

## ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Cycle ratiopharm 75 Mikrogramm Filmtabletten

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 75 Mikrogramm Desogestrel.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Filmtablette enthält 54,35 Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Weiß bis cremefarbene, runde, bikonvexe Tabletten mit einem Durchmesser von 5,4-5,8 mm und ohne Prägung.

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

Orale Kontrazeption.

#### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

##### Dosierung

Um eine kontrazeptive Wirkung zu erreichen, muss Cycle ratiopharm wie beschrieben angewendet werden (siehe „Wie Cycle ratiopharm einzunehmen ist“ und „Erstanwendung von Cycle ratiopharm“).

Spezielle Patientengruppen

##### *Nierenfunktionsstörung*

Es wurden keine klinischen Studien bei Patientinnen mit Nierenfunktionsstörung durchgeführt.

##### *Leberfunktionsstörung*

Es wurden keine klinischen Studien bei Patientinnen mit Leberfunktionsstörung durchgeführt. Da der Metabolismus der Steroidhormone bei Patienten mit schwerer Lebererkrankung beeinträchtigt sein könnte, ist die Anwendung von Cycle ratiopharm bei diesen Frauen, solange die Leberwerte sich nicht normalisiert haben, nicht indiziert (siehe Abschnitt 4.3).

##### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Cycle ratiopharm bei Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht nachgewiesen. Es liegen keine Daten vor.

##### Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

## **Anwendung von Cycle ratiopharm**

Die Tabletten müssen jeden Tag ungefähr zur gleichen Zeit eingenommen werden, damit das Intervall zwischen zwei Tabletten immer 24 Stunden beträgt. Die erste Filmtablette soll am ersten Tag der Regelblutung eingenommen werden. Danach wird täglich jeweils eine Filmtablette eingenommen, auch wenn Blutungen auftreten. Wenn die Filmtabletten eines Blisters aufgebraucht sind, wird unmittelbar am nächsten Tag mit der ersten Filmtablette eines neuen Blisters begonnen.

### **Erstanwendung von Cycle ratiopharm**

*Keine hormonalen Kontrazeptiva im letzten Monat*

Die Tabletteneinnahme muss am 1. Tag des natürlichen weiblichen Zyklus (Tag 1 ist der erste Tag der Menstruation) begonnen werden. Beginn an den Tagen 2-5 ist erlaubt, jedoch wird während der ersten sieben Einnahmetage des ersten Zyklus eine Barrieremethode empfohlen.

*Nach einem Abort im 1. Trimenon*

Nach einem Abort im 1. Trimenon wird ein sofortiger Beginn empfohlen. In diesem Fall ist keine zusätzliche Verhütungsmethode notwendig.

*Nach einer Geburt oder einem Abort im 2. Trimenon*

Die Frau sollte angehalten werden, die Einnahme an einem beliebigen Tag zwischen Tag 21 und 28 nach der Geburt oder dem Abort im 2. Trimenon zu beginnen. Bei einem späteren Einnahmebeginn muss ihr geraten werden, in den ersten 7 Tagen der Tabletteneinnahme eine zusätzliche Barrieremethode zur Kontrazeption anzuwenden. Wenn jedoch bereits Geschlechtsverkehr stattgefunden hat, muss eine Schwangerschaft vor dem Beginn der Anwendung von Cycle ratiopharm ausgeschlossen werden oder die Frau muss bis zu ihrer ersten Menstruationsblutung warten. Weitere Informationen für stillende Frauen siehe Abschnitt 4.6.

### **Erstanwendung von Cycle ratiopharm nach anderen Verhütungsmethoden**

*Umstellung von einem kombinierten hormonalen Kontrazeptivum (kombiniertes orales Kontrazeptivum (KOK), Vaginalring oder transdermales Verhütungspflaster).*

Die Frau soll mit der Einnahme von Cycle ratiopharm vorzugsweise am Tag nach der letzten wirkstoffhaltigen Tablette (die letzte Tablette mit den Wirkstoffen) des vorhergehenden KOK oder am Tag der Entfernung von Vaginalring oder transdermalem Verhütungspflaster beginnen. In diesen Fällen ist keine zusätzliche Verhütungsmethode notwendig. Möglicherweise sind nicht alle Verhütungsmethoden in allen EU Ländern auf dem Markt.

Die Frau kann auch spätestens am Tag nach der üblichen tablettenfreien, pflasterfreien, ringfreien Pause oder der letzten Placebotablette des vorhergehenden kombinierten hormonalen Kontrazeptivums beginnen, allerdings wird für die ersten sieben Tage der Tabletteneinnahme eine zusätzliche Barrieremethode empfohlen.

*Umstellung von einem Gestagenmonopräparat (reine Gestagenpille, Injektion, Implantat oder von einem gestagen-freisetzenden Intrauterinsystem (IUS)).*

Die Frau kann an jedem beliebigen Tag von der reinen Gestagenpille auf Cycle ratiopharm umstellen (bei einem Implantat oder IUS am Tag der Entfernung, bei einer Injektion am nächsten Fälligkeitsdatum).

### **Vergessene Tabletten**

Der kontrazeptive Schutz kann beeinträchtigt sein, wenn mehr als 36 Stunden zwischen zwei Tabletten vergangen sind. Wenn die Anwenderin sich weniger als 12 Stunden zu spät daran erinnert, soll diese Tablette sofort und die nächste Tablette wieder zur üblichen Zeit eingenommen werden. Sind seit der üblichen Einnahmezeit mehr als 12 Stunden vergangen, sollte 7 Tage lang eine zusätzliche Methode der Schwangerschaftsverhütung angewendet werden. Wenn während der ersten Woche der Einnahme, bei Ersteinnahme von Cycle ratiopharm, Tabletten vergessen wurden und in der Woche zuvor Geschlechtsverkehr stattgefunden hat, sollte die Möglichkeit einer Schwangerschaft erwogen werden.

### **Verhalten bei gastrointestinalen Beschwerden**

Bei schweren gastrointestinalen Störungen ist die Resorption möglicherweise unvollständig, und es sollte zusätzlich verhütet werden.

Wenn es innerhalb von 3-4 Stunden nach Tabletteneinnahme zu Erbrechen kommt, kann die Resorption unvollständig sein. In diesem Fall gelten die gleichen Richtlinien wie im Abschnitt 4.2 für vergessene Tabletten.

### **Überwachung der Anwendung**

Vor der Verschreibung ist eine sorgfältige Anamnese zu erheben und eine sorgfältige gynäkologische Untersuchung durchzuführen, um eine Schwangerschaft auszuschließen. Zyklusstörungen wie Oligomenorrhoe oder Amenorrhoe sollen vor der Verschreibung abgeklärt werden. Die Häufigkeit der Kontrolluntersuchungen ist individuell verschieden.

Dabei sollte die Möglichkeit der Beeinflussung latenter oder manifester Erkrankungen durch die Einnahme von Cycle ratiopharm entsprechend berücksichtigt und die Kontrolluntersuchungen entsprechend zeitlich abgestimmt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Auch bei regelmäßiger Einnahme von Cycle ratiopharm können Zwischenblutungen auftreten. Bei sehr häufig und sehr unregelmäßig auftretenden Blutungen sollte die Anwendung einer anderen Verhütungsmethode erwogen werden. Bei Fortbestehen der Symptome sollte eine organische Ursache ausgeschlossen werden.

Tritt unter der Behandlung eine Amenorrhoe auf, so hängen die erforderlichen Maßnahmen davon ab, ob die Filmtabletten entsprechend den Vorschriften eingenommen wurden, und können einen Schwangerschaftstest einschließen.

Wenn eine Schwangerschaft eintritt, ist die Behandlung abzusetzen.

Die Frauen müssen darüber informiert werden, dass Cycle ratiopharm keinen Schutz vor HIV (AIDS) und anderen sexuell übertragbaren Krankheiten gewährt.

### **4.3 Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Aktive venöse thromboembolische Erkrankungen.
- Bestehende oder Anamnese einer schweren Lebererkrankung, solange die Leberfunktionswerte noch nicht im Normbereich liegen.
- Bekannte oder vermutete sexualsteroidsensitive bösartige Tumore.
- Nicht abgeklärte vaginale Blutungen.

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Wenn eine(r) der unten angeführten Erkrankungen/Risikofaktoren zutrifft, sollte der Nutzen der Gestagengabe gegen mögliche Risiken bei jeder Frau individuell beurteilt und mit ihr besprochen werden, bevor sie sich zur Anwendung von Cycle ratiopharm entschließt. Kommt es zu einer Verschlechterung oder zu erstmaligem Auftreten einer dieser Erkrankungen, sollte die Frau ihren Arzt aufsuchen. Der Arzt sollte dann über das Absetzen der Einnahme von Cycle ratiopharm entscheiden.

#### *Brustkrebs*

Das Brustkrebsrisiko steigt im Allgemeinen mit zunehmendem Lebensalter. Während der Anwendung von kombinierten oralen Kontrazeptiva (KOKs) ist das Risiko einer Diagnose von Brustkrebs geringfügig erhöht. Dieses erhöhte Risiko verringert sich kontinuierlich innerhalb von 10 Jahren nach Beendigung der Einnahme von KOKs und steht nicht im Zusammenhang mit der Dauer der Einnahme, sondern mit dem Alter der Frau, wenn sie ein KOK anwendet. Die angenommene Anzahl von diagnostizierten Fällen, die unter 10.000 Frauen auftreten, die KOKs einnehmen (bis 10 Jahre nach

Beendigung der Anwendung) im Vergleich zu Nicht-Anwenderinnen im selben Zeitraum wurde für die jeweiligen Altersgruppen berechnet und wird in der folgenden Tabelle dargestellt.

Altersgruppe	geschätzte Fallzahl bei KOK Anwenderinnen	geschätzte Fallzahl bei Nicht-Anwenderinnen
16-19 Jahre	4,5	4
20-24 Jahre	17,5	16
25-29 Jahre	48,7	44
30-34 Jahre	110	100
35-39 Jahre	180	160
40-44 Jahre	260	230

Das Risiko bei Anwenderinnen reiner Gestagenpillen (GOKs) wie Cycle ratiopharm ist möglicherweise ungefähr gleich groß wie das in Verbindung mit KOKs. Bei GOKs ist jedoch der Beweis weniger schlüssig. Verglichen mit dem Risiko, jemals im Leben an Brustkrebs zu erkranken, ist das erhöhte Risiko im Zusammenhang mit KOKs gering. Die Fälle von Brustkrebs, die bei KOK Anwenderinnen diagnostiziert werden, sind eher weniger fortgeschritten als bei Frauen, die keine KOKs anwendeten. Das erhöhte Risiko bei KOK Anwenderinnen kann Folge einer früheren Diagnosestellung, von biologischen Wirkungen der Pille oder einer Kombination von beidem sein.

#### *Lebererkrankungen*

Da eine biologische Wirkung der Gestagene auf Leberkrebs nicht ausgeschlossen werden kann, sollte eine individuelle Nutzen-/Risiko-Bewertung bei jenen Frauen gemacht werden, die an Leberkrebs leiden. Bei akuten oder chronischen Leberfunktionsstörungen sollte die Frau zur Untersuchung und Beratung an einen Fachmann überwiesen werden.

#### *Thrombosen*

Epidemiologische Untersuchungen haben einen Zusammenhang zwischen der Anwendung von KOKs mit einem gehäuften Auftreten von venösen Thromboembolien (VTE, tiefe Venenthrombose und Lungenembolie) ergeben. Obwohl die klinische Relevanz dieser Ergebnisse für Desogestrel, das als orales Kontrazeptivum ohne Östrogen-Komponente verwendet wird, unbekannt ist, soll Cycle ratiopharm im Fall einer Thrombose abgesetzt werden. Ein Absetzen von Cycle ratiopharm sollte auch im Fall einer längerfristigen Immobilisation aufgrund einer Operation oder Krankheit in Erwägung gezogen werden. Frauen mit thromboembolischen Erkrankungen in der Anamnese sollten über die Möglichkeit eines Rezidivs aufgeklärt werden.

#### *Diabetiker*

Obwohl Gestagene die periphere Insulinresistenz und Glucosetoleranz beeinflussen können, gibt es keine Hinweise darauf, dass das Therapieschema des Diabetes bei Einnahme von reinen Gestagenpillen angepasst werden muss. Diabetische Patientinnen sollten jedoch während der ersten Monate der Anwendung engmaschig kontrolliert werden.

#### *Hypertonie*

Wenn sich unter der Einnahme von Cycle ratiopharm eine chronische Hypertonie entwickelt oder ein signifikanter Blutdruckanstieg nicht adäquat auf eine antihypertensive Therapie anspricht, sollte das Absetzen von Cycle ratiopharm in Betracht gezogen werden.

#### *Andere Erkrankungen*

Die Behandlung mit Cycle ratiopharm führt zu verringerten Östradiol-Serumspiegeln bis zu einem Wert, der vergleichbar ist mit dem in der frühen Follikelphase. Es ist bis jetzt nicht bekannt, ob diese Verringerung eine klinisch relevante Wirkung auf die Knochenmineraldichte hat.

Bei herkömmlichen reinen Gestagenpillen ist der Schutz vor ektopischen Schwangerschaften nicht so gut wie mit kombinierten oralen Kontrazeptiva, was mit dem häufigen Auftreten von Ovulationen während der Einnahme von reinen Gestagenpillen in Zusammenhang gebracht wird. Trotz der Tatsache, dass Cycle ratiopharm stetig die Ovulation hemmt, sollte eine ektopische Schwangerschaft

differentialdiagnostisch erwogen werden, wenn die Frau an Amenorrhoe oder Unterleibsschmerzen leidet.

Insbesondere bei Frauen mit anamnestisch bekanntem Chloasma gravidarum kann es gelegentlich zu einem Chloasma kommen. Bei erhöhter Chloasma-Neigung sollten die Frauen direkte Sonneneinstrahlung und UV-Strahlung während der Anwendung von Cycle ratiopharm vermeiden.

Über folgende Erkrankungen wurde während einer Schwangerschaft und der Anwendung von Sexualsteroiden berichtet, wobei ein Zusammenhang mit der Gabe von Gestagenen nicht erwiesen ist:

- Ikterus und/oder Pruritus im Zusammenhang mit Cholestase;
- Bildung von Gallensteinen; Porphyrie;
- systemischer Lupus erythematodes;
- hämolytisches urämisches Syndrom;
- Sydenham'sche Chorea;
- Herpes gestationis;
- durch Otosklerose bedingter Hörverlust;
- (erbliches) Angioödem.

Depressive Verstimmung und Depression stellen bei der Anwendung hormoneller Kontrazeptiva allgemein bekannte Nebenwirkungen dar (siehe Abschnitt 4.8). Depressionen können schwerwiegend sein und sind ein allgemein bekannter Risikofaktor für suizidales Verhalten und Suizid. Frauen sollte geraten werden, sich im Falle von Stimmungsschwankungen und depressiven Symptomen – auch wenn diese kurz nach Einleitung der Behandlung auftreten - mit ihrem Arzt in Verbindung zu setzen.

Die Wirksamkeit von Cycle ratiopharm kann im Fall vergessener Tabletten (Abschnitt 4.2), gastrointestinaler Erkrankungen (Abschnitt 4.2) oder gleichzeitiger Verabreichung von Arzneimitteln, die die Plasmakonzentration von Etonogestrel (dem aktiven Metaboliten von Desogestrel) herabsetzen (Abschnitt 4.5), reduziert sein.

### Sonstige Bestandteile

#### *Laktose*

Patientinnen mit der seltenen hereditären Galactoseintoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

#### *Labortests*

Die unter Anwendung von KOKs gewonnenen Daten haben gezeigt, dass Sexualsteroid die Ergebnisse bestimmter Labortests einschließlich biochemischer Parameter der Leber-, Schilddrüsen-, Nebennieren- und Nierenfunktion, Plasmaspiegel von (Carrier-) Proteinen wie Kortikosteroid-bindendes Globulin und Lipid- bzw. Lipoproteinfraktionen, Parameter des Kohlenhydratstoffwechsels sowie der Blutgerinnung und Fibrinolyse beeinflussen können. Diese Änderungen bewegen sich im Allgemeinen innerhalb des Normalbereichs. Es ist nicht bekannt, inwieweit dies auch auf reine Gestagenpräparate zutrifft.

## **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

### **Wechselwirkungen**

Anmerkung: Um mögliche Wechselwirkungen festzustellen, sollten die Fachinformationen gleichzeitig verabreichter Arzneimittel gelesen werden.

#### **Wirkung anderer Arzneimittel auf Cycle ratiopharm**

Wechselwirkungen können mit Arzneimitteln auftreten, die mikrosomale Enzyme induzieren, was zu einer erhöhten Clearance von Sexualhormonen und zu Durchbruchblutungen und/oder zu kontrazeptivem Versagen führen kann.

### *Management*

Eine Enzyminduktion kann bereits nach wenigen Behandlungstagen auftreten. Die maximale Enzyminduktion tritt üblicherweise innerhalb weniger Wochen auf. Nach Beendigung der Behandlung mit dem Arzneimittel kann die Enzyminduktion für ca. 4 Wochen anhalten.

### *Kurzzeitbehandlung*

Frauen, die mit leberenzyminduzierenden Arzneimitteln oder pflanzlichen Präparaten behandelt werden, müssen darauf hingewiesen werden, dass die Wirksamkeit von Cycle ratiopharm vermindert sein kann. Zusätzlich zu Cycle ratiopharm sollte eine Barrieremethode angewendet werden. Die Barrieremethode ist während der gesamten Dauer der gleichzeitigen medikamentösen Therapie und bis zu 28 Tage lang nach Absetzen des leberenzyminduzierenden Arzneimittels anzuwenden.

### *Langzeitbehandlung*

Bei Langzeitbehandlung mit enzyminduzierenden Arzneimitteln sollte eine alternative Verhütungsmethode in Betracht gezogen werden, die nicht durch enzyminduzierende Arzneimittel beeinflusst wird.

### *Substanzen, die die Clearance kontrazeptiver Hormone erhöhen (verminderte kontrazeptive Wirksamkeit durch Enzyminduktion), z. B.*

Barbiturate, Bosentan, Carbamazepin, Phenytoin, Primidon, Rifampicin, Efavirenz und möglicherweise auch Felbamat, Griseofulvin, Oxcarbazepin, Topiramat, Rifabutin und Präparate, die das pflanzliche Arzneimittel Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten.

### *Substanzen mit unterschiedlichen Auswirkungen auf die Clearance kontrazeptiver Hormone*

Bei gleichzeitiger Anwendung mit hormonellen Kontrazeptiva können viele Kombinationen von HIV-Protease-Inhibitoren (z. B. Ritonavir, Nelfinavir) und nicht-nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (z. B. Nevirapin) und/oder Arzneimittelkombinationen gegen das Hepatitis-C-Virus (HCV) (z. B. Boceprevir, Telaprevir) die Plasmakonzentrationen von Gestagenen erhöhen oder erniedrigen. In einigen Fällen kann der Nettoeffekt dieser Veränderungen klinisch relevant sein. Aus diesem Grund sind die Fachinformationen von gleichzeitig angewendeten HIV/HCV Arzneimitteln zu konsultieren, um mögliche Wechselwirkungen zu identifizieren und alle damit verbundenen Empfehlungen beachten zu können. Im Zweifelsfall sollten Frauen eine zusätzliche mechanische Verhütungsmethode anwenden, wenn sie mit einem Protease-Inhibitor oder nicht-nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren behandelt werden.

### *Substanzen, die die Clearance kontrazeptiver Hormone erniedrigen (Enzymhemmer)*

Eine gleichzeitige Verabreichung von starken (z. B. Ketoconazol, Itraconazol, Clarithromycin) oder mäßig starken (z. B. Fluconazol, Diltiazem, Erythromycin) CYP3A4-Hemmern kann die Serumkonzentrationen von Gestagenen, einschließlich Etonogestrel, dem aktiven Metaboliten von Desogestrel, erhöhen.

### **Wirkung von Cycle ratiopharm auf andere Arzneimittel**

Hormonale Kontrazeptiva können mit dem Metabolismus anderer Arzneimittel interferieren. Aus diesem Grund können Plasma- und Gewebekonzentrationen anderer Wirkstoffe entweder steigen (z. B. Cyclosporin) oder sinken (z. B. Lamotrigin).

## **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

### Schwangerschaft

Cycle ratiopharm ist in der Schwangerschaft nicht indiziert. Tritt eine Schwangerschaft während der Anwendung von Cycle ratiopharm auf, muss die Einnahme beendet werden.

Tierexperimentelle Untersuchungen haben gezeigt, dass sehr hohe Dosen gestagener Substanzen eine Maskulinisierung von weiblichen Feten hervorrufen können.

Aus umfangreichen epidemiologischen Studien ergab sich weder ein erhöhtes Missbildungsrisiko für Kinder, wenn die Mütter KOKs vor der Schwangerschaft einnahmen, noch wenn eine versehentliche Einnahme während der Frühschwangerschaft stattfand. Pharmakovigilanz-Daten, die mit verschiedenen desogestrelhaltigen KOKs erfasst wurden, zeigen auch kein erhöhtes Risiko.

#### Stillzeit

Auf der Grundlage von Daten aus klinischen Studien scheint Cycle ratiopharm keinen Einfluss auf die Produktion oder die Qualität (Protein-, Lactose- oder Fettkonzentrationen) der Muttermilch zu haben. Allerdings wurde nach der Markteinführung in seltenen Fällen über eine verminderte Muttermilchproduktion während der Anwendung von Cycle ratiopharm berichtet. Geringe Mengen von Etonogestrel gehen in die Muttermilch über. Aufgrund dessen können 0,01 Mikrogramm bis 0,05 Mikrogramm Etonogestrel pro kg Körpergewicht pro Tag vom Kind aufgenommen werden (auf der Grundlage einer geschätzten Muttermilchaufnahme von 150 ml/kg/Tag). Wie andere Pillen, die nur Gestagen enthalten, kann Cycle ratiopharm während der Stillzeit angewendet werden. Es stehen begrenzt Langzeitdaten von Kindern zur Verfügung, deren Mütter 4 bis 8 Wochen postpartum mit der Einnahme von Desogestrel begonnen haben. Die Kinder wurden 7 Monate lang gestillt und bis zum Alter von 1,5 (n = 32) oder 2,5 Jahren (n = 14) beobachtet. In der Beurteilung von Wachstum und physischer sowie psychomotorischer Entwicklung gab es keinerlei Anzeichen für Unterschiede zu Kindern, deren Mütter in der Stillzeit eine Kupferspirale verwendeten. Aufgrund der verfügbaren Daten kann Desogestrel während der Stillzeit angewendet werden. Dennoch sollten Entwicklung und Wachstum eines Kindes, dessen Mutter während der Stillzeit Cycle ratiopharm anwendet, sorgfältig überwacht werden.

#### Fertilität

Cycle ratiopharm ist zur Schwangerschaftsverhütung indiziert. Informationen zu wiedereintretender Fertilität (Ovulation) finden Sie in Abschnitt 5.1.

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

Cycle ratiopharm hat keinen oder geringfügigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

### **4.8 Nebenwirkungen**

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen in klinischen Studien sind Blutungsunregelmäßigkeiten. Manche Arten der Blutungsunregelmäßigkeiten wurden bei bis zu 50% der Desogestrel-Anwenderinnen berichtet. Da Cycle ratiopharm im Gegensatz zu anderen reinen Gestagenpillen die Ovulation nahezu 100%ig hemmt, sind Zwischenblutungen häufiger als bei anderen reinen Gestagenpräparaten. Bei 20 bis 30% der Frauen können häufiger Blutungen auftreten, bei weiteren 20% kommt es dagegen weniger oft zu Blutungen oder zu keinen Blutungen. Vaginale Blutungen können auch von längerer Dauer sein. Nach einigen Behandlungsmonaten besteht tendenziell ein Rückgang der Blutungshäufigkeit. Information, Beratung und ein Blutungstagebuch können die Akzeptanz der Frauen gegenüber dem Blutungsmuster verbessern.

Die anderen, in klinischen Studien mit Desogestrel am häufigsten berichteten Nebenwirkungen (> 2,5%) waren Akne, Stimmungsschwankungen, Schmerzen in den Brüsten, Übelkeit und Gewichtszunahme. Die Nebenwirkungen sind in untenstehender Tabelle angeführt.

Die Nebenwirkungen sind nach Systemorganklasse und Häufigkeit geordnet:

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)

Organsystem	Häufigkeit der Nebenwirkungen			
	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Vaginalinfektion		
Erkrankungen des Immunsystems				Überempfindlichkeit, einschließlich Angioödem und Anaphylaxie
Psychiatrische Erkrankungen	Stimmungsschwankungen, depressive Stimmung, verminderte Libido			
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen			
Augenerkrankungen		Kontaktlinsenunverträglichkeit		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit	Erbrechen		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Akne	Alopezie	Hautausschlag, Urticaria, Erythema nodosum	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Schmerzen in den Brüsten, unregelmäßige Blutungen, Amenorrhoe	Dysmenorrhoe, Ovarialzyste		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Müdigkeit		
Untersuchungen	Gewichtszunahme			

Während der Anwendung von Desogestrel kann es zu Absonderungen aus den Brüsten kommen. In seltenen Fällen wurde über ektopische Schwangerschaften berichtet (siehe Abschnitt 4.4). Außerdem kann sich ein angeborenes Angioödem verschlechtern (siehe Abschnitt 4.4).

Bei Frauen, die (kombinierte) orale Kontrazeptiva einnehmen, wurden einige (schwerwiegende) unerwünschte Wirkungen berichtet. Diese schließen venöse thromboembolische Erkrankungen, arterielle thromboembolische Erkrankungen, hormonabhängige Tumore (z. B. Lebertumore, Brustkrebs) und Chloasma ein, von denen einige ausführlicher im Abschnitt 4.4 besprochen werden.

Wechselwirkungen zwischen anderen Arzneimitteln (Enzyminduktoren) und hormonellen Kontrazeptiva können zu Durchbruchblutungen und/oder Versagen der Kontrazeption führen (siehe Abschnitt 4.5).

### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung direkt über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen  
Traisengasse 5  
1200 WIEN  
ÖSTERREICH  
Fax: + 43 (0) 50 555 36207  
Website: <http://www.basg.gv.at/>

#### **4.9 Überdosierung**

Es gibt keine Berichte über schwerwiegende gesundheitsschädliche Wirkungen einer Überdosis. Auftretende Symptome könnten in diesem Fall Übelkeit, Erbrechen und leichte vaginale Blutungen bei jungen Frauen sein. Es gibt kein Antidot, und die weitere Behandlung sollte symptomatisch sein.

### **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

#### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Hormonelle Kontrazeptiva zur systemischen Anwendung,  
ATC-Code: G03AC09

##### *Wirkmechanismus*

Cycle ratiopharm ist eine reine Gestagenpille, die das Gestagen Desogestrel enthält. Wie andere Gestagenpillen kann Cycle ratiopharm bei Frauen angewendet werden, die keine Östrogene anwenden dürfen oder möchten. Im Gegensatz zu herkömmlichen reinen Gestagenpillen wird die kontrazeptive Wirkung von Cycle ratiopharm in erster Linie durch die Hemmung der Ovulation erreicht. Die erhöhte Viskosität des Cervikalschleims gehört zu den weiteren Wirkungen.

##### *Klinische Wirksamkeit und Sicherheit*

In Untersuchungen über zwei Zyklen, in denen das Auftreten einer Ovulation als Gestagenspiegel über 16 nmol/L an 5 aufeinander folgenden Tagen definiert wurde, lag die Inzidenz einer Ovulation bei 1% (1/103) mit einem 95% Konfidenzintervall von 0,02%-5,29% in der ITT-Gruppe (Anwender- und Methodenfehler). Ovulationshemmung wurde vom ersten Anwendungszyklus an erzielt. Nach Absetzen von Desogestrel nach 2 Zyklen (56 Tagen) trat in dieser Studie die Ovulation nach durchschnittlich 17 Tagen (7-30 Tage) wieder ein.

In einer vergleichenden Wirksamkeitsstudie (in der ein maximales Überschreiten des Einnahmezeitpunkts von 3 Stunden erlaubt war) war der gesamte ITT-Pearl-Index für Desogestrel 0,4 (95% Konfidenzintervall 0,09–1,20) verglichen mit 1,6 (95% Konfidenzintervall 0,42–3,96) für 30 µg Levonorgestrel.

Der Pearl-Index von Cycle ratiopharm ist mit dem für die üblicherweise in der Population verwendeten KOKs vergleichbar.

Die Behandlung mit Cycle ratiopharm führt zu niedrigeren Östradiol-Spiegeln, die jenen einer frühen folliculären Phase entsprechen. Klinisch relevante Einflüsse auf den Kohlenhydratstoffwechsel, den Lipidstoffwechsel und die Hämostase wurden nicht beobachtet.

##### Kinder und Jugendliche

Es stehen keine klinischen Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit bei Jugendlichen unter 18 Jahren zur Verfügung.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### Resorption

Nach oraler Einnahme von Cycle ratiopharm wird Desogestrel (DSG) sehr rasch resorbiert und zu Etonogestrel (ENG) metabolisiert. Unter Steady-state-Bedingungen werden die maximalen Serumspiegel 1,8 Stunden nach Tabletteneinnahme erreicht, die absolute Bioverfügbarkeit von ENG beträgt ungefähr 70%.

### Verteilung

ENG ist zu 95,5 bis 99% an Serumproteine gebunden, vor allem an Albumin, und in einem geringeren Ausmaß an SHBG.

### Biotransformation

DSG wird über Hydroxylierung und Dehydrogenierung in den aktiven Metaboliten ENG umgewandelt. ENG wird primär über das Cytochrom P450 3A (CYP3A) Isoenzym metabolisiert und nachfolgend mit Sulfat und Glucuronid konjugiert.

### Elimination

ENG wird mit einer Halbwertszeit von ungefähr 30 Stunden eliminiert, wobei zwischen einmaliger und wiederholter Einnahme kein Unterschied besteht. Ein Steady state im Plasma wird nach 4 bis 5 Tagen erreicht. Die Clearance von ENG nach intravenöser Gabe beträgt ungefähr 10 l pro Stunde. Die Ausscheidung von ENG und seinen Metaboliten, entweder als freie Steroide oder als Konjugate, geschieht über den Urin und die Faeces (Verhältnis 1,5 : 1).

Bei stillenden Müttern wird ENG über die Muttermilch mit einem Milch/Serum-Verhältnis von 0,37-0,55 ausgeschieden. Auf Grundlage dieser Daten und einer geschätzten Milchaufnahme von 150 ml/kg/Tag kann es dazu kommen, dass 0,01–0,05 Mikrogramm Etonogestrel vom Kind aufgenommen werden.

### Spezielle Patientengruppen

#### *Auswirkung einer Nierenfunktionsstörung*

Es wurden keine Studien zur Bewertung der Auswirkung einer Nierenerkrankung auf die Pharmakokinetik von Desogestrel durchgeführt.

#### *Auswirkung einer Leberfunktionsstörung*

Es wurden keine Studien zur Bewertung der Auswirkung einer Leberfunktionsstörung auf die Pharmakokinetik von Desogestrel durchgeführt. Jedoch könnten Steroidhormone bei Frauen mit eingeschränkter Leberfunktion unzureichend metabolisiert werden.

#### *Ethnische Gruppen*

Es wurden keine Studien zur Beurteilung der Pharmakokinetik in ethnischen Gruppen durchgeführt.

## 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die in toxikologischen Studien aufgetretenen Wirkungen zeigen keine anderen als die durch die hormonalen Eigenschaften von Desogestrel zu erklärenden Wirkungen.

### Umweltrisikoeinschätzung

Der Wirkstoff Etonogestrel stellt ein Umweltrisiko für Fische dar.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

#### *Tablettenkern*

Lactose-Monohydrat

Maisstärke

Povidon

Stearinsäure

All-rac-alpha-Tocopherol

hochdisperses Siliciumdioxid, wasserfrei

#### *Filmüberzug*

Hypromellose

Macrogol 400

Talkum

Titandioxid

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

24 Monate ohne Sachet

36 Monate im Sachet verpackt

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Nicht im Beutel verpackt: Unter 25 °C lagern.

Im Beutel verpackt:

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

PVC/TE/PVdC/Aluminium-Blisterpackungen mit 28 Filmtabletten.

Kalenderpackungen mit 1x28, 3x28 und 6x28 Filmtabletten

“Blister können im Sachet verpackt werden“.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Keine besonderen Anforderungen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

TEVA B.V.

Swensweg 5

2031 GA Haarlem

Niederlande

Tel.Nr.: +43/1/97007-0

Fax-Nr.: +43/1/97007-66  
e-mail: info@ratiopharm.at

**8. ZULASSUNGSNUMMER**

1-30139

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 10. März 2011  
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 31. März 2014

**10. STAND DER INFORMATION**

04.2022

**REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT**

Rezept- und apothekenpflichtig.