

Fachinformation

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Grystella 75 Mikrogramm Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Filmtablette enthält 75 Mikrogramm Desogestrel.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Eine Tablette enthält ca. 55 mg Lactose-Monohydrat und Sojaöl (Ph.Eur.) (maximal 0.026 mg).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

Weiß, rund.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Kontrazeption.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Um eine kontrazeptive Wirksamkeit zu erreichen, muss Grystella wie angegeben eingenommen werden (siehe „Art der Anwendung von Grystella“ und „Beginn der Anwendung von Grystella“).

Spezielle Patientengruppen

Nierenfunktionsstörung

Es wurden keine klinischen Studien bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung durchgeführt.

Leberfunktionsstörung

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

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Grystella bei Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen

Art der Einnahme von Grystella

Die Filmtabletten müssen täglich etwa zur gleichen Uhrzeit eingenommen werden, damit der Abstand zwischen zwei Tabletteneinnahmen stets 24 Stunden beträgt. Die erste Filmtablette ist am ersten Tag der Regelblutung einzunehmen. Danach wird fortlaufend ohne Berücksichtigung eventueller Blutungen jeden Tag eine Filmtablette eingenommen. Mit einer neuen Blisterpackung wird direkt am Tag nach der bisherigen begonnen.

Beginn der Einnahme von Grystella

Bisher [im letzten Monat] keine Anwendung hormoneller Kontrazeptiva:

Mit der Tabletteneinnahme wird normalerweise am 1. Tag des natürlichen Menstruationszyklus der Frau (also am 1. Tag der Regelblutung) begonnen.

Ein Beginn ist auch vom 2. bis 5. Tag an möglich, wobei während der ersten 7 Tage der Tabletteneinnahme im ersten Zyklus die zusätzliche Anwendung einer Barrieremethode empfohlen wird.

Nach einem Abort im ersten Trimenon:

Nach einem Abort im ersten Trimenon wird empfohlen, mit der Einnahme sofort zu beginnen. Zusätzliche Methoden der Schwangerschaftsverhütung sind in diesem Fall nicht erforderlich.

Nach einer Geburt oder einem Abort im zweiten Trimenon:

Der Frau sollte angeraten werden, mit der Einnahme an einem beliebigen Tag zwischen Tag 21 und Tag 28 nach der Entbindung oder der Beendigung einer Schwangerschaft im zweiten Trimester zu beginnen. Bei einem späteren Einnahmebeginn muss ihr empfohlen werden, bis zum Ende der ersten 7 Tage der Tabletteneinnahme zusätzlich eine Barrieremethode anzuwenden. Falls jedoch bereits Geschlechtsverkehr stattgefunden hat, muss eine Schwangerschaft vor dem aktuellen Einnahmebeginn von Grystella ausgeschlossen oder die erste Regelblutung der Frau abgewartet werden.

Weitere Hinweise für stillende Frauen siehe Abschnitt 4.6.

Beginn der Einnahme von Grystella bei Umstellung von anderen Verhütungsmethoden

Umstellung von einem anderen kombinierten hormonellen Kontrazeptivum (kombiniertes orales Kontrazeptivum (KOK), Vaginalring oder transdermales Pflaster)

Mit Grystella ist vorzugsweise am Tag nach der Einnahme der letzten wirkstoffhaltigen Tablette des bisherigen KOK oder am Tag der Entfernung des Vaginalrings oder transdermalen Pflasters zu beginnen. In diesen Fällen ist die Anwendung einer zusätzlichen Methode der Schwangerschaftsverhütung nicht notwendig. Möglicherweise stehen nicht alle kontrazeptiven Methoden in allen Mitgliedsstaaten der EU zur Verfügung.

Mit der Einnahme kann auch spätestens am Tag nach dem üblichen tabletten-, pflaster- oder ringfreien Zeitraum bzw. nach dem Placebotabletten-Intervall des bisherigen kombinierten hormonellen Kontrazeptivums begonnen werden. In diesem Fall wird jedoch in den ersten 7 Tagen der Tabletteneinnahme die zusätzliche Anwendung einer Barrieremethode empfohlen.

Umstellung von einem reinen Gestagenpräparat (Minipille, Injektion, Implantat) oder von einem Gestagen freisetzenden Intrauterinpeppar (IUP)

Der Wechsel kann von der Minipille an jedem Tag, von einem Implantat oder einem IUP am Tag der Entfernung und von einem Injektionspräparat am Tag, an dem die nächste Injektion fällig wäre, erfolgen.

Vorgehen bei vergessener Tabletteneinnahme

Der kontrazeptive Schutz kann vermindert sein, wenn zwischen zwei Tabletteneinnahmen mehr als 36 Stunden vergangen sind. Wird die vergessene Einnahme nach weniger als 12 Stunden bemerkt, dann ist die vergessene Filmtablette sofort und die nächste Filmtablette zum üblichen Zeitpunkt einzunehmen. Ist die Einnahme um mehr als 12 Stunden verspätet, sollte während der nächsten 7 Tage eine zusätzliche Methode der Schwangerschaftsverhütung angewendet werden. Wenn Filmtabletten in der ersten Woche nach Beginn der Einnahme vergessen wurden und in der Woche vor der vergessenen Einnahme

Geschlechtsverkehr stattgefunden hat, sollte die Möglichkeit einer Schwangerschaft in Betracht gezogen werden.

Hinweise zum Vorgehen bei gastrointestinalen Störungen

Bei schweren gastrointestinalen Störungen kann die Resorption unvollständig sein und es sollten zusätzliche Verhütungsmethoden angewendet werden. Bei Erbrechen innerhalb von 3 bis 4 Stunden nach der Tabletteneinnahme kann die Resorption unvollständig sein. Für diesen Fall gelten die Hinweise zur vergessenen Tabletteneinnahme in Abschnitt 4.2.

Überwachung der Behandlung

Vor der Verordnung ist eine sorgfältige Anamnese zu erheben, und die Durchführung einer gründlichen gynäkologischen Untersuchung zum Ausschluss einer Schwangerschaft wird empfohlen.

Regelblutungsstörungen wie Oligomenorrhoe und Amenorrhoe sollen vor der ersten Verordnung abgeklärt werden. Das Intervall zwischen den Kontrolluntersuchungen hängt von den Umständen jedes Einzelfalls ab. Wenn denkbar ist, dass das verordnete Arzneimittel einen Einfluss auf latente oder manifeste Erkrankungen haben könnte (siehe Abschnitt 4.4), müssen die Zeitpunkte für Kontrolluntersuchungen dementsprechend festgelegt werden.

Trotz der regelmäßigen Einnahme von Grystella können Blutungsstörungen auftreten. Bei sehr häufig und 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 vorschriftsmäßig eingenommen wurden; gegebenenfalls ist ein Schwangerschaftstest durchzuführen.

Wenn eine Schwangerschaft eintritt, ist die Behandlung abzusetzen.

Die Frauen sollten darauf hingewiesen werden, dass Grystella 75 Mikrogramm Filmtabletten nicht vor HIV (AIDS) und anderen sexuell übertragbaren Krankheiten schützt.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Soja, Erdnuss oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Aktive venöse thromboembolische Erkrankung.
- Frühere oder aktuell bestehende schwere Lebererkrankung bis zur Normalisierung der Leberfunktionswerte.
- Bekannte sexualsteroidabhängige Malignome oder Verdacht darauf.
- Nicht abgeklärte vaginale Blutungen.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Beim Vorliegen eines der im Folgenden genannten Umstände/Risikofaktoren sollte eine individuelle Abwägung des Nutzens und der möglichen Risiken einer Gestagenanwendung vorgenommen und mit der Frau besprochen werden, bevor sie die Entscheidung zum Beginn der Anwendung von Grystella trifft. Bei einer Verschlimmerung, Exazerbation oder erstmaligem Auftreten eines dieser Umstände sollte sich die Frau an ihren Arzt wenden. Der Arzt soll dann entscheiden, ob die Anwendung von Grystella beendet werden sollte.

Das Brustkrebsrisiko steigt im Allgemeinen mit zunehmendem Alter. Während der Anwendung von kombinierten oralen Kontrazeptiva (KOK) ist das Risiko für eine Brustkrebsdiagnose geringfügig erhöht. Dieses erhöhte Risiko verschwindet innerhalb von 10 Jahren nach Beendigung der KOK-Einnahme allmählich wieder und ist unabhängig von der Dauer der Anwendung, jedoch abhängig vom Alter der Frau bei der KOK-Anwendung. Die erwartete Anzahl diagnostizierter Fälle pro 10.000 KOK-Anwenderinnen (bis zu 10 Jahre nach Beendigung der Anwendung) wurde im Vergleich zu Frauen, die niemals KOK angewendet haben, im gleichen Zeitraum für die entsprechenden Altersgruppen berechnet und ist in der folgenden Tabelle dargestellt.

Tabelle 1

Altersgruppe	Erwartete Fallzahl bei KOK-Anwenderinnen	Erwartete Fallzahl bei Frauen, die keine KOK angewendet haben
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

Bei Anwenderinnen von reinen Gestagen-Kontrazeptiva wie Grystella liegt das Risiko möglicherweise in einer ähnlichen Größenordnung wie bei KOK. Allerdings ist die Datenlage bei den reinen Gestagen-Kontrazeptiva weniger schlüssig. Verglichen mit dem Risiko, im Laufe des Lebens an Brustkrebs zu erkranken, ist das erhöhte Risiko, das mit der Einnahme von KOK verbunden ist, gering. Die Mammakarzinome, die bei KOK-Anwenderinnen diagnostiziert werden, sind tendenziell weniger fortgeschritten als bei Frauen, die keine KOK angewendet haben. Das bei KOK-Anwenderinnen erhöhte Risiko kann auf eine frühere Diagnosestellung, auf biologische Wirkungen der Pille oder auf eine Kombination aus beiden Faktoren zurückzuführen sein.

Da eine biologische Wirkung von Gestagenen auf Leberkarzinome nicht ausgeschlossen werden kann, sollte bei Frauen mit Leberkrebs eine individuelle Nutzen/Risiko-Bewertung erfolgen.

Beim Auftreten von akuten oder chronischen Störungen der Leberfunktion sollte die betroffene Patientin zur Untersuchung und Beratung an einen Spezialisten überwiesen werden.

In epidemiologischen Untersuchungen wurde ein Zusammenhang zwischen der Anwendung von KOK und einem vermehrten Auftreten venöser Thromboembolien (VTE, tiefe Venenthrombose und Lungenembolie) beobachtet. Obwohl die klinische Bedeutung dieses Befundes für Desogestrel als Kontrazeptivum ohne Estrogen-Komponente nicht bekannt ist, sollte die Einnahme von Desogestrel beim Auftreten einer Thrombose beendet werden. Das Absetzen von Desogestrel sollte ebenfalls im Falle einer längeren Immobilisation aufgrund einer Operation oder einer Erkrankung erwogen werden. Frauen mit thromboembolischen Erkrankungen in der Anamnese sollten auf die Möglichkeit eines Wiederauftretens aufmerksam gemacht werden.

Obwohl Gestagene die periphere Insulinresistenz und Glukosetoleranz möglicherweise beeinflussen können, gibt es keine Hinweise darauf, dass die Therapie bei Patientinnen mit Diabetes unter der Einnahme reiner Gestagen-Kontrazeptiva geändert werden muss. Dennoch sollten Patientinnen mit Diabetes in den ersten Monaten der Anwendung sorgfältig beobachtet werden.

Wenn sich während der Anwendung von Desogestrel ein anhaltender Bluthochdruck entwickelt oder ein erheblicher Blutdruckanstieg auf Antihypertensiva nicht ausreichend anspricht, sollte ein Absetzen von Desogestrel erwogen werden.

Unter der Behandlung mit Desogestrel sinkt der Estradiol-Serumspiegel auf Werte ab, welche denen der frühen Follikelphase entsprechen. Es ist bisher nicht bekannt, ob diese Abnahme eine klinisch relevante Auswirkung auf die Knochenmineraldichte hat.

Bei den herkömmlichen reinen Gestagen-Kontrazeptiva ist der Schutz vor einer Extrauterin gravidität weniger zuverlässig als bei kombinierten oralen Kontrazeptiva. Dies wurde mit dem häufigen Auftreten von Ovulationen unter der Einnahme von reinen Gestagen-Kontrazeptiva in Zusammenhang gebracht. Obwohl Desogestrel die Ovulation zuverlässig verhindert, sollte bei Amenorrhoe oder Unterleibsschmerzen differentialdiagnostisch auch eine Extrauterin gravidität erwogen werden.

Insbesondere bei Frauen mit anamnestisch bekanntem Chloasma gravidarum kann es gelegentlich zu Chloasma kommen. Bei bestehender Chloasma-Neigung sollte direkte Sonneneinstrahlung und UV-Strahlung während der Einnahme von Desogestrel vermieden werden.

Folgende Erkrankungen/Störungen wurden sowohl während der Schwangerschaft als auch während der Anwendung von Sexualsteroiden beobachtet, doch wurde ein Zusammenhang mit der Anwendung von Gestagenen bislang nicht belegt: Ikterus und/oder Pruritus infolge Cholestase; Bildung von Gallensteinen; Porphyrie; systemischer Lupus erythematodes; hämolytisch-urämisches Syndrom; Chorea Sydenham; Herpes gestationis; Hörverlust durch Otosklerose; (hereditäres) 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 Grystella kann beeinträchtigt sein bei vergessener Tabletteneinnahme (Abschnitt 4.2), bei gastrointestinalen Beschwerden (Abschnitt 4.2) oder bei gleichzeitiger Anwendung weiterer Arzneimittel, die die Plasmakonzentration von Etonogestrel, dem aktiven Metaboliten von Desogestrel, erniedrigen (Abschnitt 4.5).

Labortests

Daten von KOK zeigten, dass kontrazeptive Steroide die Ergebnisse bestimmter Labortests wie biochemische Parameter der Leber-, Schilddrüsen-, Nebennieren- und Nierenfunktion, Serumspiegel von (Träger-)Proteinen (z. B. kortikosteroidbindendes Globulin und Lipid-/Lipoproteinfractionen), Parameter des Kohlenhydratstoffwechsels sowie der Blutgerinnung und der Fibrinolyse beeinflussen können. Die Werte bleiben jedoch im Regelfall im Normbereich. In welchem Ausmaß dies auch auf reine Gestagen-Pillen zutrifft, ist nicht bekannt.

Dieses Arzneimittel enthält Lactose.

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkungen

Hinweis: Die Fachinformationen der Begleitmedikationen müssen berücksichtigt werden, um mögliche Wechselwirkungen zu ermitteln.

Wirkungen anderer Arzneimittel auf Grystella

Wechselwirkungen können mit Arzneimitteln auftreten, die mikrosomale Enzyme induzieren, was zu

einer erhöhten Clearance von Sexualhormonen und zu Durchbruchblutungen und/oder zum Versagen der Kontrazeption führen kann.

Management

Eine Enzyminduktion kann bereits nach wenigen Behandlungstagen auftreten. Die maximale Enzyminduktion wird üblicherweise innerhalb weniger Wochen beobachtet. Nach Beendigung der Arzneimitteltherapie kann die Enzyminduktion für ca. 4 Wochen anhalten.

Kurzzeitbehandlung

Frauen, die mit leberenzyminduzierenden Arzneimitteln oder pflanzlichen Präparaten behandelt werden, sollten darauf hingewiesen werden, dass die Wirksamkeit von Grystella vermindert sein kann. Zusätzlich zu Grystella sollte eine mechanische Verhütungsmethode angewendet werden. Die mechanische Verhütungsmethode muss während der gesamten Dauer der gleichzeitigen medikamentösen Therapie und bis zu 28 Tage nach Absetzen des leberenzyminduzierenden Arzneimittels angewendet werden.

Langzeitbehandlung

Bei Frauen unter einer Langzeitbehandlung mit enzyminduzierenden Arzneimitteln sollte die Anwendung einer alternativen Verhütungsmethode erwogen 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, Topiramate, 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. Daher sollten die Fachinformationen der gleichzeitig angewendeten HIV/HCV-Arzneimittel berücksichtigt werden, um mögliche Wechselwirkungen und alle damit verbundenen Empfehlungen zu ermitteln. Im Zweifelsfall sollten Frauen eine zusätzliche mechanische Verhütungsmethode anwenden, wenn sie mit Protease-Inhibitoren 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 Grystella auf andere Arzneimittel

Hormonelle Kontrazeptiva können den Metabolismus anderer Wirkstoffe beeinflussen. Dementsprechend können Plasma- und Gewebekonzentrationen anderer Wirkstoffe ansteigen (z. B. bei Ciclosporin) oder abnehmen (z. B. Lamotrigin).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Desogestrel ist während der Schwangerschaft nicht indiziert. Wenn während der Behandlung mit Desogestrel eine Schwangerschaft eintritt, darf das Arzneimittel nicht weiter eingenommen werden.

Tierexperimentelle Untersuchungen haben gezeigt, dass sehr hohe Gestagen-Dosen eine Virilisierung weiblicher Feten hervorrufen können.

Aus umfangreichen epidemiologischen Studien ergab sich weder ein erhöhtes Risiko für angeborene Fehlbildungen bei Kindern, deren Mütter KOK vor der Schwangerschaft einnahmen, noch eine teratogene Wirkung bei versehentlicher KOK-Einnahme während der Frühschwangerschaft. Auch weisen Pharmakovigilanz-Daten zu verschiedenen Desogestrel-haltigen KOK auf kein erhöhtes Risiko hin.

Stillzeit

Auf der Grundlage von Daten aus klinischen Studien scheint Grystella keinen Einfluss auf die Produktion oder die Qualität (Protein-, Laktose- oder Fettkonzentrationen) der Muttermilch zu haben. Allerdings wurde nach der Markteinführung in seltenen Fällen über eine verminderte Muttermilchproduktion während der Anwendung von Grystella 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 Grystella während der Stillzeit angewendet werden.

Es liegen begrenzte Langzeitbeobachtungsdaten von Kindern vor, deren Mütter in der 4. bis 8. Woche nach der Geburt mit der Anwendung von Desogestrel begonnen haben. Diese Kinder wurden 7 Monate lang gestillt und bis zu einem Alter von 1,5 Jahren (n=32) oder 2,5 Jahren (n=14) nachbeobachtet bzw. nachuntersucht. Die Beurteilung von Wachstum und körperlicher und psychomotorischer Entwicklung ergab keine Unterschiede im Vergleich zu gestillten Kindern, deren Mütter ein Kupfer-IUP benutzten. Basierend auf den verfügbaren Daten kann Desogestrel in der Stillzeit angewendet werden. Entwicklung und Wachstum eines gestillten Kindes, dessen Mutter Desogestrel anwendet, sollten jedoch sorgfältig beobachtet werden.

Fertilität

Grystella ist zur Schwangerschaftsverhütung indiziert. Informationen bezüglich der Rückkehr der Fertilität (Ovulation) finden Sie in Abschnitt 5.1.

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Die in den klinischen Prüfungen am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren Blutungsunregelmäßigkeiten. Bei bis zu 50 % der Desogestrel-Anwenderinnen traten Blutungsunregelmäßigkeiten in irgendeiner Form auf. Da Desogestrel im Gegensatz zu anderen reinen Gestagen-Präparaten die Ovulation zu annähernd 100 % hemmt, sind unregelmäßige Blutungen häufiger als bei anderen reinen Gestagen-Präparaten. Bei 20 bis 30 % der Frauen können Blutungen häufiger auftreten, während bei weiteren 20 % Blutungen weniger häufig oder gar nicht mehr auftreten können. Außerdem kann die Dauer der vaginalen Blutungen verlängert sein. Nach einigen Monaten der Behandlung nimmt die Blutungshäufigkeit tendenziell ab. Aufklärung, Beratung und ein Blutungstagebuch können die Akzeptanz der Frauen hinsichtlich des Blutungsmusters verbessern.

Die in den klinischen Prüfungen mit Desogestrel am häufigsten (> 2,5 %) berichteten sonstigen Nebenwirkungen waren Akne, Veränderungen der Stimmungslage, Brustschmerzen, Übelkeit und Gewichtszunahme. Die Nebenwirkungen sind in folgender Tabelle aufgeführt.

Sämtliche Nebenwirkungen sind Systemorganklassen und ihrer Häufigkeit aufgelistet;

Häufig ($\geq 1/100$)

Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$)

Selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Systemorganklasse (MedDRA)*	Häufigkeit der Nebenwirkungen			
	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		vaginale Infektion		
Erkrankungen des Immunsystems				Überempfindlichkeitsreaktionen einschl. Angioödem und Anaphylaxie
Psychiatrische Erkrankungen	Veränderte Stimmungslage, depressive Verstimmung, verminderte Libido			
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen			
Augenerkrankungen		Schwierigkeiten beim Tragen von Kontaktlinsen		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit	Erbrechen		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Akne	Haarausfall	Hautausschlag, Urtikaria, Erythema nodosum	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Brustschmerzen, unregelmäßige Blutungen, Amenorrhö	Dysmenorrhö, Ovarialzysten		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Müdigkeit		
Untersuchungen	Gewichtszunahme			

* MedDRA-Version 9.0

Während der Anwendung von Grystella können Absonderungen aus den Brüsten auftreten. Selten wurde über Extrauterin graviditäten berichtet (siehe Abschnitt 4.4). Zusätzlich kann eine Verschlimmerung eines hereditären Angioödems (siehe Abschnitt 4.4).

Bei Frauen, die (kombinierte) orale Kontrazeptiva anwenden, wurde über eine Reihe von (schwerwiegenden) Nebenwirkungen berichtet, unter anderem über venöse thromboembolische Erkrankungen, arterielle thromboembolische Erkrankungen, hormonabhängige Tumoren (z. B. Lebertumoren, Mammakarzinome) und Chloasma. Auf einige dieser Nebenwirkungen wird in Abschnitt 4.4 detaillierter eingegangen.

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 über **das**

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

Es liegen keine Berichte über schwerwiegende unerwünschte Wirkungen infolge einer Überdosierung vor. Durch eine Überdosierung möglicherweise hervorgerufene Symptome sind Übelkeit, Erbrechen und leichte vaginale Blutungen bei jungen Frauen. Es gibt kein Antidot, und die weitere Behandlung sollte symptomatisch erfolgen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Wirkmechanismus

Grystella ist ein nur Gestagen-enthaltende Pille, die das Gestagen Desogestrel. Wie andere nur Gestagen-enthaltende Pille kann Grystella bei Frauen angewendet werden, die keine Östrogene anwenden dürfen oder möchten. Im Gegensatz zu herkömmlichen reinen Gestagen-Präparaten wird die kontrazeptive Wirkung von Desogestrel in erster Linie durch eine Ovulationshemmung erreicht. Eine Erhöhung der Viskosität des Zervikalschleims gehört zu den weiteren Wirkungen.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

In einer Studie über 2 Zyklen, in der die Ovulation als Progesteronspiegel von mehr als 16 nmol/l an 5 aufeinander folgenden Tagen definiert war, lag die Ovulationsinzidenz in der ITT-Gruppe (Fehler der Anwenderinnen und Versagen der Methode) bei 1 % (1/103) mit einem 95 %-Konfidenzintervall von 0,02 % bis 5,29 %. Eine Ovulationshemmung wurde vom ersten Einnahmezyklus an erzielt. In dieser Studie, in der Desogestrel nach 2 Zyklen (56 aufeinander folgenden Tagen) abgesetzt wurde, setzte die Ovulation im Durchschnitt 17 Tage (Bereich: 7 bis 30 Tage) danach wieder ein.

In einer vergleichenden Studie zur Wirksamkeit (in der vergessene Tabletten maximal 3 Stunden später eingenommen werden mussten) betrug der Pearl-Index im Gesamt-ITT-Kollektiv für Desogestrel 0,4 (95 %-Konfidenzintervall: 0,09 bis 1,20) gegenüber 1,6 (95 %-Konfidenzintervall: 0,42 bis 3,96) für 30 Mikrogramm Levonorgestrel.

Der Pearl-Index von Desogestrel ist mit dem vergleichbar, der in der Literatur für KOK in der allgemeinen Population der KOK-Anwenderinnen beschrieben wird. Unter der Behandlung mit Desogestrel sinken die Estradiol-Spiegel auf Werte, welche denen der frühen Follikelfase entsprechen. Klinisch relevante Wirkungen auf den Kohlenhydratstoffwechsel, den Lipidstoffwechsel und die Hämostase wurden nicht beobachtet.

Kinder und Jugendliche

Es liegen keine klinischen Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit bei Jugendlichen im Alter von unter 18 Jahren vor.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach oraler Einnahme wird Desogestrel (DSG) rasch resorbiert und in Etonogestrel (ENG) umgewandelt. Unter Steady-State-Bedingungen werden Serumspitzenspiegel 1,8 Stunden nach der Tabletteneinnahme erreicht. Die absolute Bioverfügbarkeit von ENG beträgt ungefähr 70 %.

Verteilung

ENG wird zu 95,5 bis 99 % an Serumproteine gebunden, vorwiegend an Albumin und in geringerem Ausmaß an SHBG.

Biotransformation

DSG wird durch Hydroxylierung und Dehydrogenierung in den aktiven Metaboliten ENG umgewandelt. ENG wird primär über das cytochrome P450 3A (CYP3A) Isozym metabolisiert und anschließend mit Sulfat- und Glucuronid konjugiert.

Elimination

ENG wird mit einer mittleren Halbwertszeit von ungefähr 30 Stunden eliminiert, wobei zwischen einmaliger und wiederholter Einnahme kein Unterschied besteht. Steady-State-Konzentrationen im Plasma werden nach 4 bis 5 Tagen erreicht. Die Clearance von ENG aus dem Serum liegt nach i.v. Gabe bei ungefähr 10 l pro Stunde. Die Ausscheidung von ENG und dessen Metaboliten – entweder als freie Steroide oder als Konjugate – erfolgt mit dem Urin und mit den Fäzes (im Verhältnis 1,5:1). Bei stillenden Frauen geht ENG in die Muttermilch über; das Milch/Serum-Verhältnis liegt bei 0,37 bis 0,55. Basierend auf diesen Daten und einer geschätzten Milchaufnahme von 150 ml/kg/Tag könnte ein Säugling 0,01 bis 0,05 Mikrogramm Etonogestrel aufnehmen.

Spezielle Patientengruppen

Auswirkung einer Nierenfunktionsstörung

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

Auswirkung einer Leberfunktionsstörung

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

Ethnische Gruppen

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In toxikologischen Untersuchungen fanden sich keine Wirkungen, die nicht mit den hormonellen Eigenschaften von Desogestrel zu erklären wären.

Beurteilung der Risiken für die Umwelt (Environmental Risk Assessment [ERA])
Der Wirkstoff Etonogestrel bedeutet ein Umweltrisiko für Fische.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Lactose-Monohydrat
Maisstärke
Povidon K30
d- α -Tocopherol
Sojaöl (Ph.Eur.)
Hochdisperses wasserfreies Siliciumdioxid
Siliciumdioxid-Hydrat
Stearinsäure

Filmüberzug:

Hypromellose 2910
Macrogol
Titandioxid (E 171)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackungen bestehend aus Aluminium-Durchdrückfolie und PVC/PVDC-Folie.

Packungsgrößen:

1 x 28 Filmtabletten
3 x 28 Filmtabletten
6 x 28 Filmtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Der Wirkstoff Etonogestrel bedeutet ein Umweltrisiko für Fische. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Laboratorios Leon Farma S.A
Pol. Ind. Navaejera
C/ La Vallina s/n
24193, Villaquilambre, (León), Spain

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Z. Nr.: 1-31581

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:

10. STAND DER INFORMATION

05/2024

REZEPTPFLICHT/ APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig.