1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Desorelle 30 Mikrogramm/150 Mikrogramm 21+7 Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

21 weiße oder weißliche Filmtabletten:
Eine Filmtablette enthält
30 Mikrogramm Ethinylestradiol
150 Mikrogramm Desogestrel.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 64,3 mg Lactose (als Lactose-Monohydrat).

7 grüne (inaktive) Placebo-Filmtabletten:
Die Tablette enthält keine Wirkstoffe.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: 37,26 mg wasserfreie Lactose und 0,003 mg Gelborange S (E 110).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

Die wirkstoffhaltige Tablette ist eine weiße bis cremefarbene, runde, bikonvexe Filmtablette mit einem Durchmesser von ca. 6 mm, „P8“ auf einer Seite und „RG“ auf der anderen.

Die Placebo-Filmtablette ist grün, rund, bikonvex, mit einem Durchmesser von ca. 6 mm und hat keine Prägung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Orale Empfängnisverhütung

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Wie ist Desorelle einzunehmen?
Die Tabletten müssen jeden Tag ungefähr zur gleichen Uhrzeit in der auf der Packung angegebenen Reihenfolge eingenommen werden. Die Tabletteneinnahme erfolgt kontinuierlich. An 28 aufeinanderfolgenden Tagen wird täglich eine Tablette eingenommen. Die jeweils nächste Packung wird am Tag nach Einnahme der letzten Tablette aus der vorherigen Packung begonnen. Während der Einnahme der 7 Placebotabletten tritt normalerweise eine Blutung auf. Diese beginnt üblicherweise am 2. oder 3. Tag nach der Einnahme der Placebotabletten und dauert eventuell noch an, wenn mit der Einnahme aus der nächsten Packung begonnen wird.

Beginn der Einnahme von Desorelle
Keine vorherige Anwendung von hormonellen Kontrazeptiva (im letzten Monat)
Die Tabletteneinnahme sollte am ersten Tag des natürlichen Zyklus der Frau begonnen werden (d. h. am ersten Tag, an dem die Menstruationsblutung auftritt). Die Tabletteneinnahme kann auch am zweiten bis fünften Tag begonnen werden, aber im ersten Zyklus ist dann während der ersten 7 Tage der Tabletteneinnahme die gleichzeitige Anwendung einer Barrieremethode ratsam.

Wechsel von einem kombinierten hormonellen Kontrazeptivum (kombiniertes orales Kontrazeptivum (KOK)/Kombinationspille, Vaginalring oder transdermales Pflaster)
Die Einnahme von Desorelle sollte nach der letzten Einnahme der vorherigen wirkstoffhaltigen Kombinationspille begonnen werden, spätestens jedoch am ersten Tag nach der gewohnten Tablettenpause bzw. nach der letzten Placebotablette (Tablette ohne Wirkstoff) der vorhergehenden Kombinationspille.
Falls ein Vaginalring oder transdermales Pflaster verwendet wurde, ist es vorzuziehen, mit der Einnahme von Desorelle vorzugsweise am Tag der Entfernung zu beginnen. Die Einnahme von Desorelle kann auch an dem Tag begonnen werden, an welchem die nächste Anwendung des Vaginalrings oder des nächsten transdermalen Pflasters fällig gewesen wäre, jedoch nicht später.

Wenn die Frau ihre bisherige Verhütungsmethode konsequent und korrekt angewendet hat und wenn hinreichend sicher ist, dass sie nicht schwanger ist, kann sie auch an jedem beliebigen Zyklustag von ihrem bisher angewandten KOK wechseln.

Das hormonfreie Intervall der bisherigen Methode sollte niemals über den empfohlenen Zeitraum hinaus ausgedehnt werden.

Es könnte sein, dass nicht alle hormonellen Verhütungsmethoden (transdermales Pflaster, Vaginalring) in jedem Land der Europäischen Union vermarktet werden.

Wechsel von einem Gestagen-Monopräparat (nur Gestagen-haltige Pille/Minipille, Injektionspräparat, Implantat, Gestagen freisetzende Spirale (IUS))
Der Wechsel von der nur Gestagen-haltigen Pille kann an jedem Tag erfolgen (im Fall eines Implantats oder der Spirale erfolgt der Wechsel am Tag der Entfernung, im Fall eines Injektionspräparats erfolgt der Wechsel dann, wenn die nächste Injektion fällig wäre). In allen Fällen ist jedoch die Verwendung einer zusätzlichen Barrieremethode für die ersten 7 Tage der Tabletteneinnahme anzuraten.

Nach einem Abort im ersten Trimenon
Die Tabletteneinnahme sollte sofort begonnen werden. In diesem Fall sind keine weiteren Verhütungsmethoden notwendig.

Nach einer Entbindung oder einem Abort im zweiten Trimenon
Hinweise für stillende Frauen - siehe Abschnitt 4.6.
Es ist anzuraten, die Tabletteneinnahme an Tag 21-28 nach einer Entbindung oder einem Abort im zweiten Trimenon zu beginnen. Wenn die Tabletteneinnahme später begonnen wird, sollte während der ersten 7 Tage der Tabletteneinnahme gleichzeitig eine Barrieremethode angewendet werden. Falls bereits Geschlechtsverkehr stattgefunden hat, sollte vor Beginn der Einnahme von Desorelle eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden oder es sollte die erste Menstruationsblutung abgewartet werden.

Vergessene Tabletten
Grüne Tabletten sind Placebotabletten und können deshalb unberücksichtigt bleiben, wenn die Einnahme vergessen wird. Die Tabletten sollten dann aber weggeworfen werden, damit die Placebotablettenphase nicht unabsichtlich verlängert wird. Die folgende Empfehlung gilt nur für vergessene wirkstoffhaltige (weiße) Tabletten.

Wenn die Tabletteneinnahme **weniger als 12 Stunden** vergessen wird, ist der Empfängnisschutz nicht herabgesetzt. Die Tablette sollte sofort eingenommen werden, wenn die vergessene Einnahme bemerkt wird; die restlichen Tabletten werden dann wie gewohnt weiter eingenommen.

Wenn die Tabletteneinnahme **mehr als 12 Stunden** vergessen wird, kann der Empfängnisschutz herabgesetzt sein.

Wenn die Tabletteneinnahme vergessen wird, sollten die folgenden zwei Grundregeln beachtet werden:
1. Die kontinuierliche Tabletteneinnahme darf nicht länger als für einen Zeitraum von 7 Tagen unterbrochen werden.
2. 7 Tage ununterbrochene Tabletteneinnahme sind nötig, um eine ausreichende Unterdrückung der Hypothalamus-Hypophysen-Ovar-Achse zu erreichen.

Somit kann die folgende Empfehlung für die tägliche Praxis ausgesprochen werden:

Woche 1
Die vergessene Tablette soll sofort eingenommen werden, sobald die vergessene Einnahme bemerkt wird, auch dann, wenn dadurch gleichzeitig 2 Tabletten einzunehmen sind. Anschließend werden die Tabletten wieder zur gewohnten Tageszeit eingenommen. In den nächsten 7 Tagen sollte zusätzlich eine Barrieremethode, z.B. ein Kondom, angewendet werden. Hat in den vorangegangenen 7 Tagen Geschlechtsverkehr stattgefunden, sollte die Möglichkeit einer Schwangerschaft berücksichtigt werden. Je mehr Tabletten vergessen wurden und je näher dies bei der regulären Placebotablettenphase liegt, desto höher ist das Risiko einer Schwangerschaft.

Woche 2
Die vergessene Tablette soll sofort eingenommen werden, sobald die vergessene Einnahme bemerkt wird, auch dann, wenn dadurch gleichzeitig 2 Tabletten einzunehmen sind. Anschließend werden die Tabletten wieder zur gewohnten Tageszeit eingenommen. Vorausgesetzt, dass die Tabletten in den 7 Tagen vor der vergessenen Tablette korrekt eingenommen wurden, müssen keine zusätzlichen Verhütungsmethoden angewendet werden. Wenn dies aber nicht der Fall ist oder wenn mehr als 1 Tablette vergessen wurde, sollte 7 Tage lang eine andere Verhütungsmethode praktiziert werden.

Woche 3
Da die 7-tägige Placebotablettenphase bevorsteht, kann der Empfängnisschutz herabgesetzt sein. Dies kann durch Anpassung der Tabletteneinnahme aber verhindert werden. Deshalb sind zusätzliche Verhütungsmethoden nicht notwendig, wenn eine der beiden unten aufgeführten Optionen befolgt wird, vorausgesetzt, dass alle Tabletten in den 7 Tagen vor der vergessenen Tablette korrekt eingenommen wurden. Wenn dies nicht der Fall ist, sollte die erste dieser beiden Optionen befolgt werden und zusätzlich sollte für die nächsten 7 Tage eine weitere Verhütungsmethode praktiziert werden.

1. Die vergessene Tablette soll sofort eingenommen werden, sobald die vergessene Einnahme bemerkt wird, auch dann, wenn dadurch gleichzeitig 2 Tabletten einzunehmen sind. Anschließend werden die Tabletten wieder zur gewohnten Tageszeit eingenommen, bis alle wirkstoffhaltigen Tabletten eingenommen wurden. Die 7 grünen Tabletten (Placebotabletten) müssen weggeworfen werden. Dann muss sofort mit der Einnahme aus der nächsten Blisterpackung begonnen werden, nachdem die letzte wirkstoffhaltige Tablette der aktuellen Blisterpackung eingenommen wurde; es werden also keine Placebotabletten eingenommen. Das Auftreten der Menstruationsblutung ist bis zum Ende der zweiten Packung nicht sehr wahrscheinlich, aber es kann an den Tagen, an denen Tabletten eingenommen werden, zu Schmier- oder Durchbruchblutungen kommen.

2. Die Einnahme der wirkstoffhaltigen Tabletten aus der aktuellen Packung kann auch abgebrochen werden. In diesem Fall sollten die grünen Tabletten (Placebotabletten) bis zu 7 Tage eingenommen werden, einschließlich der Tage, an denen die Tabletteneinnahme vergessen wurde, und danach sollte mit der Einnahme aus der nächsten Packung begonnen werden.

Woche 4
Die kontrazeptive Wirkung ist nicht reduziert und die folgenden Tabletten sollten zur gewohnten Zeit eingenommen werden.

Wenn die Tabletteneinnahme vergessen wurde und in der Placebotablettenphase keine Menstruationsblutung auftritt, muss die Möglichkeit einer Schwangerschaft in Betracht gezogen werden.

Verhalten bei gastrointestinalen Beschwerden
Bei schweren gastrointestinalen Beschwerden kann die Resorption möglicherweise unvollständig sein. Es sind dann zusätzliche kontrazeptive Schutzmaßnahmen zu treffen.

Bei Erbrechen innerhalb von 3 bis 4 Stunden nach der Einnahme der wirkstoffhaltigen Tabletten ist gemäß den Anleitungen zur Vorgehensweise bei vergessener Tabletteneinnahme wie oben beschrieben zu verfahren. Wenn das gewohnte Einnahmeschema beibehalten werden soll, müssen die zusätzlich einzunehmenden Tabletten aus einer anderen Blisterpackung eingenommen werden.

Herbeiführen oder Verzögerung der Entzugsblutung
Es gibt keine Indikation für dieses Präparat, die Menstruation zu verzögern. Falls in Ausnahmefällen die Verzögerung der Menstruation erforderlich ist, sollte mit der Einnahme einer weiteren Blisterpackung Desorelle fortgefahren werden, ohne die Placebotabletten der ersten Packung einzunehmen. Die verlängerte Einnahme kann so lange wie gewünscht bis zum Ende der zweiten Packung fortgesetzt werden. Während der Verlängerung kann es zu Durchbruch- oder Schmierblutungen kommen. Die regelmäßige Einnahme von Desorelle wird dann nach der üblichen 7-tägigen Placebotablettenphase wieder fortgesetzt.

Zum Verschieben der Menstruationsblutung auf einen anderen Wochentag kann die bevorstehende Placebotablettenphase um beliebig viele Tage verkürzt werden. Je kürzer das Intervall ist, desto höher ist das Risiko, dass eine Entzugsblutung ausbleibt und Schmier- und Durchbruchblutungen während der Einnahme aus der nächsten Packung auftreten (ähnlich wie beim Hinausschieben der Menstruation).

Kinder und Jugendliche
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Desogestrel bei Kindern im Alter unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen.

<u>Art der Anwendung</u>
Zum Einnehmen.

4.3 Gegenanzeigen

Kombinierte hormonale Kontrazeptiva (KHK) dürfen unter den folgenden Bedingungen nicht angewendet werden. Wenn ein solcher Zustand während der Einnahme von Kombinationspillen zum ersten Mal auftritt, sollte die Pille sofort abgesetzt werden.

- Vorliegen einer oder Risiko für eine venöse Thromboembolie (VTE)
    - Venöse Thromboembolie – bestehende VTE (auch unter Therapie mit Antikoagulanzien) 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, Lupus-Antikoagulans)
    - 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 vorausgegangene Pankreatitis im Zusammenhang mit schwerer Hypertriglyzeridämie.
- Bestehende oder vorausgegangene schwere Lebererkrankung, solange abnorme Leberfunktionsparameter bestehen.
- Bestehende oder vorausgegangene Lebertumoren (gutartig oder bösartig).
- Bekannte oder vermutete Tumoren, die durch Geschlechtssteroide beeinflusst werden (z.B. an den Genitalorganen oder der Brust).
- Ungeklärte Vaginalblutungen.
- Endometriumhyperplasie.
- Erwiesene oder vermutete Schwangerschaft.
- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Desorelle ist kontraindiziert für die gleichzeitige Anwendung mit Arzneimitteln, die Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir enthalten (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

<u>Warnhinweise</u>
Die Eignung von Desorelle 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 Desorelle beendet werden sollte.

Kreislaufstörungen

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 Desorelle, 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 Desorelle, 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.

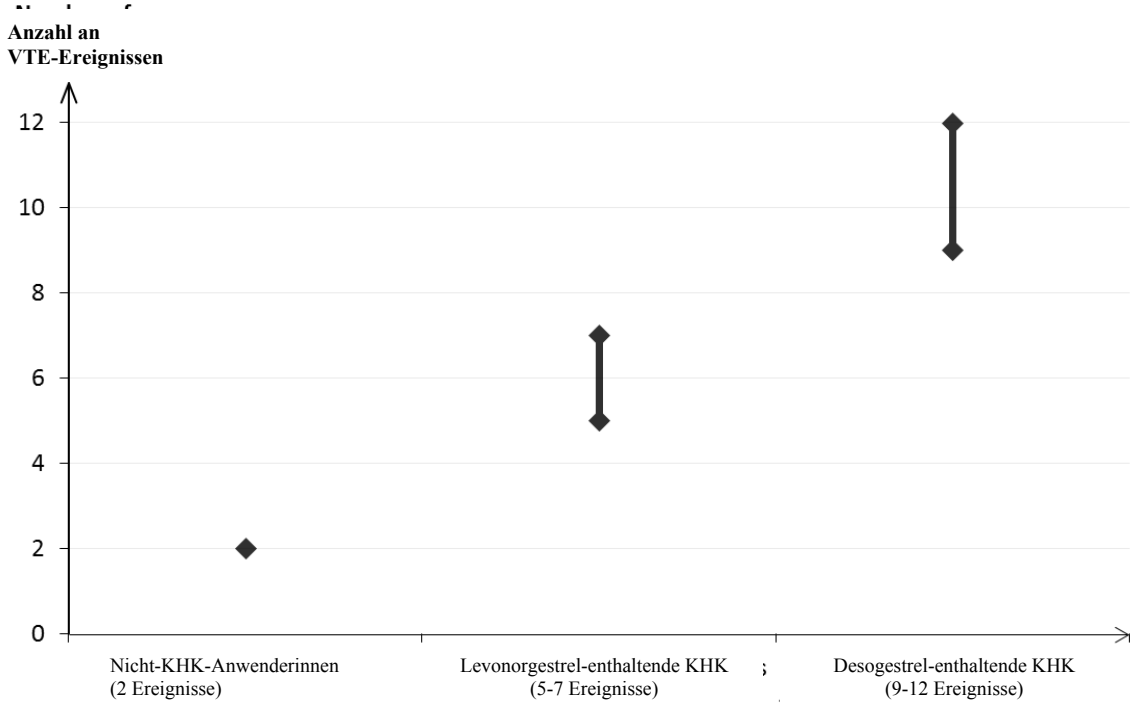
Ungefähr 2 von 10.000 Frauen, die kein KHK anwenden und nicht schwanger sind, erleiden im Verlauf eines Jahres eine VTE. Bei einer einzelnen Frau kann das Risiko jedoch in Abhängigkeit von ihren zugrunde liegenden Risikofaktoren bedeutend höher sein (siehe unten).

Es wird geschätzt[1], 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 6[2] 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.

Jährliche Anzahl an VTE-Ereignissen pro 10.000 Frauen



Äußerst selten wurde bei Anwenderinnen von KHK über eine Thrombose in anderen Blutgefäßen berichtet, wie z. B. in Venen und Arterien von Leber, Mesenterium, Nieren oder Retina.

Risikofaktoren für VTE

Das Risiko für venöse thromboembolische Komplikationen bei Anwenderinnen von KHK kann deutlich ansteigen, wenn bei der Anwenderin zusätzliche Risikofaktoren bestehen, insbesondere wenn mehrere Risikofaktoren vorliegen (siehe Tabelle).

Desorelle 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

[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

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/m²)	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 des Pflasters/der Tablette/des Rings (bei einer geplanten Operation mindestens vier Wochen vorher) zu unterbrechen und erst zwei Wochen nach der kompletten Mobilisierung wieder aufzunehmen. Es ist eine andere Verhütungsmethode anzuwenden, um eine ungewollte Schwangerschaft zu verhindern. Eine antithrombotische Therapie muss erwogen werden, wenn Desorelle 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, hämolytisch-urämisches Syndrom, chronisch entzündliche Darmerkrankung (Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa) und Sichelzellkrankheit
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 „Fertilität, 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, die bis in den linken Arm ausstrahlen können
- 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). Desorelle 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/m²)	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 Schwäche in Gesicht, Arm oder Bein, besonders auf einer Körperseite;
- plötzliche Gehschwierigkeiten, Schwindelgefühl, Gleichgewichtsverlust oder Koordinationsstörungen;
- plötzliche Verwirrtheit, Sprech- oder Verständnisschwierigkeiten;
- plötzliche Sehstörungen in einem oder beiden Augen;
- plötzliche, schwere oder länger anhaltende Kopfschmerzen unbekannter Ursache;
- Verlust des Bewusstseins oder Ohnmacht mit oder ohne Krampfanfall.

Vorübergehende Symptome deuten auf eine transitorische ischämische Attacke (TIA) hin.

Bei einem Myokardinfarkt (MI) können folgende Symptome auftreten:
- Schmerz, Unbehagen, Druck, Schweregefühl, Enge- oder Völlegefühl in Brust, Arm oder unterhalb des Sternums;
- in den Rücken, Kiefer, Hals, Arm, Magen ausstrahlende Beschwerden;
- Völlegefühl, Indigestion oder Erstickungsgefühl;
- Schwitzen, Übelkeit, Erbrechen oder Schwindelgefühl;
- extreme Schwäche, Angst oder Kurzatmigkeit;
- schnelle oder unregelmäßige Herzschläge.

Tumorerkrankungen

Epidemiologische Studien zeigen, dass die Langzeitanwendung von oralen Kontrazeptiva bei Frauen, die mit dem Humanpapillomavirus (HPV) infiziert sind, einen zusätzlichen Risikofaktor für die Entwicklung eines Zervixkarzinoms darstellt. Jedoch ist noch unklar, inwieweit die Auswirkungen störender Effekte (z. B. Unterschiede in der Zahl der Sexualpartner oder im Einsatz von Barrieremethoden) dieses Ergebnis beeinflussen.

Eine Metaanalyse von 54 epidemiologischen Studien hat ergeben, dass das relative Risiko einer Brustkrebsdiagnose bei Frauen, die zu diesem Zeitpunkt kombinierte orale Kontrazeptiva (KOK) anwenden, leicht erhöht ist (RR = 1,24). Dieses erhöhte Risiko geht über 10 Jahre nach Absetzen der KOK allmählich zurück. Da Brustkrebs bei Frauen unter 40 Jahren selten auftritt, ist die Zunahme der Anzahl diagnostizierter Brustkrebsfälle bei derzeitigen und früheren Anwenderinnen von KOK im Vergleich zum Brustkrebsrisiko über die gesamte Lebenszeit gering. Diese Studien liefern keine Hinweise für einen Kausalzusammenhang. Das beobachtete Muster eines erhöhten Risikos kann auf eine frühere Diagnose von Brustkrebs bei Anwenderinnen von KOK, auf die biologischen Wirkungen der KOK oder auf eine Kombination aus beidem zurückzuführen sein. Die diagnostizierten Brustkrebsfälle bei derzeitigen und früheren Anwenderinnen von KOK zeigen eine Tendenz, klinisch weniger weit fortgeschritten zu sein als die diagnostizierten Brustkrebsfälle bei Frauen, die diese nie eingenommen haben.

In seltenen Fällen wurden bei Anwenderinnen von KHK gutartige Lebertumoren und noch seltener bösartige Lebertumoren berichtet. In Einzelfällen führten diese Tumoren zu lebensbedrohlichen intraabdominalen Blutungen. Ein Lebertumor sollte bei der Differentialdiagnose in Betracht gezogen werden, wenn bei Frauen, die KHK einnehmen, Schmerzen im Oberbauch, eine vergrößerte Leber oder Zeichen einer intraabdominalen Blutung auftreten.

Sonstige Erkrankungen

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.

Bei Frauen mit bestehender oder familiärer Hypertriglyzeridämie ist unter der Anwendung von KHK möglicherweise mit einem erhöhten Pankreatitis-Risiko zu rechnen.

Obwohl bei vielen Frauen unter KHK geringe Blutdruckanstiege berichtet wurden, sind klinisch relevante Anstiege selten. Es gibt keinen gesicherten Zusammenhang zwischen der Anwendung von KHK und klinischer Hypertonie. Kommt es jedoch unter Anwendung von KHK zu einer anhaltenden, klinisch signifikanten Hypertonie, ist es ratsam, dass der Arzt die Einnahme des KHK abbricht und die Hypertonie behandeln. Wo es angezeigt erscheint, kann die Anwendung des KHK fortgesetzt werden, wenn unter einer antihypertensiven Therapie wieder normale Blutdruckwerte erreicht werden.

Über Auftreten oder Verschlechterung folgender Erkrankungen wurde sowohl bei Schwangeren als auch unter Anwendung von KHK berichtet, aber die Beweise für einen Zusammenhang mit der Anwendung von KHK sind nicht schlüssig: Ikterus und/oder Pruritus im Zusammenhang mit Cholestase; Gallensteine; Porphyrie; systemischer Lupus erythematodes; hämolytisch-urämisches Syndrom; Sydenham-Chorea; Herpes gestationis; Otosklerose-bedingter Hörverlust, hereditäres Angioödem.

Akute oder chronische Störungen der Leberfunktion können den Abbruch von KOK notwendig machen, bis sich die Leberfunktionsmarker wieder normalisiert haben; Beim Wiederauftreten eines cholestatischen Ikterus und/oder Pruritus im Zusammenhang mit Cholestase, der zuvor während einer Schwangerschaft oder während einer früheren Einnahme von Sexualhormonen aufgetreten ist, müssen KOK abgesetzt werden.

Obwohl KHK die periphere Insulinresistenz und die Glukosetoleranz beeinflussen können, liegen keine Hinweise vor, dass bei Diabetikerinnen, die KHK einnehmen, eine Änderung des Therapieschemas erforderlich ist. Dennoch sollten Frauen mit Diabetes, die KHK anwenden, sorgfältig überwacht werden.

Morbus Crohn und Colitis ulcerosa sind in Zusammenhang mit der Anwendung von KHK 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 KHK Sonnenlicht und UV-Strahlung zu meiden.

All dies ist bei der Beratung über die Wahl der Verhütungsmethode(n) zu berücksichtigen.

Ärztliche Untersuchung/Beratung
Vor der Einleitung oder Wiederaufnahme der Behandlung mit Desorelle muss eine vollständige Anamnese (mit Erhebung der Familienanamnese) erfolgen und eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden. Der Blutdruck sollte gemessen und eine körperliche Untersuchung durchgeführt werden, die sich an den Gegenanzeigen (siehe Abschnitt 4.3) und Warnhinweisen (siehe Abschnitt 4.4) orientiert.

Es ist wichtig, die Frau auf die Informationen zu venösen und arteriellen Thrombosen hinzuweisen, einschließlich des Risikos von Desorelle im Vergleich zu anderen KHKs, die Symptome einer VTE und ATE, die bekannten Risikofaktoren und darauf, was im Falle einer vermuteten Thrombose zu tun ist.

Die Anwenderin ist zudem anzuweisen, die Packungsbeilage sorgfältig zu lesen und die darin gegebenen Ratschläge zu befolgen. Die Häufigkeit und Art der Untersuchungen sollte den gängigen Untersuchungsleitlinien entsprechen und individuell auf die Frau abgestimmt werden.

Die Anwenderinnen sind darüber aufzuklären, dass hormonale Kontrazeptiva nicht vor HIV-Infektionen (AIDS) und anderen sexuell übertragbaren Krankheiten schützen.

Verminderte Wirksamkeit
Die Wirkung von Desorelle kann beeinträchtigt sein z. B. bei vergessener Tabletteneinnahme (siehe Abschnitt 4.2), gastrointestinalen Beschwerden (siehe Abschnitt 4.2) oder gleichzeitiger Anwendung weiterer Arzneimittel (siehe Abschnitt 4.5).

Während der Anwendung von Desorelle sollten pflanzliche Präparate, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten, nicht eingenommen werden, da dies zu einer Verminderung der Plasmakonzentration und der klinischen Wirksamkeit von Desorelle führen kann (siehe Abschnitt 4.5).

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

Wenn unregelmäßige Blutungen anhalten oder nach zuvor regelmäßigen Zyklen auftreten, sind nicht-hormonelle Ursachen in Betracht zu ziehen und es sollten angemessene diagnostische Maßnahmen ergriffen werden, um Tumorerkrankungen oder eine Schwangerschaft auszuschließen. Diese können auch eine Kurettage beinhalten.

Die Entzugsblutung kann bei einigen Frauen während der Placebotablettenphase ausbleiben. Falls das KHK entsprechend den unter 4.2 gegebenen Anweisungen angewendet wurde, ist eine Schwangerschaft unwahrscheinlich. Wurden KHK allerdings vor der ersten ausgebliebenen Entzugsblutung nicht vorschriftsmäßig angewendet oder sind zwei Entzugsblutungen ausgeblieben, muss vor der weiteren Anwendung von KHK eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden.

<u>Anstieg der ALT</u>
Während klinischer Studien mit Patienten, deren Hepatitis-C-Virus-Infektionen (HCV) mit Arzneimitteln behandelt wurden, die Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir mit oder ohne Ribavirin enthielten, traten Erhöhungen der Transaminase (ALT) bis über das 5-fache des oberen normalen Grenzwertes (Upper Limit of Normal, ULN) signifikant häufiger bei Frauen auf, die ethinylestradiolhaltige kombinierte hormonelle Verhütungsmittel (KHK) verwendeten (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).

<u>Sonstige Bestandteile</u>
Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

Die grüne wirkstofffreie Filmtablette (Placebo) enthält Gelborange S (E 110), das allergische Reaktionen auslösen kann.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Hinweis: Die Fachinformation der gleichzeitig eingenommen Arzneimittel sollte berücksichtigt werden, um mögliche Wechselwirkungen zu identifizieren.

Pharmakodynamische Wechselwirkungen
Die gleichzeitige Anwendung mit Arzneimitteln, die Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir mit oder ohne Ribavirin enthalten, kann das Risiko von ALT-Erhöhungen steigern (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4). Deshalb müssen Desorelle Anwenderinnen auf eine alternative Verhütungsmethode (z. B. Verhütungsmittel, die nur ein Progestin enthalten oder nicht-hormonelle Methoden) wechseln, bevor sie mit der Behandlung mit dieser Arzneimittelkombination beginnen. Zwei Wochen nach Beendigung der Behandlung mit dieser Arzneimittelkombination kann mit Desorelle wieder begonnen werden.

Pharmakokinetische Wechselwirkungen
Wirkungen anderer Arzneimittel auf Desorelle

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

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 lang anhalten.

Kurzzeitbehandlung
Frauen, die mit einem enzyminduzierenden Arzneimittel 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 wirkstoffhaltigen Tabletten der KOK-Packung hinausgeht, müssen die Placebotabletten verworfen werden und sofort mit der Einnahme aus der nächsten Packung des KOK begonnen werden.

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

Über die folgenden Wechselwirkungen wurde in der Literatur berichtet.

Substanzen, die die Clearance von KOK erhöhen (verminderte Wirksamkeit der KOK durch Enzyminduktion), z. B.:
Barbiturate, Bosentan, Carbamazepin, Phenytoin, Primidon, Rifampicin und Arzneimittel zur Behandlung einer HIV-Infektion wie Ritonavir, Nevirapin und Efavirenz und möglicherweise auch Felbamat, Griseofulvin, Oxcarbazepin, Topiramat und pflanzliche Präparate, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten.

Substanzen mit variablen Wirkungen auf die Clearance von KOK:
Bei gleichzeitiger Verabreichung mit KOK können viele Kombinationen von HIV-Protease-Inhibitoren und nicht-nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren inklusive Kombinationen von HCV-Inhibitoren die Plasmakonzentrationen von Estrogenen oder Progestinen 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 zu identifizieren. Im Zweifelsfall sollten Frauen, die unter einer Therapie mit Protease-Inhibitoren oder nicht-nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren stehen, eine zusätzliche Barrieremethode zur Verhütung anwenden.

Substanzen, die die Clearance von KOK erniedrigen (Enzyminhibitoren):
Die klinische Relevanz potentieller Wechselwirkungen mit Enzyminhibitoren ist nicht bekannt.
Die gleichzeitige Verabreichung starker CYP3A4-Inhibitoren kann die Plasmakonzentrationen von Estrogen oder dem Progestin oder beiden erhöhen.
Es konnte gezeigt werden, dass Etoricoxib-Dosen von 60 bis 120 mg/Tag die Plasmakonzentrationen von Ethinylestradiol um das 1,4- bis 1,6-fache erhöhen, wenn sie gleichzeitig mit einem kombinierten hormonellen Kontrazeptivum, das 0,035 mg Ethinylestradiol enthält, eingenommen wurden.

Wirkung von Desorelle auf andere Arzneimittel
Orale Kontrazeptiva können den Stoffwechsel bestimmter anderer Wirkstoffe beeinflussen. Demnach können die Plasma- und Gewebekonzentrationen entweder zunehmen (z. B. Ciclosporin) oder abnehmen (z. B. Lamotrigin).

Klinische Daten legen nahe, dass Ethinylestradiol die Clearance von CYPIA2-Substraten hemmt, was zu einem schwachen (z. B. Theophyllin) oder mäßigen (z. B. Tizanidin) Anstieg ihrer Plasmakonzentrationen führt.

Levothyroxin
Die Behandlung mit Estrogen kann zu einer Verringerung des freien Thyroxins und einem Anstieg von TSH in hypothyreotischen Frauen führen, die mit Levothyroxin behandelt werden. Die Kombination kann nach einer Dosisanpassung verwendet werden.

Labortests
Die Anwendung von kontrazeptiven Steroiden kann die Ergebnisse bestimmter Labortests beeinflussen, einschließlich biochemische Parameter von Leber, Schilddrüse, Nebennieren- und Nierenfunktion, Plasmaspiegel von (Carrier-) Proteinen, z. B. kortikosteroid-bindendes Globulin und Lipid/Lipoprotein-Fraktionen, Parameter des Kohlehydratstoffwechsels und Parameter der Gerinnung und Fibrinolyse. Die Veränderungen bleiben im Allgemeinen im normalen Laborbereich.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Die Anwendung von Desorelle ist während der Schwangerschaft kontraindiziert.

Tritt während der Anwendung von Desorelle eine Schwangerschaft ein, ist das Präparat abzusetzen. In den meisten epidemiologischen Untersuchungen zeigte sich jedoch weder ein erhöhtes Risiko für Missbildungen bei Kindern, deren Mütter vor der Schwangerschaft KHK angewendet hatten, noch eine teratogene Wirkung bei versehentlicher Anwendung von KHK in der Frühschwangerschaft.

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

Stillzeit
Die Laktation kann durch KHK beeinflusst werden, da sie die Menge der Muttermilch reduzieren und deren Zusammensetzung verändern können. Bis die stillende Mutter ihr Kind abgestillt hat, sollte eine Anwendung von KHK daher generell nicht empfohlen werden. Es 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 die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

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

4.8 Nebenwirkungen

In der ersten Zeit der Behandlungsperiode kann es bei vielen Frauen (10 – 30 %) zu Nebenwirkungen wie schmerzempfindlicher Brust, Unwohlsein und Schmierblutungen kommen. Diese Nebenwirkungen sind jedoch üblicherweise temporär und verschwinden nach 2 – 4 Monaten wieder.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen
Bei Anwenderinnen von KHK wurde ein erhöhtes Risiko für arterielle und venöse thrombotische und thromboembolische Ereignisse, einschließlich Myokardinfarkt, Schlaganfall, transitorische ischämische Attacken, Venenthrombose und Lungenembolie, beobachtet, die in Abschnitt 4.4 eingehender behandelt werden.

Es wurden weitere Nebenwirkungen bei Anwenderinnen von kombinierten hormonellen Kontrazeptiva berichtet. Diese werden in Abschnitt 4.4 behandelt.

Wie bei allen KHK können Veränderungen des vaginalen Blutungsmusters auftreten, insbesondere während der ersten Monate der Anwendung. Dies kann Änderungen der Häufigkeit (ausbleibend, seltener, häufiger oder kontinuierlich), Intensität (erhöht oder vermindert) oder Dauer der Blutung beinhalten.

Nebenwirkungen, die möglicherweise mit der Anwendung von Desorelle und anderen kombinierten hormonellen Kontrazeptiva in Zusammenhang stehen, sind in der nachfolgenden Tabelle aufgelistet[3]. Alle Nebenwirkungen sind nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgeführt: sehr häufig (≥1/10), häufig (≥1/100, <1/10), gelegentlich (≥1/1.000, <1/100) und selten (≥1/10.000, <1/1.000).

Systemorgan-klasse	***Sehr häufig*** **≥1/10**	***Häufig*** **≥1/100 - <1/10**	***Gelegentlich*** **≥1/1.000 - <1/100**	***Selten*** **<1/1.000**
Erkrankungen des Immunsystems				Überempfindlich-keitsreaktion
Stoffwechsel- und Ernährungsstörun-gen			Flüssigkeitsreten-tion	
Psychiatrische Erkrankungen		Depressive Verstimmung Stimmungsver-änderungen Nervosität	Verminderte Libido	Verstärkte Libido
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerzen Schwindel	Migräne	
Augenerkrankun-gen				Kontaktlinsen-unverträglichkeit
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Otosklerose	
Gefäßerkrankun-gen			Hypertonie	Venöse Thromboembolie (VTE) Arterielle Thromboembolie (ATE)
Erkrankungen des Gastrointestinal-trakts		Übelkeit Bauchschmerzen	Diarrhoe Erbrechen	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzell-gewebes		Akne	Hautausschlag Urtikaria	Erythema nodosum Erythema multiforme

				Chloasma
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Unregelmäßige Blutung	Druckempfindlichkeit der Brust Brustschmerzen Amenorrhoe Dysmenorrhoe Prämenstruelles Syndrom	Brustvergrößerung	Vaginaler Ausfluss Brustsekret
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Gewicht erhöht		Gewicht erniedrigt

[3] Um eine bestimmte Nebenwirkung zu beschreiben wurde der passendste MedDRA-Terminus verwendet. Synonyme oder ähnliche Symptome sind nicht aufgelistet, sollten aber ebenfalls berücksichtigt werden.

Wechselwirkungen
Wechselwirkungen zwischen anderen Arzneimitteln (Enzyminduktoren) und oralen Kontrazeptiva können Durchbruchblutungen und/oder kontrazeptives Versagen zur Folge haben (siehe Abschnitt 4.5).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen, Traisengasse 5, 1200 Wien, Fax: + 43 (0) 50 555 36207, Website: http://www.basg.gv.at/ anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es liegen keine Meldungen über schwerwiegende Folgen bei Überdosierung vor.

Symptome
Symptome, die in diesem Fall auftreten können, sind: Übelkeit, Erbrechen sowie geringfügige vaginale Blutungen bei jungen Mädchen.

Behandlung
Ein Antidot ist nicht bekannt, die Behandlung hat symptomatisch zu erfolgen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Hormonelle Kontrazeptiva zur systemischen Anwendung, Gestagene und Estrogene, fixe Kombinationen, ATC-Code: G03AA09

Wirkmechanismus
Die kontrazeptive Wirkung von KHK beruht auf der Interaktion verschiedener Faktoren, deren wichtigste die Unterdrückung der Ovulation und Veränderungen des Zervikalsekrets sind. Neben dem Empfängnisschutz haben KHK mehrere positive Eigenschaften, die neben den negativen Wirkungen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8) für die Wahl der richtigen Verhütungsmethode nützlich sein können. Der Zyklus ist regelmäßiger und die Menstruation verläuft häufig weniger schmerzhaft und die Blutung ist leichter. Dies kann zu einer verringerten Inzidenz von Eisenmangel führen.

Auch das Risiko, an einem Endometrium- und Ovarialkarzinom zu erkranken, scheint verringert zu sein. Zusätzlich zeigte sich unter höher dosierten kombinierten hormonellen Kontrazeptiva

(50 Mikrogramm Ethinylestradiol), ein verringertes Risiko von Ovarialzysten, Infektionen innerer Genitalorgane (Pelvic inflammatory disease), gutartigen Erkrankungen der Brust, ektopischen Schwangerschaften und Endometrium- bzw. Ovarialkarzinom. Inwieweit dies auch für niedriger dosierte kombinierte hormonale Kontrazeptiva zutrifft, bleibt nachzuweisen.

Kinder und Jugendliche
Zur Sicherheit und Wirksamkeit bei Jugendlichen unter 18 Jahren liegen keine klinischen Daten vor.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Desogestrel

Resorption
Desogestrel wird nach oraler Verabreichung rasch und vollständig resorbiert und in Etonogestrel umgewandelt. Maximale Blutspiegel von etwa 2 ng/ml werden innerhalb 1 – 2 Stunden nach Verabreichung einer Einzeldosis erreicht. Die Bioverfügbarkeit beträgt 62 - 81 %.

Verteilung
Etonogestrel wird sowohl an Albumin als auch an sexualhormonbindendes Globulin (SHBG) gebunden. Nur 2 - 4 % der Gesamtkonzentration im Serum sind freies Steroid, 40 - 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.

Biotransformation
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 etwa 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 von etwa 80 pg/ml werden nach 1 bis 2 Stunden nach Verabreichung einer Einzeldosis 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.

Biotransformation
Ethinylestradiol wird präsystemisch sowohl in der Schleimhaut des Dünndarms als auch in der Leber konjugiert. Es wird primär durch aromatische Hydroxylierung verstoffwechselt und in eine Vielzahl

von hydroxylierten 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 in zwei Dispositionsphasen 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 - 4 Tagen erreicht, wobei die Serumkonzentration um 30 - 40 % höher als nach Verabreichung einer Einzeldosis ist.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Daten zu Ethinylestradiol und Desogestrel zeigen kein spezielles Risiko für den Menschen. Diese Aussage stützt sich auf konventionelle Studien zur chronischen Toxizität, zur Genotoxizität, zum kanzerogenen Potenzial und zur Reproduktionstoxizität.
Jedoch muss berücksichtigt werden, dass Sexualsteroide das Wachstum gewisser hormonabhängiger Gewebe und Tumoren fördern können.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern (wirkstoffhaltige Tablette):
Kartoffelstärke
Stearinsäure
all-rac-alpha-Tocopherol
Lactose-Monohydrat
Magnesiumstearat
Hochdisperses wasserfreies Siliciumdioxid
Povidon K 30

Filmüberzug (wirkstoffhaltige Tablette):
Hypromellose;
Macrogol 6000;
Propylenglycol

Tablettenkern (Placebo):
Mikrokristalline Cellulose
Wasserfreie Lactose
Vorverkleisterte Maisstärke
Magnesiumstearat
Hochdisperses wasserfreies Siliciumdioxid

Filmüberzug (Placebo):
Poly(vinylalkohol)
Titandioxid (E 171)
Macrogol 3350
Talkum
Indigotin I (E 132)
Chinolingelb (E 104)
Eisenoxid Schwarz (E 172)
Gelborange S (E 110)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung vor Licht geschützt unter 30°C aufbewahren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Desorelle 30 Mikrogramm/150 Mikrogramm Filmtabletten sind in PVC/PVDC//Aluminium-Blisterpackungen verpackt. Die Blister sind in Schachteln verpackt.
Jede Schachtel enthält 1, 3, 6 oder 13 Kalenderpackung(en) mit je 21 wirkstoffhaltigen Filmtabletten + 7 Placebo-Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

Nicht gebrauchtes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budapest,
Ungarn

8. ZULASSUNGSNUMMER

1-31044

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 01.02.2012
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 24.10.2016

10. STAND DER INFORMATION

02/2019

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig