Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels)

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Ethinylestradiol/Dienogest Pharbil Waltrop 0,03 mg/2 mg Filmtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Filmtablette enthält:
Ethinylestradiol 0,03 mg
Dienogest 2,0 mg

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 46,92 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Filmtablette.

Weiße, runde bikonvexe Filmtabletten.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

- orale Kontrazeption

Bei der Entscheidung, Ethinylestradiol / Dienogest Pharbil 0,03 mg/2mg Filmtabletten 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 Ethinylestradiol / Dienogest Pharbil mit dem anderer kombinierter hormonaler Kontrazeptiva (KHK) verglichen werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Art der Anwendung: Zum Einnehmen

<u>Wie ist Ethinylestradiol / Dienogest Pharbil einzunehmen</u>
Die Einnahme muss jeden Tag etwa zur gleichen Zeit in der auf der Blisterpackung angegebenen Reihenfolge, falls erforderlich mit etwas Flüssigkeit, erfolgen. Es wird jeden Tag eine Tablette an 21 aufeinanderfolgenden Tagen eingenommen. Mit der Einnahme aus der nächsten Blisterpackung wird jeweils nach einem 7-tägigen einnahmefreien Intervall begonnen, in dem es gewöhnlich zu einer Entzugsblutung kommt. Die Entzugsblutung beginnt gewöhnlich 2 bis 3 Tage nach der Einnahme der letzten Tablette und kann zu Beginn der nächsten Packung noch anhalten.

Wie wird mit der Einnahme von Ethinylestradiol / Dienogest Pharbil begonnen
Keine vorangegangene Einnahme von hormonalen Kontrazeptiva im letzten Monat.
Mit der Einnahme wird am 1. Tag des Zyklus (1. Tag der Monatsblutung) begonnen.

Wechsel von einem anderen Kombinationspräparat zur hormonalen Kontrazeption (kombiniertes orales Kontrazeptivum [KHK], Vaginalring, transdermales Pflaster)
Die Einnahme von Ethinylestradiol / Dienogest Pharbil sollte vorzugsweise am Tag nach Anwendung der letzten wirkstoffhaltigen Tablette, spätestens jedoch am Tag nach der Einnahme der letzten wirkstofffreien Tablette des zuvor eingenommenen KHK oder nach dem einnahmefreien Intervall begonnen werden. Wurde zuvor ein Vaginalring oder ein transdermales Pflaster verwendet, so soll mit der Einnahme von Ethinylestradiol / Dienogest Pharbil vorzugsweise am Tag der Entfernung des Vaginalrings oder des Pflasters, spätestens jedoch nach dem üblichen ring- beziehungsweise pflasterfreien Intervall begonnen werden.

Wechsel von einem Gestagenmonopräparat (Minipille, Injektionspräparat, Implantat) oder einem Intrauterinpessar (IUP)
Bei vorheriger Einnahme der Minipille kann an jedem beliebigen Tag gewechselt werden; die Umstellung von einem Implantat oder einem IUP muss am Tag der Entfernung und von einem Injektionspräparat zu dem Zeitpunkt erfolgen, an dem die nächste Injektion fällig wäre. In jedem Fall ist während der ersten 7 Tage der Einnahme von Ethinylestradiol / Dienogest Pharbil zusätzlich die Anwendung einer nichthormonalen Verhütungsmethode (Barrieremethode) erforderlich.

Nach einem Abort im ersten Trimenon
Es kann sofort mit der Einnahme von Ethinylestradiol / Dienogest Pharbil begonnen werden. In diesem Fall sind keine zusätzlichen empfängnisverhütenden Maßnahmen erforderlich.

Nach einer Geburt oder einem Abort im zweiten Trimenon
Die Einnahme sollte 21 bis 28 Tage nach einer Geburt oder nach einem Abort im zweiten Trimenon begonnen werden. Bei einem späteren Einnahmebeginn sollte während der ersten 7 Einnahmetage zusätzlich eine nichthormonale Verhütungsmethode (Barrieremethode) angewendet werden. Wenn bereits Geschlechtsverkehr stattgefunden hat, muss vor Beginn der Einnahme eine Schwangerschaft ausgeschlossen oder die erste Monatsblutung abgewartet werden.

Zur Anwendung in der Stillzeit siehe Abschnitt 4.6.

Vorgehen bei vergessener Einnahme

Wenn der Einnahmezeitpunkt um **weniger als 12 Stunden** überschritten wird, ist der Konzeptionsschutz nicht eingeschränkt. Die Einnahme sollte nachgeholt werden, sobald das Versäumnis bemerkt wird und alle darauf folgenden Tabletten sollen wieder zur gewohnten Zeit eingenommen werden.

Wenn der Einnahmezeitpunkt **um mehr als 12 Stunden** überschritten wird, kann der Konzeptionsschutz eingeschränkt sein. Für das Vorgehen bei vergessener Einnahme gelten die folgenden zwei Grundregeln:
1. Die Einnahme der Tabletten darf niemals länger als 7 Tage unterbrochen werden.

2. Eine regelmäßige Einnahme der Tabletten über mindestens 7 Tage ist erforderlich, um wirkungsvoll die Hypothalamus-Hypophysen-Ovar-Achse zu unterdrücken.

Daraus ergeben sich bei vergessener Tabletteneinnahme folgende Vorgehensweisen:

Woche 1
Die Einnahme der letzten vergessenen Tablette soll so schnell wie möglich nachgeholt werden, auch wenn dadurch 2 Tabletten zur gleichen Zeit eingenommen werden müssen. Die weitere Tabletteneinnahme erfolgt dann zur gewohnten Zeit. Zusätzlich soll während der nächsten 7 Tage eine nichthormonale Verhütungsmethode (Barrieremethode wie z. B. ein Kondom) angewendet werden. Wenn in den vergangenen 7 Tagen bereits Geschlechtsverkehr stattgefunden hat, ist an eine mögliche Schwangerschaft zu denken. Die Wahrscheinlichkeit einer Schwangerschaft ist umso höher, je mehr Tabletten vergessen wurden und je näher die vergessenen Tabletten an dem einnahmefreien Intervall liegen.

Woche 2
Die Einnahme der letzten vergessenen Tablette soll so schnell wie möglich nachgeholt werden, auch wenn dadurch 2 Tabletten zur gleichen Zeit eingenommen werden müssen. Die weitere Tabletteneinnahme erfolgt dann zur gewohnten Zeit. Wenn die Einnahme der Tabletten an den 7 Tagen vor der ersten vergessenen Einnahme korrekt erfolgte, sind keine zusätzlichen empfängnisverhütenden Maßnahmen erforderlich. Wurde mehr als eine Einnahme vergessen, sollten über 7 Tage zusätzliche empfängnisverhütende Maßnahmen angewendet werden.

Woche 3
Aufgrund des bevorstehenden 7-tägigen einnahmefreien Intervalls besteht das Risiko eines eingeschränkten Kontrazeptionsschutzes. Durch eine Anpassung des Einnahmeschemas kann eine Einschränkung des Kontrazeptionsschutzes jedoch noch vermieden werden. Bei Einhaltung einer der folgenden Möglichkeiten sind deshalb keine zusätzlichen empfängnisverhütenden Maßnahmen erforderlich, vorausgesetzt, dass die Einnahme der Tabletten an den 7 Tagen vor der ersten vergessenen Einnahme korrekt erfolgte. Ist dies nicht der Fall, sollte die Anwenderin die erste der folgenden Möglichkeiten befolgen und außerdem zusätzliche empfängnisverhütende Maßnahmen anwenden.

1. Die Einnahme der letzten vergessenen Tablette sollte so schnell wie möglich nachgeholt werden, auch wenn dadurch 2 Tabletten zur gleichen Zeit eingenommen werden müssen. Die weitere Tabletteneinnahme erfolgt dann zur gewohnten Zeit. Mit der Einnahme aus der nächsten Blisterpackung wird begonnen, sobald die aktuelle Blisterpackung aufgebraucht ist, d.h. ohne Einnahmepause. Es wird dabei wahrscheinlich nicht zur üblichen Entzugsblutung bis zum Aufbrauchen dieser zweiten Blisterpackung kommen. Es können aber Durchbruch- bzw. Schmierblutungen an den Einnahmetagen auftreten.
2. Alternativ kann die Einnahme weiterer Tabletten aus der aktuellen Blisterpackung abgebrochen werden. Nach einer Einnahmepause von bis zu 7 Tagen, einschließlich jener Tage, an denen die Einnahme vergessen wurde, wird die Einnahme der Tabletten aus der nächsten Blisterpackung fortgesetzt.

Wenn die auf die vergessene Einnahme folgende übliche Entzugsblutung während der ersten regulären Einnahmepause ausbleibt, ist an eine mögliche Schwangerschaft zu denken.

Verhalten bei gastrointestinalen Störungen
Bei schweren gastrointestinalen Störungen (z. B. Erbrechen oder Durchfall) werden die Wirkstoffe möglicherweise nicht vollständig aufgenommen und es sollten zusätzliche empfängnisverhütende Maßnahmen angewendet werden. Kommt es innerhalb der ersten 3 bis 4 Stunden nach der Einnahme von Ethinylestradiol / Dienogest Pharbil zu Erbrechen, sollte so bald wie möglich eine neue Tablette (Ersatztablette) eingenommen werden. Die Einnahme dieser Tablette sollte nach Möglichkeit innerhalb von 12 Stunden der üblichen Einnahmezeit erfolgen. Nach mehr als 12 Stunden gelten dieselben Anwendungshinweise wie bei vergessener Tabletteneinnahme weiter oben unter „Vorgehen bei vergessener Einnahme“ beschrieben. Wenn das gewohnte Einnahmeschema beibehalten werden soll, muss die zusätzlich einzunehmende Tablette bzw. müssen die zusätzlich einzunehmenden Tabletten aus einer anderen Blisterpackung eingenommen werden.

Verschieben der Entzugsblutung
Um die Entzugsblutung hinauszuschieben, sollte die Anwenderin direkt ohne Einnahmepause mit der Tabletteneinnahme aus der nächsten Blisterpackung Ethinylestradiol / Dienogest Pharbil fortfahren. Die Entzugsblutung kann so lange hinausgeschoben werden wie gewünscht, maximal bis die zweite Blisterpackung aufgebraucht ist. Während dieser Zeit kann es zu Durchbruch- oder Schmierblutungen kommen. Nach der darauf folgenden regulären 7-tägigen Einnahmepause kann die Einnahme von Ethinylestradiol / Dienogest Pharbil wie üblich fortgesetzt werden.

Um die Monatsblutung auf einen anderen als den im aktuellen Einnahmeschema gewohnten Wochentag zu verschieben, kann die Anwenderin die anschließende Einnahmepause um so viele Tage wie sie möchte verkürzen. Je kürzer die Einnahmepause, je höher ist die Wahrscheinlichkeit, dass es nicht zu einer Entzugsblutung und zu Durchbruch- und Schmierblutungen während der Einnahme der Tabletten aus der nächsten Blisterpackung kommt (wie bei Verschieben der Entzugsblutung).

4.3 Gegenanzeigen

Kombinierte hormonale Kontrazeptiva (KHK) dürfen unter den folgenden Bedingungen nicht angewendet werden.
Tritt eine der genannten Beschwerden während der Anwendung zum ersten Mal auf, muss die Einnahme von Ethinylestradiol / Dienogest Pharbil sofort beendet 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, Lupusantikoagulans)
    - Migräne mit fokalen neurologischen Symptomen in der Vorgeschichte
    - Hohes Risiko für eine arterielle Thromboembolie aufgrund mehrerer Risikofaktoren (siehe Abschnitt 4.4) oder eines schwerwiegenden Risikofaktors wie:
        - Diabetes mellitus mit Gefäßschädigung
        - Schwere Hypertonie
        - Schwere Dyslipoproteinämie

- bestehende oder vorausgegangene Pankreatitis, wenn diese mit schwerer Hypertriglyzeridämie einhergeht,
- bestehende oder vorausgegangene schwere Lebererkrankungen, solange sich die Leberfunktion nicht normalisiert hat
- bestehende oder vorausgegangene Lebertumoren (gutartig oder bösartig),
- bekannte oder vermutete sexualhormonabhängige, maligne Tumoren (z. B. der Geschlechtsorgane oder Brust),
- diagnostisch nicht abgeklärte vaginale Blutungen,
- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Warnhinweise

Die Eignung von Ethinylestradiol / Dienogest Pharbil 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 Ethinylestradiol / Dienogest Pharbil beendet werden sollte.

Risiko für eine venöse Thromboembolie (VTE)

Die Anwendung jedes kombinierten hormonalen Kontrazeptivums (KHK) erhöht das Risiko für eine venöse Thromboembolie (VTE) im Vergleich zur Nichtanwendung. **Arzneimittel, die Levonorgestrel, Norgestimat oder Norethisteron enthalten, sind mit dem geringsten Risiko für eine VTE verbunden. Bisher ist nicht bekannt, wie hoch das Risiko mit Ethinylestradiol / Dienogest Pharbil im Vergleich zu diesen Arzneimitteln mit dem geringsten Risiko ist. 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 Ethinylestradiol / Dienogest Pharbil, 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 Frauen kann das Risiko jedoch in Abhängigkeit von ihren zugrunde liegenden Risikofaktoren bedeutend höher sein (siehe unten).

Epidemiologische Studien mit Frauen, die niedrig dosierte (< 50 µg Ethinylestradiol) kombinierte hormonale Kontrazeptiva anwenden, ergaben, dass im Verlauf eines Jahres bei ungefähr 6 bis 12 von 10.000 Frauen eine VTE auftritt.

Es wird geschätzt, dass im Verlauf eines Jahres ungefähr 6[1] von 10.000 Frauen, die ein Levonorgestrel-haltiges KHK anwenden, eine VTE erleiden.

Begrenzte epidemiologische Daten lassen vermuten, dass das Risiko für eine VTE bei Dienogest-haltigen KHK ähnlich wie bei Levonorgestrel-haltigen KHK ist.

Diese Anzahl an jährlichen VTE ist niedriger als die erwartete Anzahl während der Schwangerschaft oder in der Zeit nach der Geburt.

VTE verlaufen in 1-2 % der Fälle tödlich.

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). Ethinylestradiol / Dienogest Pharbil ist kontraindiziert, wenn bei einer Frau mehrere Risikofaktoren gleichzeitig bestehen, die sie insgesamt einem hohen Risiko für eine Venenthrombose aussetzen (siehe Abschnitt 4.3). Weist eine Frau mehr als einen

[1] Mittelwert der Spannweite 5-7 pro 10.000 Frauenjahre, auf der Grundlage eines relativen Risikos für Levonorgestrelhaltige KHK versus Nichtanwendung von ungefähr 2,3 bis 3,6

Risikofaktor auf, ist es möglich, dass der Anstieg des Risikos das Risiko der Summe der einzelnen Faktoren übersteigt– in diesem Fall muss ihr Gesamtrisiko für eine VTE in Betracht gezogen werden. Wenn das Nutzen/Risiko-Verhältnis als ungünstig erachtet wird, darf ein KHK nicht verschrieben werden (siehe Abschnitt 4.3).

Tabelle: Risikofaktoren für VTE

Risikofaktor	**Anmerkung**
Adipositas (Body-Mass-Index über 30 kg/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 [Name (Phantasiebezeichnung) des Arzneimittels] nicht vorab abgesetzt wurde.
Familiäre Vorbelastung (jede venöse Thromboembolie bei einem Geschwister oder Elternteil, insbesondere in relativ jungen Jahren, z. B. jünger als 50 Jahre).	Bei Verdacht auf eine genetische Prädisposition ist die Frau zur Beratung an einen Spezialisten zu überweisen, bevor eine Entscheidung über die Anwendung eines KHKs getroffen wird.
Andere Erkrankungen, die mit einer VTE verknüpft sind.	Krebs, systemischer Lupus erythematodes, hämolytisches urämisches Syndrom, chronisch entzündliche Darmerkrankung (Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa) und 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 „Schwangerschaft und Stillzeit“ siehe Abschnitt 4.6).

Symptome einer VTE (tiefe Beinvenenthrombose und Lungenembolie)

Beim Auftreten von Symptomen ist den Anwenderinnen anzuraten, unverzüglich ärztliche Hilfe in Anspruch zu nehmen und das medizinische Fachpersonal darüber zu informieren, dass sie ein KHK anwenden. Bei einer tiefen Beinvenenthrombose (TVT) können folgende Symptome auftreten:
- unilaterale Schwellung des Beins und/oder Fußes oder entlang einer Beinvene;
- Schmerz oder Druckschmerz im Bein, der möglicherweise nur beim Stehen oder Gehen bemerkt wird,
- Erwärmung des betroffenen Beins; gerötete oder entfärbte Haut am Bein.

Bei einer Lungenembolie (LE) können folgende Symptome auftreten:
- plötzliches Auftreten unerklärlicher Kurzatmigkeit oder schnellen Atmens;
- plötzlich auftretender Husten möglicherweise in Verbindung mit Hämoptyse;
- stechender Brustschmerz;
- starke Benommenheit oder Schwindelgefühl;
- schneller oder unregelmäßiger Herzschlag.

Einige dieser Symptome (z. B. „Kurzatmigkeit“, „Husten“) sind unspezifisch und können als häufiger vorkommende und weniger schwerwiegende Ereignisse fehlinterpretiert werden (z. B. als Atemwegsinfektionen).
Andere Anzeichen für einen Gefäßverschluss können plötzlicher Schmerz sowie Schwellung und leicht bläuliche Verfärbung einer Extremität sein.
Tritt der Gefäßverschluss im Auge auf, können die Symptome von einem schmerzlosen verschwommenen Sehen bis zu einem Verlust des Sehvermögens reichen. In manchen Fällen tritt der Verlust des Sehvermögens sehr plötzlich auf.

Risiko für eine arterielle Thromboembolie (ATE)

Epidemiologische Studien haben die Anwendung von KHK mit einem erhöhten Risiko für arterielle Thromboembolie (Myokardinfarkt) oder apoplektischen Insult (z. B. transitorische ischämische Attacke, Schlaganfall) in Verbindung gebracht. Arterielle thromboembolische Ereignisse können tödlich verlaufen.

<u>Risikofaktoren für ATE</u>

Das Risiko für arterielle thromboembolische Komplikationen oder einen apoplektischen Insult bei Anwenderinnen von KHK erhöht sich bei Frauen, die Risikofaktoren aufweisen (siehe Tabelle). Ethinylestradiol / Dienogest Pharbil 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-Verhältnis 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:

- plötzliche Taubheitsgefühl oder Schwäche in Gesicht, Arm oder Bein, besonders auf einer Köperseite;
- 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.

Ärztliche Untersuchung/Beratung

Vor der Einleitung oder Wiederaufnahme der Behandlung mit Ethinylestradiol / Dienogest Pharbil muss eine vollständige Anamnese (inklusive Familienanamnese) erhoben 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 Ethinylestradiol / Dienogest Pharbil im Vergleich zu anderen KHK, die Symptome einer VTE und ATE, die bekannten Risikofaktoren und darauf, was im Falle einer vermuteten Thrombose zu tun ist.
Die Anwenderin ist zudem anzuweisen, die Packungsbeilage sorgfältig zu lesen und die darin gegebenen Ratschläge zu befolgen. Die Häufigkeit und Art der Untersuchungen sollte den gängigen 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.

Tumorerkrankungen
Einige epidemiologische Studien weisen auf ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Zervixkarzinoms unter Langzeitanwendung (>5 Jahre) von KHK hin. Es ist jedoch bislang nicht geklärt, in welchem Ausmaß dieses Ergebnis auf das Sexualverhalten und andere Faktoren wie eine Infektion mit dem humanen Papillomavirus (HPV) zurückzuführen ist.

Eine Metaanalyse von 54 epidemiologischen Studien hat ein leicht erhöhtes Brustkrebs-Risiko (RR = 1,24) für Frauen ergeben, die aktuell KHK anwenden. Dieses erhöhte Risiko geht innerhalb von 10 Jahren nach Absetzen der KHK allmählich wieder zurück. Da Brustkrebs bei Frauen unter 40 Jahren selten auftritt, ist die Anzahl zusätzlicher Brustkrebserkrankungen bei Anwenderinnen von KHK oder solchen, die vor kurzem ein KHK eingenommen haben, gering im Vergleich zum Gesamtrisiko, an Brustkrebs zu erkranken. In diesen Studien zeigte sich kein Hinweis auf einen kausalen Zusammenhang. Das beobachtete erhöhte Risiko kann auf eine frühere Brustkrebsdiagnose bei KHK-Anwenderinnen, biologische Effekte der KHK oder eine Kombination aus beiden zurückzuführen sein. Die bei Frauen, die früher ein KHK angewendet haben, diagnostizierten Brustkrebserkrankungen sind tendenziell klinisch weniger fortgeschritten als bei Frauen, die noch nie ein KHK angewendet haben.

Selten wurde über benigne Lebertumoren und noch seltener über maligne Lebertumoren bei KHK-Anwenderinnen berichtet. In Einzelfällen führten diese zu lebensbedrohlichen intraabdominellen Blutungen. Differentialdiagnostisch sollte an einen Lebertumor gedacht werden, wenn bei Frauen, die KHK anwenden, starke

Schmerzen im Oberbauch, Lebervergrößerung oder Zeichen intraabdomineller Blutungen auftreten.

Sonstige Erkrankungen
Das Risiko für eine Pankreatitis kann bei Frauen mit bestehender Hypertriglyzeridämie, auch in der Familiengeschichte, während der Anwendung eines KHK erhöht sein.

Obwohl über eine leichte Erhöhung des Blutdrucks bei vielen Anwenderinnen von KHK berichtet wurde, sind klinisch relevante Erhöhungen selten. Ein sofortiges Absetzen des KHK ist nur in diesen seltenen Fällen gerechtfertigt. Wenn während der Anwendung eines KHK bei vorbestehender Hypertonie ständig erhöhte Blutdruckwerte oder ein bedeutender Anstieg des Blutdrucks nicht adäquat auf eine blutdrucksenkende Behandlung ansprechen, muss das KHK abgesetzt werden. Die neuerliche Einnahme von KHK kann ggf. erwogen werden, sobald sich die Blutdruckwerte unter antihypertensiver Behandlung normalisiert haben.

Auftreten und Verschlechtern der folgenden Erkrankungen wurden sowohl bei Schwangerschaft als auch unter Anwendung eines KHK beobachtet. Ein möglicher Zusammenhang mit der KHK-Anwendung ist jedoch nicht abschließend geklärt: Ikterus und/oder Pruritus im Zusammenhang mit Cholestase, Porphyrie; systemischer Lupus erythematodes; hämolytisch urämisches Syndrom; Chorea Sydenham; Herpes gestationis; otosklerosebedingter Hörverlust.

Exogen verabreichte Estrogene können Symptome eines hereditären und erworbenen Angioödems auslösen oder verschlimmern.

Bei akuten oder chronischen Leberfunktionsstörungen kann es notwendig sein, das KHK abzusetzen, bis sich die Leberfunktionswerte wieder normalisiert haben. Bei erneutem Auftreten eines Ikterus und/oder Pruritus im Zusammenhang mit Cholestase, die zuvor während einer Schwangerschaft oder einer früheren Anwendung von Sexualsteroiden aufgetreten sind, muss das KHK abgesetzt werden.

Obwohl KHK die periphere Insulinresistenz und die Glucosetoleranz beeinflussen können, gibt es bei Diabetikerinnen keinen Beleg für eine notwendige Anpassung des Behandlungsschemas für niedrig dosierte KHK (Ethinylestradiolgehalt <0,05 mg). Diabetikerinnen sollten jedoch vor allem zu Beginn der Anwendung eines KHK engmaschig überwacht werden.

Unter Anwendung von KHK wurde über eine Verschlechterung von endogener Depression, Epilepsie, Morbus Crohn und Colitis ulcera berichtet.

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.

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.

Dieses Arzneimittel enthält 47 mg Lactose pro Filmtablette. Patientinnen mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption, die eine lactosefreie Diät einhalten, sollten dies berücksichtigen.

Verminderte Wirksamkeit
Die kontrazeptive Wirksamkeit von KHK kann vermindert sein, wenn Tabletten vergessen werden (siehe Abschnitt 4.2), bei gastrointestinalen Störungen (siehe Abschnitt 4.2) oder wenn gleichzeitig andere Arzneimittel eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.5).

Unregelmäßige Blutungen
Wie bei allen KHK, kann es zu unregelmäßigen Blutungen (Durchbruch- oder Schmierblutungen) kommen, insbesondere in den ersten Monaten der Einnahme. Eine Beurteilung einer Zwischenblutung ist deshalb erst nach einer Einnahmedauer von ungefähr drei Monaten sinnvoll.

Bei anhaltenden Blutungsunregelmäßigkeiten oder erneutem Auftreten nach zuvor regelmäßigen Zyklen, sollten nichthormonale Ursachen in Betracht gezogen und geeignete diagnostische Maßnahmen ergriffen werden zum Ausschluss einer malignen Erkrankung und einer Schwangerschaft. Dies schließt auch eine Curettage ein.

Bei einigen Anwenderinnen kann die Entzugsblutung während der Einnahmepause ausbleiben. Wenn das KHK gemäß den Anweisungen im Abschnitt 4.2 eingenommen wurde, ist eine Schwangerschaft unwahrscheinlich. Wenn das KHK vor der ersten ausbleibenden Entzugsblutung nicht gemäß den Anweisungen eingenommen wurde oder die Entzugsblutung in zwei aufeinander folgenden Zyklen ausbleibt, muss vor der weiteren Anwendung eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Hinweis: Die Fachinformationen der jeweils verordneten Arzneimittel sollten auf mögliche Wechselwirkungen mit Ethinylestradiol / Dienogest Pharbil hin überprüft werden.

<u>Wirkung anderer Arzneimittel auf Ethinylestradiol / Dienogest Pharbil</u>
Wechselwirkungen können mit Arzneimitteln vorkommen, die mikrosomale Enzyme induzieren. Dies kann eine erhöhte Clearance von Sexualhormonen zur Folge haben und zu Durchbruchblutungen und/oder Versagen der kontrazeptiven Wirkung führen.

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

Kurzzeitbehandlung
Frauen, die mit Enzym-Induktoren behandelt werden, sollten vorübergehend zusätzlich zum KHK 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 des aktuellen Blisterstreifens des KHK hinausgeht, dann ist mit der Einnahme aus dem nächsten Blisterstreifen des KHK, ohne Einhalten des üblichen einnahmefreien Intervalls, zu beginnen.

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

Die folgenden Wechselwirkungen wurden in der Literatur beschrieben.

Substanzen, die die Clearance von KHK erhöhten (verminderte Wirksamkeit der KHK 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 Produkte, die das pflanzliche Heilmittel Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten.

Substanzen mit unterschiedlicher Wirkung auf die Clearance von KHK
Bei gleichzeitiger Verabreichung mit KHK können viele Kombinationen von HIV-Proteasehemmern und nicht-nukleosidischen Reverse Transkriptase-Hemmern sowie Kombinationen von HCV-Inhibitoren die Plasmakonzentrationen von Estrogenen oder Progestagenen erhöhen oder erniedrigen. Die Auswirkungen solcher Veränderungen können in manchen Fällen klinisch relevant sein.

Daher sollte die Fachinformation von gleichzeitig verabreichten HIV/HCV-Arzneimitteln zu Rate gezogen werden, um potentielle Wechselwirkungen und etwaige damit in Zusammenhang stehende Empfehlungen festzustellen. Im Zweifelsfall sollten Frauen, die unter einer Therapie mit Proteasehemmern oder nicht-nukleosidischen Reverse Transkriptase-Hemmern stehen, immer eine zusätzliche Barrieremethode zur Verhütung anwenden.

Die Hauptmetaboliten von Dienogest werden ohne Beteiligung des Cytochrom-P450-Systems gebildet. Hemmstoffe dieses Enzymsystems haben daher wahrscheinlich keinen Einfluss auf die Metabolisierung von Dienogest.

Wirkung von Ethinylestradiol / Dienogest Pharbil auf andere Arzneimittel
Orale Kontrazeptiva können den Stoffwechsel bestimmter anderer Wirkstoffe beeinflussen. Dies kann zu einem Anstieg (z. B. Ciclosporin) oder einer Minderung (z. B. Lamotrigin) der Plasma- und Gewebekonzentrationen dieser Wirkstoffe führen.

Pharmakodynamische Wechselwirkungen
Während klinischer Studien mit Patienten, deren Hepatitis-C-Virus-Infektionen (HCV) mit Arzneimitteln behandelt wurden, die Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir mit oder ohne Ribavirin enthielten, traten Erhöhungen der Transaminase (ALT) bis über das 5- Fache des oberen normalen Grenzwertes (Upper Limit of Normal, ULN) signifikant häufiger bei Frauen auf, die ethinylestradiolhaltige kombinierte hormonelle Kontrazeptiva (KHK) verwendeten. Außerdem wurden ALT-Erhöhungen auch bei Frauen beobachtet, die ethinylestradiolhaltige Arzneimittel wie KHK verwendeten und mit Glecaprevir/Pibrentasvir oder mit Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.3).

Deshalb müssen Anwenderinnen von Ethinylestradiol / Dienogest Pharbil auf eine alternative Verhütungsmethode (z.B. Verhütungsmittel, die nur ein Gestagen enthalten oder nichthormonelle Methoden) wechseln, bevor sie mit der Behandlung mit diesen Arzneimittelkombinationen beginnen. Zwei Wochen nach Beendigung der Behandlung mit diesen Arzneimittelkombinationen kann mit Ethinylestradiol / Dienogest Pharbil wieder begonnen werden.

Laboruntersuchungen
Unter Anwendung kontrazeptiver Steroide können die Ergebnisse bestimmter Labortests verändert werden, einschließlich biochemischer Parameter zur Bestimmung der Leber-, Nebennierenrinden-, Nieren- und Schilddrüsenfunktion, der Plasmaspiegel von Trägerproteinen (z. B. sexualhormonbindendes Globulin [SHBG], Lipoproteine), Parameter des Kohlenhydratstoffwechsels, der Gerinnung und der Fibrinolyse. Veränderungen dieser Parameter bleiben in der Regel innerhalb der Normgrenzen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Ethinylestradiol / Dienogest Pharbil darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden.

Tritt unter der Anwendung eine Schwangerschaft ein, ist das Arzneimittel sofort abzusetzen. In umfangreichen epidemiologischen Untersuchungen fand sich kein erhöhtes Risiko für Missbildungen bei Kindern, deren Mütter vor der Schwangerschaft KHK eingenommen hatten und keine teratogene Wirkung bei versehentlicher Einnahme von KHK in der Schwangerschaft.

Tierstudien zeigten unerwünschte Wirkungen während der Trächtigkeit und Lactation (siehe Abschnitt 5.3). Aufgrund dieser Versuchsergebnisse bei Tieren kann eine unerwünschte hormonelle Wirkung der Wirkstoffe nicht ausgeschlossen werden. Allgemeine Erfahrungen mit KHK während der Schwangerschaft ergaben jedoch keine Hinweise auf unerwünschte Wirkungen beim Menschen.

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
KHK können die Stillzeit beeinflussen, da sie die Produktion und die

Zusammensetzung der Muttermilch vermindern bzw. verändern können. Geringe Mengen der kontrazeptiven Steroide und/oder ihrer Metaboliten können in die Muttermilch übergehen und Auswirkungen auf den gestillten Säugling haben. Bis zum vollständigen Abstillen des Kindes wird die Anwendung von KHK deshalb nicht empfohlen.

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

Ethinylestradiol / Dienogest Pharbil hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Schwerwiegende unerwünschte Wirkungen bei der Anwenderin siehe Abschnitt 4.4.

Die Nebenwirkungen von Ethinylestradiol / Dienogest Pharbil sind in der folgenden Tabelle nach Häufigkeit zusammengefasst. Die Tabelle stützt sich auf die in klinischen Studien mit der Kombination Ethinylestradiol/Dienogest (3.590 Frauen) beobachteten Häufigkeiten von Nebenwirkungen, deren Zusammenhang mit der Anwendung als zumindest möglich eingestuft wurde. Da alle beobachteten Nebenwirkungen mit einer Häufigkeit von weniger als 1 von 10 Anwenderinnen auftraten, ist keine der Nebenwirkungen als sehr häufig einzustufen.

Die am häufigsten dokumentierten Nebenwirkungen sind Kopf-, Abdominal- und Brustkorbschmerzen.

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.

Die folgenden Nebenwirkungen wurden in klinischen Studien unter Anwendung von der Kombination Ethinylestradiol/Dienogest berichtet:

System-organklasse	**Häufigkeit der Nebenwirkungen**			
	Häufig (≥1/100 bis <1/10)	Gelegentlich (≥1/1.000 bis <1/100)	Selten (≥1/10.000 bis <1/1.000)	Unbekannt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Vaginale Candidiasis oder andere Pilzinfektionen		
Erkrankungen des Immunsystems			Allergische Reaktionen	Verschlimmerung von Symptomen eines hereditären

System-organklasse	Häufigkeit der Nebenwirkungen			
				und erworbenen Angioödems
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Erhöhter Appetit		
Psychiatrische Erkrankungen		depressive Verstimmung	verminderte Libido, Aggression, Gleichgültigkeit	
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Migräne, Schläfrigkeit, Beinkrämpfe, Nervosität	Anorexie	
Augenerkrankungen		Augenbeschwerden	Abnormes Sehvermögen, Konjunktivitis	
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Hörstörungen	
Gefäßerkrankungen		Hypertonie, Hypotonie, Venenbeschwerden	Phlebitis, VTE (tiefe Beinvenenthrombose und Lungenembolie), ATE (arterielle Thromboembolie) Tachykardie, Herzbeschwerden, Hämatome, zerebrovaskuläre Störungen, Anämie	
Erkrankungen der Atemwege			Sinusitis, Asthma, Infektionen der oberen Atemwege	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Abdominal-schmerzen	Gastrointestinale Störungen/Beschwerden, Übelkeit, Erbrechen, erhöhter Appetit	Diarrhoe	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Akne/akneähnliche Dermatitis, Ausschlag, Ekzem, Exantheme, Chloama, Haarausfall	Erythema multiforme, Pruritus, Hypertrichose, Virilismus	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Harnwegsinfektionen		
Erkrankungen der Geschlechtsorg	Brustschmerzen	Zwischenblutungen, Ausbleiben der Abbruchblutung	Hypomenorrhoe, Mastitis, fibrozystische Mastopathie,	

System-organklasse	Häufigkeit der Nebenwirkungen			
ane und der Brustdrüse		(stille Menstruation), Dysmenorrhoe, Brustvergrößerung, Ovarialzyste, Dyspareunie, Vaginitis/Vulvovaginitis, Veränderungen der vaginalen Sekretion	Brustsekretion, Leiomyom, Endometritis, Salpingitis	
Allgemeine Erkrankungen		Hitzewallungen, Müdigkeit/Schwäche, Rückenschmerzen, Gewichtsänderungen, Ödeme	grippeähnliche Symptome	

Die folgenden schwerwiegenden Nebenwirkungen wurden bei Frauen, die KHK anwenden, berichtet, welche in Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ diskutiert werden:

- Venöse thromboembolische Erkrankungen
- Arterielle thromboembolische Erkrankungen
- Hypertonie
- Lebertumoren
- Auftreten oder Verschlechtern von Erkrankungen, deren Zusammenhang mit der Anwendung von KHK nicht geklärt ist: Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, Epilepsie, Mirgäne, Uterus myomatosus, Porphyrie, systemischer Lupus erythematodes, Herpes gestationis, Chorea Sydenham, hämolytisch urämisches Syndrom, Ikterus im Zusammenhang mit Cholestase
- Chloasma
- Akute oder chronische Leberfunktionsstörungen, die einen Abbruch der Anwendung von KHK erforderlich machen können bis sich die Leberwerte wieder normalisiert haben.
- Bei Frauen mit hereditärem Angioödem können exogen zugeführte Estrogene die Symptome eines Angioödems auslösen oder verstärken.

Die Häufigkeit der Diagnose von Brustkrebs ist bei Anwenderinnen kombinierter hormonaler Kontrazeptiva geringfügig erhöht. Da Brustkrebs bei Frauen unter 40 Jahren selten auftritt, ist die Zahl der zusätzliche Erkrankungen im Vergleich zum Gesamtrisiko klein. Ein kausaler Zusammenhang mit der Anwendung von KHK ist nicht bekannt. Für weitere Informationen siehe Abschnitte 4.3 und 4.4.

<u>Wechselwirkungen</u>
Durchbruchblutungen und/oder Verhütungsversagen können die Folge von Wechselwirkungen anderer Arzneimittel (enzyminduzierende Arzneimittel) mit oralen Kontrazeptiva sein (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

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: www.bfarm.de

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Ethinylestradiol und Dienogest haben eine sehr geringe akute orale Toxizität. Wenn beispielsweise ein Kind gleichzeitig mehrere Filmtabletten Ethinylestradiol / Dienogest Pharbil einnimmt, sind toxische Symptome daher unwahrscheinlich. Symptome, die in einem solchen Fall auftreten können, sind Übelkeit und Erbrechen, leichte vaginale Blutungen bei Mädchen. Im Allgemeinen ist eine spezifische Behandlung nicht notwendig. Sollte eine Behandlung notwendig sein, erfolgt diese symptomatisch.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften
Pharmakotherapeutische Gruppe: Hormonelle Kontrazeptiva zur systemischen Anwendung, Gestagene und Estrogene, fixe Kombinationen
ATC-Code: G03AA16

Alle hormonalen Kontrazeptiva haben bei korrekter Anwendung eine sehr niedrige Versagerrate. Die Versagerrate kann sich jedoch bei nicht anweisungsgemäßer Anwendung (z. B. vergessene Tabletteneinnahme) erhöhen.

In klinischen Studien mit der Kombination Ethinylestradiol/Dienogest wurde der folgende Pearl Index berechnet:
Nichtadjustierter Pearl Index: 0,454 (obere Grenze des 95% Konfidenzintervalls: 0,701).
Adjustierter Pearl Index: 0,182 (obere Grenze des 95% Konfidenzintervalls: 0,358).

Ethinylestradiol / Dienogest Pharbil ist ein Kombinationspräparat zur oralen Kontrazeption, bestehend aus dem Estrogen Ethinylestradiol und dem Gestagen Dienogest.

Die kontrazeptive Wirkung von Ethinylestradiol / Dienogest Pharbil beruht auf dem Zusammenwirken verschiedener Faktoren, wobei die Ovulationshemmung und Veränderung der vaginalen Sekretion als die wichtigsten anzusehen sind.

Dienogest ist ein 19-Nortestosteronderivat mit einer im Vergleich zu anderen synthetischen Gestagenen 10- bis 30-mal geringeren *in-vitro*-Affinität zum Progesteronrezeptor. *In-vivo*-Daten bei Tieren zeigten eine starke gestagene Wirkung und eine antiandrogene Wirkung. Dienogest hat *in vivo* keine signifikante androgene, mineralokortikoide oder glukokortikoide Wirkung

Die Ovulationshemmdosis von Dienogest allein wurde mit 1 mg/d bestimmt.

Die Anwendung höher dosierter KHK (50 Mikrogramm Ethinylestradiol) senkt das Risiko für Endometrium- und Ovarialkarzinome. Ob dies auch für niedrig dosierte KHK gilt, muss noch geklärt werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Ethinylestradiol
Resorption

Ethinylestradiol wird nach der Einnahme rasch und vollständig resorbiert. Maximale Serumkonzentrationen von etwa 67 pg/ml werden ca. 1,5 bis 4 Stunden nach Einnahme einer Filmtablette der Kombination Ethinylestradiol/Dienogest erreicht. Während der Resorption und des First-pass-Effektes in der Leber wird Ethinylestradiol umfassend metabolisiert, was zu einer mittleren oralen Bioverfügbarkeit von ca. 44% führt.

Verteilung
Ethinylestradiol wird ausgeprägt (etwa 98%), aber nicht-spezifisch an Serumalbumin gebunden und induziert einen Anstieg der Serumkonzentrationen von sexualhormonbindendem Globulin (SHBG). Das absolute Verteilungsvolumen von Ethinylestradiol beträgt 2,8 – 8,6 l/kg.

Biotransformation Ethinylestradiol wird durch präsystemische Konjugation in der Schleimhaut des Dünndarms und in der Leber abgebaut. Ethinylestradiol wird primär durch aromatische Hydroxylierung metabolisiert; dabei werden verschiedene hydroxylierte und methylierte Metabolite gebildet, die als freie Metaboliten oder als Glucuronid- oder Sulfat-Konjugate im Serum nachweisbar sind.
Die Clearance liegt bei ca. 2,3 bis 7 ml/min/kg.

Elimination
Die Serumspiegel von Ethinylestradiol sinken in zwei Phasen, die durch Halbwertszeiten von etwa 1 Stunde bzw. 10 – 20 Stunden gekennzeichnet sind. Ethinylestradiol wird nicht in unveränderter Form ausgeschieden. Die Metaboliten werden über den Urin und die Galle in einem Verhältnis von 4:6 ausgeschieden.
Die Eliminationshalbwertszeit des Metaboliten beträgt etwa einen Tag.

Fließgleichgewicht (steady state)
Steady-State-Konzentrationen werden innerhalb der zweiten Hälfte eines Einnahmezyklus erreicht. Die Serumkonzentration ist dann zweifach höher verglichen mit einer Einzelgabe.

Dienogest

Resorption
Dienogest wird nach oraler Gabe rasch und nahezu vollständig resorbiert. Maximale Serumkonzentrationen von ca. 51 ng/ml werden nach ca. 2,5 Stunden nach einmaliger Einnahme einer Filmtablette der Kombination Ethinylestradiol/Dienogest erreicht. Eine absolute Bioverfügbarkeit von ca. 96% wurde in Kombination mit Ethinylestradiol nachgewiesen.

Verteilung
Dienogest wird an das Serumalbumin gebunden und bindet nicht an SHBG oder cortikosteroidbindendes Globulin (CBG). Ungefähr 10% der Gesamtserum-Wirkstoffkonzentrationen liegen als freies Steroid vor. 90% sind unspezifisch an Albumin gebunden. Das scheinbare Verteilungsvolumen von Dienogest liegt im Bereich von 37 bis 45 l.

Biotransformation Dienogest wird vorwiegend durch Hydroxylierung und durch Konjugation zu endokrinologisch weitgehend inaktiven Metaboliten abgebaut. Diese Metaboliten werden sehr schnell aus dem Plasma eliminiert, sodass neben dem unveränderten Dienogest im menschlichen Plasma kein wesentlicher Metabolit gefunden wurde. Die totale Clearance (Cl/F) nach einmaliger Gabe liegt bei 3,6 l/h.

Elimination
Die Dienogestserumspiegel sinken mit einer Halbwertzeit von ca. 9 Stunden ab. Nur vernachlässigbare Mengen Dienogest werden renal in unveränderter Form ausgeschieden. Nach oraler Gabe von 0,1 mg Dienogest pro kg Körpergewicht beträgt das Verhältnis von renaler zu fäkaler Exkretion 3:2. Innerhalb von 6 Tagen werden ca. 86% der applizierten Dosis eliminiert, wobei der Hauptteil, d.h. 42% in den ersten 24 Stunden hauptsächlich über den Urin ausgeschieden wird.

Fließgleichgewicht (Steady State)
Die Pharmakokinetik von Dienogest wird nicht durch den SHBG-Spiegel beeinflusst. Bei täglicher Einnahme steigen die Serum-Wirkstoffspiegel ungefähr um das 1,5fache und erreichen nach 4-tägiger Verabreichung den steady state.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Studien mit Ethinylestradiol und Dienogest bestätigten die erwarteten Estrogen- und Gestagenwirkungen.

Die im Rahmen von konventionellen Studien erhobenen präklinischen Daten zur Toxizität nach wiederholter Gabe, Genotoxizität, Karzinogenität und Reproduktionstoxizität zeigen kein spezielles Risiko für den Menschen. Es ist daran zu denken, dass Sexualsteroide das Wachstum verschiedener hormonabhängiger Gewebe und Tumoren fördern können.

In Tierexperimentellen Studien zeigte Ethinylestradiol einen embryoletalen Effekt bei relativ niedrigen Dosierungen. Es wurden Missbildungen des Urogenitaltrakts und eine Feminisierung von männlichen Feten beobachtet.

Reproduktionstoxikologische Studien mit Dienogest zeigten die typischen gestagenen Effekte wie erhöhte prä- und post-Einnistungsabgänge, eine Verlängerung der Gestation und eine erhöhte neonatale Sterblichkeit der Nachkommen. Nach hohen

Dosen Dienogest in späten Abschnitten der Gestation und während der Stillzeit war die Fertilität der Nachkommen reduziert.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kern:
Lactose-Monohydrat
Maisstärke
Maltodextrin
Magnesiumstearat

Hülle:
Hypromellose
Macrogol 6000
Povidon K 25
Titandioxid (E171)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackung (PVC/Aluminium) mit 21 Filmtabletten in einer Faltschachtel

Packung mit 1 Blisterpackung
zu 21 überzogenen Tabletten
Packung mit 3 Blisterpackungen
zu je 21 überzogenen Tabletten
Packung mit 6 Blisterpackungen
zu je 21 überzogenen Tabletten
Packung mit 13 Blisterpackungen
zu je 21 überzogenen Tabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

Pharbil Waltrop GmbH
Im Wirrigen 25
45731 Waltrop
Deutschland

8. Zulassungsnummer

84157.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

17. Oktober 2012

10. Stand der Information

Oktober 2022

11. Rezeptpflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig