden.

Möglicherweise sind nicht alle kontrazeptiven Methoden (transdermales Pflaster, Vaginalring) in allen EU-Staaten vermarktet.

Umstellung von einem Gestagenmonopräparat (Minipille, Injektion, Implantat) oder von einem Gestagen-freisetzenden Intrauterinsystem (IUS)

Die Umstellung von der Minipille kann an jedem beliebigen Tag erfolgen; von einem Implantat oder IUS am Tag der Entfernung und von einem Injektionspräparat zum Zeitpunkt, an dem die nächste Injektion fällig wäre. In all diesen Fällen ist an den ersten 7 Tagen der Tabletten-Anwendung zusätzlich ein lokales Verhütungsmittel anzuwenden.

Nach einem Abort im 1. Trimenon

Mit der Einnahme kann sofort begonnen werden. In diesem Fall ist keine zusätzliche Verhütungsmethode notwendig.

Nach einer Geburt oder einem Abort im 2. Trimenon

Hinweis für stillende Frauen siehe Abschnitt 4.6.

Nach einer Geburt oder einem Abort im 2. Trimenon soll mit der Einnahme von Liberel mite zwischen dem 21. und 28. Tag begonnen werden. Bei einem späteren Beginn soll während der ersten 7 Tage der Tabletteneinnahme eine zusätzliche lokale Verhütungsmethode verwendet werden. Hat in der Zwischenzeit bereits Geschlechtsverkehr stattgefunden, soll vor Beginn der Einnahme eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden oder die erste Monatsblutung abgewartet werden.

Vorgehensweise bei vergessener Tabletteneinnahme

Wird die Einnahme um **weniger als 12 Stunden** vergessen, ist der kontrazeptive Schutz nicht beeinträchtigt. Die Anwenderin soll die Tablette sofort einnehmen und mit dem üblichen Dosierschema fortfahren.

Bei einem Zeitabstand von **mehr als 12 Stunden** zum üblichen Einnahmezeitpunkt ist der Konzeptionsschutz nicht mehr zuverlässig.

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

1. Die Einnahme darf nie länger als 7 Tage unterbrochen werden.
2. Eine 7-tägige, ununterbrochene Tabletteneinnahme ist für die wirkungsvolle Unterdrückung der Hypothalamus-Hypophysen-Ovar-Achse erforderlich.

Daraus ergibt sich folgendes Vorgehen:

1. Einnahmewoche

Die vergessene Tablette soll bei Bemerkungen sofort eingenommen werden, auch dann, wenn dadurch gleichzeitig 2 Tabletten eingenommen werden. Danach wird mit dem üblichen Dosierschema fortgefahren. Während der nächsten 7 Tage ist zusätzlich eine Barrieremethode, wie z. B. ein Kondom, anzuwenden. Hat in den vergangenen 7 Tagen Geschlechtsverkehr stattgefunden, soll die Möglichkeit einer Schwangerschaft erwogen werden. Je mehr Tabletten vergessen wurden und je näher dies zum üblichen tablettenfreien Intervall liegt, desto größer ist das Risiko einer Schwangerschaft.

2. Einnahmewoche

Die vergessene Tablette soll bei Bemerkungen sofort eingenommen werden, auch dann, wenn dadurch gleichzeitig 2 Tabletten eingenommen werden. Danach wird mit dem üblichen Dosierschema fortgefahren. Falls an den 7 Tagen vor dem Vergessen der Tablette eine regelmäßige Einnahme erfolgte, sind keine zusätzlichen Verhütungsmaßnahmen notwendig. War dies nicht der Fall oder wurde mehr als 1 Tablette vergessen, ist während der nächsten 7 Tage zusätzlich eine Barrieremethode, wie z. B. ein Kondom, anzuwenden.

3. Einnahmewoche

Aufgrund des bevorstehenden tablettenfreien Intervalls ist das Schwangerschaftsrisiko erhöht. Dies kann durch entsprechende Anpassung des Einnahmeschemas vermieden werden. Wird eine der beiden folgenden Möglichkeiten angewendet, sind keine zusätzlichen verhütenden Maßnahmen notwendig, sofern die Einnahme an den 7 Tagen vor dem Vergessen der Tablette regelmäßig erfolgte. Andernfalls soll die erste der beiden Möglichkeiten befolgt und 7 Tage lang zusätzlich verhütet werden.

1. Die vergessene Tablette soll bei Bemerkungen sofort eingenommen werden, auch dann, wenn dadurch gleichzeitig 2 Tabletten eingenommen werden. Danach wird mit dem üblichen Dosierschema fortgefahren. Mit der nächsten Packung ist sofort zu beginnen, d. h. es gibt kein einnahmefreies Intervall zwischen den Packungen. Es wird bis zum Aufbrauchen der zweiten Packung wahrscheinlich zu keiner Entzugsblutung kommen, es können aber Schmierblutungen oder Durchbruchblutungen auftreten.
2. Die Tabletteneinnahme aus der aktuellen Packung kann abgebrochen werden. Die Tabletteneinnahme soll 7 Tage lang – einschließlich der Tage, an denen die Einnahme vergessen wurde – unterbrochen werden. Danach wird mit der nächsten Packung begonnen.

Kommt es nach vergessener Einnahme im regulären tablettenfreien Intervall zu keiner Entzugsblutung, muss die Möglichkeit einer Schwangerschaft in Betracht gezogen werden.

Verhalten bei gastrointestinalen Beschwerden

Bei schweren gastrointestinalen Störungen ist die Resorption möglicherweise unvollständig. Zusätzliche Verhütungsmaßnahmen sind erforderlich.

Bei Erbrechen innerhalb von 3-4 Stunden nach der Tabletten-Einnahme ist gemäß den Anleitungen unter Vorgehen bei vergessener Tabletten-Einnahme zu verfahren. Falls der gewohnte Einnahmerhythmus beibehalten werden soll, muss (müssen) die Ersatztablette(n) aus einer anderen Blisterpackung entnommen werden.

Verschieben der Menstruation

Das Verschieben der Menstruation ist keine Indikation von Libéral mite. Soll jedoch die Menstruation ausnahmsweise hinausgeschoben werden, ist die Einnahme aus der nächsten Packung ohne tablettenfreies Intervall fortzusetzen. Die Menstruation kann so lange wie gewünscht bis zum Ende der nächsten Packung verzögert werden. Während dieses Zeitraumes kann es zu Schmier- oder Durchbruchblutungen kommen. Die regelmäßige Einnahme von Libéral mite wird nach dem üblichen 7-tägigen tablettenfreien Intervall fortgesetzt.

Soll der Menstruationsbeginn auf einen anderen Wochentag als den bisher üblichen verschoben werden, kann das tablettenfreie Intervall um beliebig viele Tage verkürzt werden. Je kürzer das Intervall ist, desto unwahrscheinlicher kommt es zu einer Entzugsblutung und desto häufiger können Schmier- und Durchbruchblutungen auftreten.

4.3 Gegenanzeigen

Kombinierte hormonale Kontrazeptiva (KHK) dürfen unter folgenden Bedingungen nicht angewendet werden. Sollte eine der aufgelisteten Bedingungen oder Erkrankungen zum ersten Mal während der Einnahme eines KOK auftreten, muss die Einnahme sofort beendet werden.

- Vorliegen einer oder Risiko für eine venöse Thromboembolie (VTE)
 - Venöse Thromboembolie – bestehende VTE (auch unter Therapie mit Antikoagulanzen) oder VTE in der Vorgeschichte (z. B. tiefe Venenthrombose [TVT] oder Lungenembolie [LE])
 - Bekannte erbliche oder erworbene Prädisposition für eine venöse Thromboembolie, wie z. B. APC-Resistenz (einschließlich Faktor-V-Leiden), Antithrombin-III-Mangel, Protein-C-Mangel oder Protein-S-Mangel
 - Größere Operationen mit längerer Immobilisierung (siehe Abschnitt 4.4)
 - Hohes Risiko für eine venöse Thromboembolie aufgrund mehrerer Risikofaktoren (siehe Abschnitt 4.4)
- Vorliegen einer oder Risiko für eine arterielle Thromboembolie (ATE)
 - Arterielle Thromboembolie – bestehende ATE, ATE in der Vorgeschichte (z. B. Myokardinfarkt) oder Erkrankung im Prodromalstadium (z. B. Angina pectoris)
 - Zerebrovaskuläre Erkrankung – bestehender Schlaganfall, Schlaganfall oder prodromale Erkrankung (z. B. transitorische ischämische Attacke [TIA]) in der Vorgeschichte
 - Bekannte erbliche oder erworbene Prädisposition für eine arterielle Thromboembolie, wie z. B. Hyperhomocysteinämie und Antiphospholipid-Antikörper (Anticardiolipin-Antikörper, Lupusantikoagulans)
 - Migräne mit fokalen neurologischen Symptomen in der Vorgeschichte;
 - Hohes Risiko für eine arterielle Thromboembolie aufgrund mehrerer Risikofaktoren (siehe Abschnitt 4.4) oder eines schwerwiegenden Risikofaktors wie:
 - Diabetes mellitus mit Gefäßschädigung
 - Schwere Hypertonie
 - Schwere Dyslipoproteinämie
- bestehende oder vermutete maligne sexualhormonabhängige Erkrankungen (z. B. der Genitalien oder der Mammae);
- nicht abgeklärte vaginale Blutungen;
- bestehende oder vorausgegangene Pankreatitis im Zusammenhang mit schwerer Hypertriglyzeridämie;
- bestehende oder vorausgegangene schwere Lebererkrankung, solange sich die Leberfunktionswerte noch nicht normalisiert haben;
- bestehende oder vorausgegangene benigne oder maligne Lebertumore;
- Endometriumhyperplasie;
- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Liberal mite ist kontraindiziert für die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir enthalten, mit Arzneimitteln, die Glecaprevir/Pibrentasvir oder Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir enthalten (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Warnhinweise

Die Eignung von Liberel mite 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 Liberel mite beendet werden sollte.

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 Liberel mite, können ein bis zu doppelt so hohes Risiko aufweisen. Die Entscheidung, ein Arzneimittel anzuwenden, das nicht zu denen mit dem geringsten VTE-Risiko gehört, sollte nur nach einem Gespräch mit der Frau getroffen werden, bei dem sicherzustellen ist, dass sie Folgendes versteht: das Risiko für eine VTE bei Anwendung von Liberel mite, 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 einer einzelnen Frau kann das Risiko jedoch in Abhängigkeit von ihren zugrunde liegenden Risikofaktoren bedeutend höher sein (siehe unten).

Es wird geschätzt¹, dass im Verlauf eines Jahres 9 bis 12 von 10.000 Frauen, die ein Desogestrel-haltiges KHK anwenden, eine VTE erleiden; im Vergleich hierzu kommt es pro Jahr bei ungefähr 6² von 10.000 Frauen, die ein Levonorgestrel-haltiges KHK anwenden, zu einer VTE.

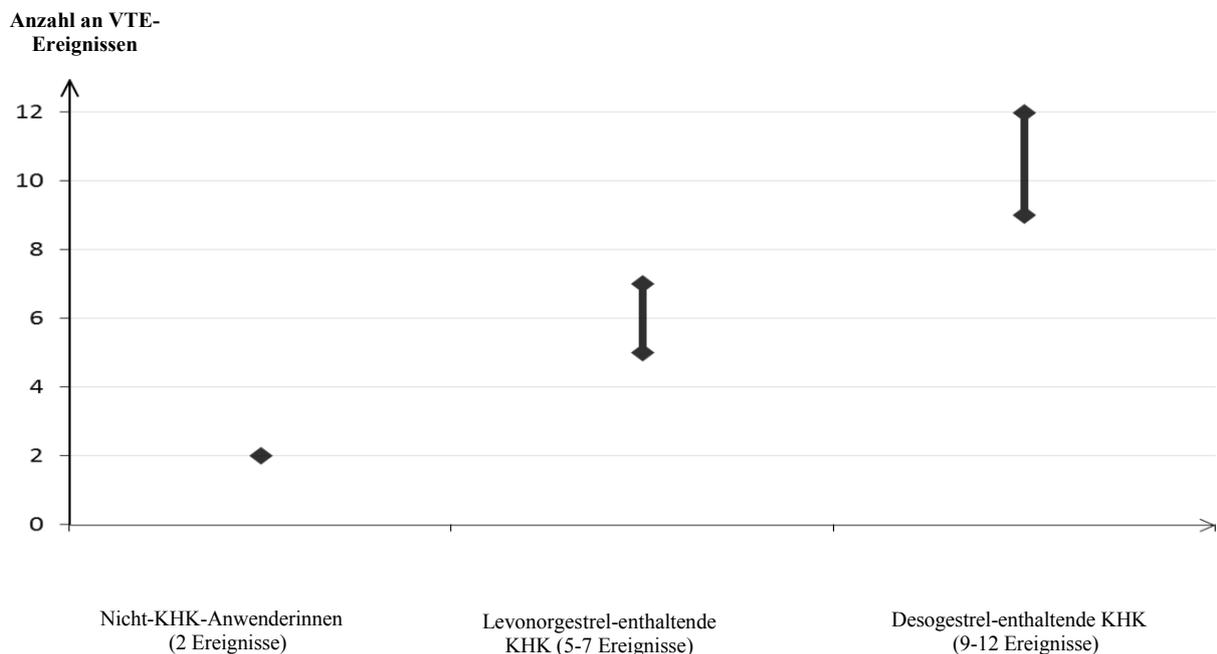
In beiden Fällen ist die Anzahl an VTE pro Jahr geringer als die erwartete Anzahl während der Schwangerschaft oder in der Zeit nach der Geburt.

VTE verlaufen in 1-2 % der Fälle tödlich.

¹ Diese Inzidenzen wurden aus der Gesamtheit der epidemiologischen Studiendaten abgeleitet, wobei relative Risiken der verschiedenen Arzneimittel im Vergleich zu Levonorgestrel-haltigen KHK verwendet wurden.

² 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.

Jährliche Anzahl an VTE-Ereignissen pro 10.000 Frauen



Äußerst selten wurde bei Anwenderinnen von KHK auch über das Auftreten von Thrombosen 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).

Liberal mitte ist kontraindiziert, wenn bei einer Frau mehrere Risikofaktoren gleichzeitig bestehen, die insgesamt zu einem hohen Risiko für eine Venenthrombose führen (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).

Tabelle: Risikofaktoren für VTE

Risikofaktor	Anmerkung
Adipositas (Body-Mass-Index über 30 kg/m ²)	Das Risiko nimmt mit steigendem BMI deutlich zu. Besonders wichtig, wenn weitere Risikofaktoren vorliegen.
Längere Immobilisierung, größere Operationen, jede Operation an Beinen oder Hüfte, neurochirurgische Operation oder schweres Trauma Hinweis: Eine vorübergehende Immobilisierung einschließlich einer Flugreise von > 4 Stunden Dauer kann ebenfalls einen Risikofaktor für eine VTE darstellen, insbesondere bei Frauen mit weiteren Risikofaktoren.	In diesen Fällen ist es ratsam, die Anwendung der Tablette (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 Liberal mite nicht vorab abgesetzt wurde.
Familiäre Vorbelastung (jede venöse Thromboembolie bei einem Geschwister oder Elternteil, insbesondere in relativ jungen Jahren, z. B. jünger als 50 Jahre).	Bei Verdacht auf eine genetische Prädisposition ist die Frau zur Beratung an einen Spezialisten zu überweisen, bevor eine Entscheidung über die Anwendung eines KHKs getroffen wird.
Andere Erkrankungen, die mit einer VTE verknüpft sind.	Krebs, systemischer Lupus erythematodes, hämolytisches urämisches Syndrom, chronisch entzündliche Darmerkrankung (Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa) und Sichelzellerkrankheit
Zunehmendes Alter	Insbesondere älter als 35 Jahre

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 zur „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). Librel mite 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).

Tabelle: Risikofaktoren für ATE

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

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 muskuläre Schwäche in Gesicht, in 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.

Tumorerkrankungen

- Die Langzeiteinnahme von oralen Kontrazeptiva ist einigen epidemiologischen Untersuchungen zufolge ein Risikofaktor für die Entstehung eines Zervixkarzinoms bei Frauen, die mit dem humanen Papillomavirus (HPV) infiziert sind. Es wird aber weiterhin kontrovers beurteilt, inwieweit dies durch andere Faktoren beeinflusst wird (z. B. häufiger durchgeführte Vorsorgeuntersuchungen (cervical screening), verändertes Sexualverhalten einschließlich Verwendung von mechanischen Verhütungsmethoden oder die Häufigkeit des Partnerwechsels).
- 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.

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 erythematodes; hämolytisch-urämisches Syndrom; Chorea minor; Herpes gestationis; Otosklerose-bedingter Hörverlust.
- Exogen verabreichte Estrogene können Symptome eines hereditären und erworbenen Angioödems auslösen oder verschlimmern.
- 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, die KOKs verwenden, 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.
- Depressive Verstimmung und Depression stellen bei der Anwendung hormonaler 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.

- Liberel mite enthält 67,66 mg Lactose-Monohydrat pro Tablette. Patientinnen mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Bei der Auswahl der Verhütungsmethode sollten alle oben angeführten Informationen berücksichtigt werden.

Ärztliche Untersuchung/Beratung

Vor der Einleitung oder Wiederaufnahme der Behandlung mit Liberel mite muss eine vollständige Anamnese (mit Erhebung der Familienanamnese) erfolgen und eine bestehende 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 Liberel mite 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 Untersuchungsrichtlinien 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.

Beeinträchtigung der Wirksamkeit

Die Wirksamkeit von kombinierten oralen Kontrazeptiva kann bei vergessener Tabletteneinnahme (siehe Abschnitt 4.2), bei gastrointestinalen Beschwerden (siehe Abschnitt 4.2) oder bei gleichzeitiger Anwendung weiterer Arzneimittel, welche die Serumkonzentration von Ethinylestradiol und/oder Etonogestrel, dem aktiven Metaboliten von Desogestrel, herabsetzen (siehe Abschnitt 4.5), beeinträchtigt sein.

Pflanzliche Arzneimittel, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten, sollten nicht gleichzeitig mit Liberel mite angewendet werden, da das Risiko besteht, dass die Plasmakonzentrationen erniedrigt werden und die Wirksamkeit von Liberel mite eingeschränkt wird (siehe Abschnitt 4.5).

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 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.

Die Entzugsblutung kann während des einnahmefreien Intervalls ausbleiben. Falls das KOK nach den in Abschnitt 4.2 angeführten Anweisungen eingenommen wurde, ist eine Schwangerschaft unwahrscheinlich. Wurde das kombinierte orale Kontrazeptivum 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.

Liberel mite enthält Natrium.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro 0,15 mg/0,02 mg Filmtablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Hinweis: Fachinformationen von gleichzeitig verordneten Arzneimitteln sollten auf mögliche Wechselwirkungen hin überprüft werden.

- Wirkungen anderer Arzneimittel auf Liberel mite

Wechselwirkungen können mit Arzneimitteln oder pflanzlichen Präparaten auftreten, die mikrosomale Enzyme induzieren, vor allem Cytochrom P450 Enzyme (CYP), was zu einer erhöhten Clearance von Sexualhormonen, und damit zu Durchbruchblutungen und/oder zu einem Versagen der kontrazeptiven Wirksamkeit führen kann.

Handhabung

Die Enzyminduktion kann bereits nach wenigen Behandlungstagen beobachtet werden. Eine maximale Enzyminduktion kann im Allgemeinen innerhalb von einigen Wochen beobachtet werden. Nach Behandlungsende kann die Enzyminduktion ca. 4 Wochen erhalten bleiben.

Kurzzeitbehandlung

Frauen, die mit einem enzyminduzierenden Arzneimittel oder pflanzlichen Präparaten behandelt werden, sollten vorübergehend zusätzlich zum KOK eine Barrieremethode oder eine andere Verhütungsmethode anwenden. Die Barrieremethode muss während der gesamten

Zeit der Behandlung mit der Begleitmedikation und noch 28 Tage nach deren Absetzen angewendet werden.

Falls die Arzneimittelbehandlung über das Ende der Tabletten der KOK-Packung hinausgeht, sollte sofort mit der Einnahme aus der nächsten Packung des KOK begonnen werden, ohne die übliche Einnahmepause.

Langzeitbehandlung

Bei Frauen unter längerfristiger Behandlung mit Leberenzym-induzierenden Wirkstoffen wird die Anwendung einer anderen zuverlässigen, nicht hormonalen Verhütungsmethode empfohlen.

Die folgenden Wechselwirkungen sind in der Literatur beschrieben.

Substanzen, die die Clearance von KOK erhöhen (verminderte Wirksamkeit von KOK durch Enzyminduktion) z. B.: Barbiturate, Bosentan, Carbamazepin, Phenytoin, Phenobarbital, Primidon, Rifampicin, einige HIV-Protease-Inhibitoren (z.B: Ritonavir) und Nicht-nukleosidische Reverse Transkriptase-Inhibitoren (z.B: Efavirenz, Nevirapin) und möglicherweise auch Felbamat, Griseofulvin, Oxcarbazepin, Topiramamat, Rifabutin und Produkte, die das pflanzliche Heilmittel Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten.

Substanzen mit variablen Auswirkungen auf die Clearance von KOK:

Bei gleichzeitiger Verabreichung mit KOK können viele Kombinationen von HIV-Proteasehemmern (z.B. Nelfinavir) und nicht-nukleosidischen Reverse-Transkriptasehemmern (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. Die Auswirkungen solcher Veränderungen können in manchen Fällen klinisch relevant sein.

Daher sollte die Fachinformation von gleichzeitig verabreichten HIV/HCV-Arzneimitteln zu Rate gezogen werden, um potentielle Wechselwirkungen und etwaige damit in Zusammenhang stehende Empfehlungen festzustellen.

Im Zweifelsfall sollten Frauen, die unter einer Therapie mit Proteasehemmern oder nicht-nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Hemmern stehen, immer eine zusätzliche Barrieremethode zur Verhütung anwenden.

Substanzen, die die Clearance von KOK vermindern (Enzyminhibitoren):

Die klinische Relevanz möglicher Wechselwirkungen mit Enzym-Inhibitoren bleibt unbekannt. Die gleichzeitige Verabreichung von starken (z. B. Ketoconazol, Itraconazol, Clarithromycin) oder mäßig starken (z. B. Fluconazol, Diltiazem, Erythromycin) CYP3A4 Inhibitoren kann die Serumkonzentrationen von Estrogenen oder Gestagenen, einschließlich Etonogestrel, erhöhen.

Etoricoxib-Dosierungen von 60 bis 120 mg/Tag haben eine 1,4 bis 1,6-fache Erhöhung der Plasmakonzentrationen von Ethinylestradiol gezeigt, respektive wenn eine gleichzeitige Einnahme eines KOK, das 0,035 mg Ethinylestradiol enthält, erfolgt.

Wirkungen von Liberel mite auf andere Arzneimittel

KOK können den Metabolismus bestimmter anderer Wirkstoffe beeinflussen. Dementsprechend können Plasma- und Gewebeskonzentrationen entweder ansteigen (z. B. Cyclosporin) oder abnehmen (z. B. Lamotrigin).

Klinische Daten lassen vermuten, dass Ethinylestradiol die Clearance von CYP1A2 Substraten hemmt und dadurch zu einem schwachen (z. B. Theophyllin) oder mittleren (z. B. Tizanidin) Anstieg in deren Plasmakonzentration führt.

Laboruntersuchungen

Die Anwendung von kontrazeptiven Steroiden kann die Ergebnisse bestimmter Labortests beeinflussen. Das schließt die biochemischen Parameter der Leber-, Schilddrüsen-, Nebennieren- und Nierenfunktion sowie die Plasmaspiegel der (Transport-) Proteine, z. B. des kortikosteroidbindenden Globulins und der Lipid-/Lipoprotein-Fractionen, die Parameter des Kohlenhydratstoffwechsels und der Blutgerinnung und Fibrinolyse ein. Im Allgemeinen bleiben diese Veränderungen jedoch innerhalb des Normbereichs.

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 hormonale 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 Liberel mite auf eine alternative Verhütungsmethode (z. B. Verhütungsmittel, die nur ein Gestagen enthalten, oder nicht hormonale Methoden) wechseln, bevor sie mit der Behandlung mit diesen Arzneimittelkombinationen beginnen. Zwei Wochen nach Beendigung der Behandlung mit diesen Arzneimittelkombinationen kann mit Liberel mite wieder begonnen werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Liberel mite darf während der Schwangerschaft nicht eingenommen werden. Tritt während der Einnahme von Liberel mite eine Schwangerschaft ein, ist die Einnahme sofort zu beenden. Allerdings hat die Mehrzahl der epidemiologischen Studien gezeigt, dass die Einnahme kombinierter Kontrazeptiva vor der Schwangerschaft weder ein erhöhtes Risiko für

Missbildungen der Kinder birgt, noch teratogene Wirkung bei versehentlicher Einnahme derselben in der Frühschwangerschaft hat.

Stillzeit

Die Laktation kann durch kombinierte orale Kontrazeptiva beeinflusst werden, da sie die Quantität der Muttermilch vermindern und die Zusammensetzung verändern können. Mit der Einnahme kombinierter oraler Kontrazeptiva soll daher erst nach dem Abstillen begonnen werden. Geringe Mengen des kontrazeptiven Steroids und/oder seiner Metaboliten können mit der Muttermilch ausgeschieden werden, es gibt aber keinerlei Hinweise auf nachteilige Auswirkungen auf die Gesundheit des Kindes.

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

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

Liberal mite hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

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, Venenthrombosen und Lungenembolien beobachtet, die in Abschnitt 4.4 eingehend behandelt werden.

Wie bei allen KOKs kann es vor allem während der ersten Anwendungsmonate zu Änderungen des Blutungsmusters kommen. Dazu zählen Änderung der Blutungshäufigkeit (fehlende Blutung, seltenere, häufigere oder dauerhafte Blutung), Blutungsintensität (reduziert oder verstärkt) oder Blutungsdauer.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt.

Sehr häufig ($\geq 1/10$); Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), Selten ($\geq 1/10.000$; $< 1/1.000$), Sehr selten ($< 1/10.000$); Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Andere Nebenwirkungen, die unter Einnahme von kombinierten oralen Kontrazeptiva aufgetreten sind*:

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
Erkrankungen des Immunsystems				Überempfindlichkeit	Verschlimmerung von Symptomen eines hereditären und erworbenen Angioödems
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			Flüssigkeitsretention		
Psychiatrische Erkrankungen		Depressive Stimmung, Stimmungsschwankungen, Nervosität	Libidominderung	Libidosteigerung	
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerzen, Schwindel	Migräne		
Augenerkrankungen				Kontaktlinsenunverträglichkeit	
Gefäßerkrankungen			Bluthochdruck	Venöse Thromboembolien, Arterielle Thromboembolien	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Übelkeit, Bauchschmerzen	Erbrechen, Diarrhoe		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		Akne	Ausschlag, Urticaria	Erythema nodosum, Erythema multiforme, Chloasma	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Unregelmäßige Menstruation	Brustschmerzen, Druckempfindlichkeit der Brüste, Amenorrhoe, Dysmenorrhoe, Prämenstruelles Syndrom	Hypertrophie der Brüste	Vaginaler Fluor, Brustdrüsensekretion	
Untersuchungen		Gewichtszunahme		Gewichtsverlust	

* Der passendste MedDRA Terminus zur Beschreibung einer unerwünschten Arzneimittelwirkung wird in der Tabelle angegeben. Synonyma oder ähnliche Erkrankungen sind nicht angeführt, sollten jedoch ebenso berücksichtigt werden.

Es wurden weitere Nebenwirkungen bei Anwenderinnen von KHK berichtet; diese sind u.a. Hypertonie, hormonabhängige Tumoren (z. B. Lebertumoren, Brustkrebs), Chloasma, und werden im Abschnitt 4.4 eingehender behandelt.

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

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Die Toxizität von Desogestrel und Ethinylestradiol ist sehr gering. Es gibt keine Berichte über schwerwiegende gesundheitsschädliche Folgen bei Überdosierung
Symptome, die eventuell auftreten können; Übelkeit, Erbrechen und bei jungen Mädchen leichte vaginale Blutungen. Ein Antidot ist nicht bekannt, die Behandlung hat symptomatisch zu erfolgen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Sexualhormone und Modulatoren des Genitalsystems, Hormonale Kontrazeptiva zur systemischen Anwendung, Gestagene und Estrogene, fixe Kombinationen

ATC Code: G03AA09

Die kontrazeptive Wirkung von KOK basiert auf dem Zusammenspiel verschiedener Faktoren, als deren wichtigste die Ovulationshemmung und die Veränderung des Zervixsekrets anzusehen sind. Neben der kontrazeptiven Wirkung haben KOK verschiedene positive Eigenschaften, die neben den negativen Eigenschaften (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8) hilfreich bei der Entscheidung über die Methode zur Empfängnisverhütung sein können. Der Zyklus ist regelmäßiger, die Menstruation oft weniger schmerzhaft, und die Blutung ist leichter. Letzteres verringert die Häufigkeit von Eisenmangel.

Außerdem verringern höher dosierte KHKs (0,050 mg Ethinylestradiol) das Risiko für gutartige Brustkrankungen, Ovarialzysten, Infektionen des Beckens, ektopische Schwangerschaften und Endometrium- und Ovarialkarzinom. Ob dies auf niedriger dosierte KHKs zutrifft, bleibt nachzuweisen.

Kinder und Jugendliche:

Es sind keine klinischen Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit für die Anwendung bei Jugendlichen unter 18 Jahren verfügbar.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Desogestrel

Resorption

Nach Einnahme wird Desogestrel rasch und vollständig resorbiert und zu Etonogestrel umgewandelt. Maximale Serumspiegel werden etwa 1,5 Stunden nach Einzeldosis erreicht. Die Bioverfügbarkeit beträgt 62-81%.

Verteilung

Etonogestrel wird an Serumalbumin und an sexualhormonbindendes Globulin (SHBG) gebunden. Nur 2-4% der Gesamtkonzentration im Serum sind freie Steroide, 40-70% sind spezifisch an SHBG gebunden. Die durch Ethinylestradiol bedingte Zunahme an SHBG beeinflusst die Verteilung über die Serumproteine und führt zu einem Anstieg der an SHBG gebundenen Fraktion und zu einer Abnahme der an Albumin gebundenen Fraktion. Das scheinbare Verteilungsvolumen von Desogestrel beträgt 1,5 l/kg.

Biotransformation

Etonogestrel wird vollständig über die bekannten Wege des Steroidstoffwechsels metabolisiert. Die metabolische Clearance aus dem Serum beträgt 2 ml/min/kg. Es wurde keine Interaktion mit dem gleichzeitig verabreichten Ethinylestradiol nachgewiesen. In vitro ist Ethinylestradiol ein reversibler Inhibitor von CYP2C19, CYP1A1 und CYP1A2 sowie ein auf Mechanismus basierender Inhibitor für CYP3A4/5, CYP2C8 und CYP2J2.

Elimination

Die Etonogestrel Serumspiegel nehmen in zwei Phasen ab. Die terminale Dispositionsphase hat eine Halbwertszeit von etwa 30 Stunden. Desogestrel und seine Metaboliten werden mit dem Harn und der Galle in einem Verhältnis von etwa 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 steigen die Serumwerte um das 2-3fache an und erreichen in der zweiten Hälfte des Verabreichungszyklus Steady State Bedingungen.

Ethinylestradiol

Resorption

Ethinylestradiol wird schnell und vollständig resorbiert, und Spitzenplasmaspiegel werden nach 1,5 Stunden erreicht. Als Resultat der präsystemischen Konjugation und des first-pass-Metabolismus liegt die absolute Bioverfügbarkeit bei 60%.

Verteilung

Ethinylestradiol ist in hohem Ausmaß, aber unspezifisch an Serumalbumin gebunden (ca. 98,5 %) und bewirkt eine Zunahme der Serumkonzentrationen von SHBG. Das scheinbare Verteilungsvolumen betrug ca. 5 l/kg.

Biotransformation

Ethinylestradiol wird präsystemisch sowohl in der Schleimhaut des Dünndarms als auch in der Leber konjugiert. Es wird primär durch aromatische Hydroxylierung metabolisiert und in eine Vielzahl hydroxylierter und methylierter Metaboliten umgewandelt, die in freier Form und konjugiert als Glucuronide und Sulfate auftreten. Die metabolische Clearance beträgt etwa 5 ml/min/kg.

Elimination

Die Ethinylestradiol Serumspiegel nehmen in zwei Phasen ab. Die terminale Dispositionsphase hat eine Halbwertszeit von etwa 24 Stunden. Ethinylestradiol wird nicht in unveränderter Form ausgeschieden. Die Metaboliten werden mit dem Harn und der Galle in einem Verhältnis von 4:6 mit einer Halbwertszeit von etwa 24 Stunden ausgeschieden.

Steady State Bedingungen

Die Steady State Konzentrationen werden nach 3-4 Tagen erreicht, wobei die Serumkonzentrationen um 30-40% höher sind als nach Gabe einer Einzeldosis.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Daten basierend auf üblichen Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität, karzinogenem Potential und Reproduktionstoxizität ergaben keine Hinweise auf besondere Risiken für die Anwendung beim Menschen. Es ist jedoch zu bedenken, dass Sexualsteroid das Wachstum bestimmter hormonabhängiger Gewebe und Tumoren fördern können.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Lactose-Monohydrat
Kartoffelstärke
Povidon K30
Stearinsäure
Siliciumdioxid
 α -Tocopherol
Magnesiumstearat
Chinolingelb E 104

Tablettenüberzug:

Hypromellose
Macrogol 6000
Propylenglycol

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PVDC/Aluminium-Blisterpackungen zu 21 Filmtabletten oder 3x21 Filmtabletten
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Kwizda Pharma GmbH, A-1160 Wien

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 1-24553

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 18. Juni 2002

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 31. Januar 2007

10. STAND DER INFORMATION

Mai 2024

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig.