

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Cedia 20 20 µg/150 µg Tabletten

Ethinylestradiol/Desogestrel

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Jede Tablette enthält

0,02 mg Ethinylestradiol (= 20 Mikrogramm)

0,15 mg Desogestrel (= 150 Mikrogramm)

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Enthält 68,55 mg Lactose (als Lactose-Monohydrat).

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

**3. DARREICHUNGSFORM**

Tablette.

Weiße, runde und beidseitig gewölbte Tabletten.

**4. KLINISCHE ANGABEN****4.1 Anwendungsgebiete**

Kontrazeption

Bei der Entscheidung, Cedia 20 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 Cedia 20 mit dem anderer kombinierter hormonaler Kontrazeptiva (KHK) verglichen werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

**4.2 Dosierung,****Art und Dauer der Anwendung****Art der Anwendung**

Die Tabletten müssen in der auf dem Streifen angegebenen Reihenfolge täglich und ungefähr zur selben Uhrzeit eingenommen werden. Während 21 aufeinanderfolgenden Tagen wird täglich eine Tablette eingenommen. Mit dem jeweils darauffolgenden Streifen wird nach einer 7-tägigen Einnahmepause begonnen. In der Einnahmepause tritt eine menstruationsartige Entzugsblutung ein. Die Blutung setzt in der Regel am 2. oder 3. Tag nach der zuletzt eingenommenen Tablette ein und hält gegebenenfalls bis zu Beginn der darauffolgenden Einnahmephase an.

**Beginn der Anwendung**

*Keine vorangegangene Einnahme hormoneller Kontrazeptiva (im vergangenen Monat)*

Die Tabletteneinnahme sollte am 1. Zyklustag (d. h. am ersten Tag der Monatsblutung) begonnen werden. Es ist möglich, mit der Einnahme an den Tagen 2 bis 5 zu beginnen. In diesem Fall sollte jedoch während der ersten 7 Tage des ersten Zyklus mit einer zusätzlichen Barrieremethode verhütet werden.

*Umstellung von einem anderen hormonellen Kombinationspräparat (kombinierte orale Kontrazeptiva (KOK), Vaginalring oder transdermales Pflaster)*

Mit der Einnahme von Cedia 20 sollte am Folgetag der Einnahme der letzten wirkstoffhaltigen Tablette des Vorgängerpräparats

begonnen werden. Mit der Einnahme sollte spätestens im Anschluss an die Einnahmepause bzw. am Folgetag der Einnahme der letzten wirkstofffreien Tablette des Vorgängerpräparats begonnen werden.

Wurde zuvor ein Vaginalring oder ein transdermales Pflaster verwendet, sollte mit der Einnahme von Cedia 20 vorzugsweise an dem Tag, an dem der Ring bzw. das Pflaster entfernt wird, begonnen werden. Die Einnahme von Cedia 20 sollte in diesem Fall jedoch spätestens nach dem üblichen ring- bzw. pflasterfreien Intervall beginnen, d. h. wenn die nächste Anwendung fällig wäre.

Wenn die Anwenderin ihre bisherige Methode konsequent und korrekt angewendet hat und wenn eine Schwangerschaft mit Sicherheit ausgeschlossen werden kann, kann sie auch an jedem beliebigen Zyklustag von ihrem bisher angewandten kombinierten hormonalen Kontrazeptivum wechseln.

Das hormonfreie Intervall der bisherigen Methode sollte niemals über den empfohlenen Zeitraum hinaus ausgedehnt werden. Es könnte sein, dass nicht alle kontrazeptiven Methoden (transdermales Pflaster, Vaginalring) in jedem Land der Europäischen Union vermarktet werden.

**Umstellung von einem Gestagenmonopräparat (Minipille, Injektion, Implantat) oder einem intrauterinen Gestagen-Freisetzungssystem**

Die Umstellung von der Minipille kann an jedem beliebigen Tag erfolgen, von einem Implantat oder einem IUS am Tag der Entfernung und von einem Injektionspräparat zum Zeitpunkt, an dem die nächste Injektion fällig wäre. In all diesen Fällen ist während der ersten 7 Tage der Tabletteneinnahme zusätzlich ein mechanisches Verhütungsmittel anzuwenden.

**Nach einem Schwangerschaftsabbruch im 1. Trimenon**

Mit der Einnahme von Cedia 20 sollte sofort begonnen werden. In diesem Fall sind keine zusätzlichen Verhütungsmaßnahmen erforderlich.

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

Hinweise für stillende Frauen siehe Abschnitt 4.6.

Mit der Einnahme von Cedia 20 sollte zwischen dem 21. und 28. Tag nach einer Geburt oder einem Abort im 2. Trimenon begonnen werden. Wird mit der Einnahme später begonnen, muss in den ersten 7 Einnahmetagen zur Verhütung zusätzlich eine Barrieremethode eingesetzt werden. Kam es zwischenzeitlich zu Geschlechtsverkehr, muss vor der Tabletteneinnahme eine Schwangerschaft ausgeschlossen bzw. mit der Einnahme bis zur nächsten Monatsblutung gewartet werden.

**Vorgehen bei vergessener Tabletteneinnahme**

Wurde die Einnahme einer Tablette vor weniger als 12 Stunden vergessen, ist der Empfängnisschutz weiterhin zuverlässig. Die vergessene Tablette muss aber so schnell wie möglich eingenommen und die weitere Einnahme wie gewohnt fortgesetzt werden.

Wurde die Einnahme vor mehr als 12 Stunden vergessen, ist kein vollständiger Empfängnisschutz mehr gegeben.

Für eine ausgelassene Tabletteneinnahme gelten dann folgende Grundregeln:

1. Die Tabletteneinnahme darf insgesamt nicht länger als 7 Tage lang unterbrochen werden.
2. Es sind 7 aufeinanderfolgende Einnahmetage erforderlich, um die Hypothalamus-Hypophyse-Ovar-Achse hinreichend zu hemmen.

**Empfohlene Vorgehensweise****Woche 1**

Die ausgelassene Tablette sollte so schnell wie möglich eingenommen werden, auch dann, wenn dadurch gleichzeitig zwei Tabletten einzunehmen sind. Die folgende Tabletteneinnahme wird zur gewohnten Tageszeit fortgesetzt. In den nächsten 7 Tagen ist zusätzlich ein mechanischer Empfängnisschutz, z. B. Kondome, zu verwenden. Kam es in den vorangegangenen 7 Tagen zu Geschlechtsverkehr, kann eine Schwangerschaft nicht ausgeschlossen werden. Je mehr Tabletten vergessen wurden und je näher die vergessene Tablette an der Einnahmepause liegt, desto größer ist das Risiko einer Schwangerschaft.

**Woche 2**

Die ausgelassene Tablette sollte so schnell wie möglich eingenommen werden, auch dann, wenn dadurch gleichzeitig zwei Tabletten einzunehmen sind. Die folgende Tabletteneinnahme wird zur gewohnten Tageszeit fortgesetzt. Wurden die Tabletten in den vergangenen 7 Tagen vorschriftsmäßig eingenommen, sind keine zusätzlichen Verhütungsmaßnahmen erforderlich. Ist dies jedoch nicht der Fall bzw. es wurden mehr als 1 Tablette ausgelassen, muss 7 Tage lang auf eine anderes Verhütungsmittel zurückgegriffen werden.

**Woche 3**

Aufgrund der nächsten Einnahmepause besteht die Gefahr eines unzureichenden Empfängnisschutzes. Es besteht jedoch die Möglichkeit, die Einnahme entsprechend anzupassen. Wenn eine der nachstehend genannten Möglichkeiten befolgt wird, sind keine zusätzlichen Verhütungsmaßnahmen erforderlich, vorausgesetzt, die Tabletten wurden während 7 Tage vor der Auslassung vorschriftsmäßig eingenommen. Ist dies nicht der Fall, muss auf die erste Möglichkeit verwiesen und 7 Tage lang zusätzliche Verhütungsmaßnahmen getroffen werden.

1. Die ausgelassene Tablette sollte so schnell wie möglich eingenommen werden, auch dann, wenn dadurch gleichzeitig zwei Tabletten einnehmen sind. Die Tabletteneinnahme wird zur gewohnten Tageszeit fortgesetzt. Statt eine Einnahmepause einzulegen, sollte die Einnahme direkt mit dem nächsten Zyklusstreifen fortgesetzt werden. Zur Abbruchblutung kommt es dann sehr wahrscheinlich erst am Ende des zweiten Zyklusstreifens. Während der Einnahme des zweiten Streifens kann es jedoch zu Schmier- oder Zwischenblutungen kommen.

2. Alternativ kann die Einnahme aus dem aktuellen angebrochenen Zyklusstreifen abgebrochen werden und sofort die 7-tägige Einnahmepause eingelegt werden (der Tag der Auslassung zählt als Tag der Einnahmepause). Danach ist die Einnahme mit der nächsten Blisterpackung fortzusetzen.

Sollte es nach vergessener Einnahme im nächsten regulären einnahmefreien Intervall zu keiner Abbruchblutung kommen, muss die Möglichkeit einer Schwangerschaft in Betracht gezogen werden.

#### Vorsichtsmaßnahmen bei Erbrechen oder schwerem Durchfall

Kommt es innerhalb von 3 bis 4 Stunden nach der Einnahme zu Erbrechen oder starkem Durchfall, wird die Tablette gegebenenfalls nicht richtig resorbiert. Deshalb müssen in diesem Fall die unter Abschnitt 4.2 zum Thema Auslassung genannten Vorsichtsmaßnahmen getroffen werden. Möchte die Patientin ihre übliche Einnahme nicht ändern, muss sie die Tablette(n) einem Reservestreifen entnehmen.

#### Verschiebung der Abbruchblutung

Die Verschiebung der Menstruation ist keine Indikation für dieses Präparat. Die Abbruchblutung kann in Ausnahmefällen verschoben werden, indem die Einnahme von Cedia 20 ohne Einnahmepause direkt mit der nächsten Blisterpackung fortgesetzt wird. Die Einnahme kann bis zum Ende des zweiten Streifens beliebig lang verlängert werden. In dieser Zeit kann es zu Schmier- oder Durchbruchblutungen kommen. Nach der üblichen 7-tägigen Einnahmepause wird die Einnahme dann mit dem nächsten Streifen wie gewohnt fortgesetzt.

Der Beginn der Abbruchblutung kann auf einen anderen Wochentag vorgezogen werden, indem die nächste Einnahmepause beliebig verkürzt wird. Je kürzer die Einnahmepause, desto wahrscheinlicher ist es, dass die Abbruchblutung ausbleibt und es während der Einnahme des Folgestreifens zu Schmier- oder Durchbruchblutungen kommt (ähnlich wie bei Verschiebung der Monatsblutung).

#### Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Desogestrel bei Jugendlichen unter 18 Jahren wurde nicht untersucht. Es liegen keine klinischen Daten vor.

### 4.3 Gegenanzeigen

Kombinierte hormonale Kontrazeptiva (KHK) dürfen unter den folgenden Bedingungen nicht angewendet werden.

Tritt eine dieser Erkrankungen während der Einnahme erstmals auf, muss die Einnahme sofort abgebrochen werden.

- Vorliegen einer oder Risiko für eine venöse Thromboembolie (VTE)
  - Venöse Thromboembolie – bestehende VTE (auch unter Therapie mit Antikoagulanzen) oder VTE in der Vorgeschichte (z. B. tiefe Venenthrombose [TVT] oder Lungenembolie [LE])
  - Bekannte erbliche oder erworbene Prädisposition für eine venöse Thromboembolie, wie z. B. APC-Resistenz (einschließlich Faktor-V-Leiden), Anti-

thrombin-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, falls verbunden mit schwerer Hypertriglyceridämie
- bestehende oder vorausgegangene schwere Lebererkrankung, solange abnorme Leberfunktionsparameter bestehen
- bestehende oder vorausgegangene Lebertumore (gutartige oder bösartige)
- bestehende oder vermutete sexualhormonabhängige maligne Erkrankungen (z. B. an den Geschlechtsorganen oder Brüsten)
- Endometriumhyperplasie
- nicht abgeklärte vaginale Blutungen
- Schwangerschaft (bestehend oder vermutet)
- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Cedia 20 ist kontraindiziert für die gleichzeitige Anwendung mit Arzneimitteln, die Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir enthalten (siehe Abschnitt 4.4 und Abschnitt 4.5).

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

#### Warnhinweise

Die Eignung von Cedia 20 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 Cedia 20 beendet werden sollte.

#### 1. Durchblutungsstörungen

#### 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 Cedia 20, 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 Cedia 20, 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<sup>1</sup>, 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<sup>2</sup> 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.

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

<sup>2</sup> 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

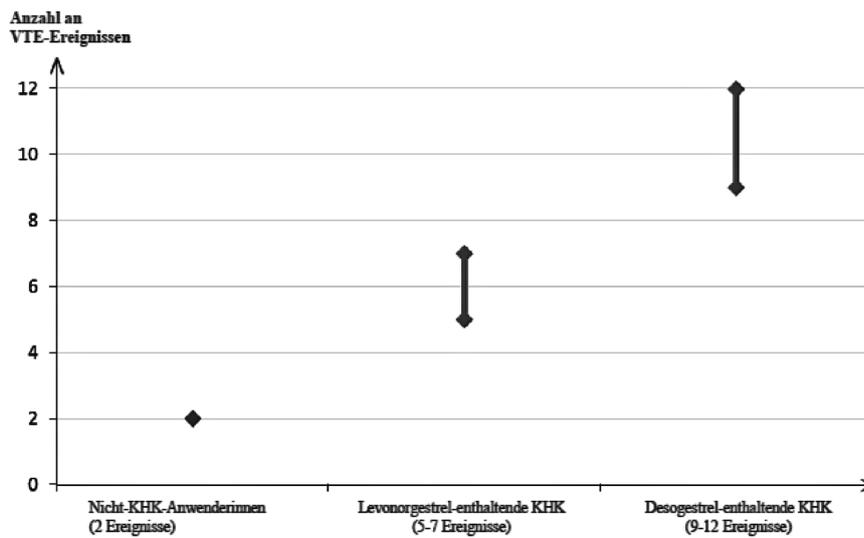
Siehe Abbildung auf Seite 3

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 be-

**Jährliche Anzahl an VTE-Ereignissen pro 10.000 Frauen**



**Tabelle: Risikofaktoren für VTE**

Risikofaktor	Anmerkung
Adipositas (Body-Mass-Index über 30 kg/m <sup>2</sup> )	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 Pille/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 Cedia 20 nicht vorab abgesetzt wurde.
Familiäre Vorbelastung (jede venöse Thromboembolie bei einem Geschwister oder Elternteil, insbesondere in relativ jungen Jahren, z. B. jünger als 50 Jahre).	Bei Verdacht auf eine genetische Prädisposition ist die Frau zur Beratung an einen Spezialisten zu überweisen, bevor eine Entscheidung über die Anwendung eines KHKs getroffen wird.
Andere Erkrankungen, die mit einer VTE verknüpft sind.	Krebs, systemischer Lupus erythematodes, hämolytisches urämisches Syndrom, chronisch entzündliche Darmerkrankung (Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa) und Sichelzellerkrankheit
Zunehmendes Alter	Insbesondere älter als 35 Jahre

stehen, insbesondere wenn mehrere Risikofaktoren vorliegen (siehe Tabelle oben). Cedia 20 ist kontraindiziert, wenn bei einer Frau mehrere Risikofaktoren gleichzeitig bestehen, die insgesamt zu einem hohen Risiko für eine Venenthrombose führen (siehe Abschnitt 4.3). Weist eine Frau mehr als einen Risikofaktor auf, ist es möglich, dass der Anstieg des Risikos das Risiko der Summe der einzelnen Faktoren übersteigt – in diesem Fall muss ihr Gesamtrisiko für eine VTE in Betracht gezogen werden. Wenn das Nutzen/Risiko-Verhältnis als ungünstig erachtet wird, darf ein KHK nicht verschrieben werden (siehe Abschnitt 4.3).

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;
- 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 auf Seite 4). Cedia 20 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).

**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;

Tabelle: Risikofaktoren für ATE

Risikofaktor	Anmerkung
Zunehmendes Alter	Insbesondere älter als 35 Jahre
Rauchen	Frauen ist anzuraten, nicht zu rauchen, wenn Sie ein KHK anwenden möchten. Frauen über 35 Jahren, die weiterhin rauchen, ist dringend zu empfehlen, eine andere Verhütungsmethode anzuwenden.
Hypertonie	
Adipositas (Body-Mass-Index über 30 kg/m <sup>2</sup> )	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 erythematoses.

- 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).

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.

## 2. Tumore

In bestimmten epidemiologischen Studien wurde bei Langzeitanwenderinnen ein erhöhtes Risiko an Gebärmutterhalskrebs zu erkranken, beobachtet. Es ist jedoch noch nicht geklärt, inwieweit diese Beobachtung durch ein verändertes Sexualverhalten oder andere Faktoren, wie humane Papillomviren (HPV) beeinflusst wird.

Eine Metaanalyse von 54 epidemiologischen Studien ergab, dass das relative Risiko der Diagnosestellung eines Mammakarzinoms bei Frauen, die kombinierte orale Kontrazeptiva einnehmen, geringfügig erhöht (RR = 1,24) ist. Nach dem Absetzen sinkt das erhöhte Risiko kontinuierlich und verschwindet innerhalb von 10 Jahren. Da Brustkrebs bei Frauen unter 40 nur selten vorkommt, steigt die Anzahl der festgestellten Brustkrebsfälle bei früheren und derzeitigen Anwenderinnen im Verhältnis zum Brustkrebs-Gesamtrisiko nur gering. Diese Studien machen dabei jedoch keinen Kausalzusammenhang geltend. Die beobachtete Risikoerhöhung kann sowohl auf eine frühzeitigere Diagnose von Brustkrebs bei den Anwenderinnen als auch auf die biologischen Wirkungen von kombinierten oralen Kontrazeptiva oder auf beide Faktoren gemeinsam zurückzuführen sein. Bei der Brustkrebsdiagnose von Anwenderinnen war der Brustkrebs im Vergleich zu Nichtanwenderinnen tendenziell weniger vorangeschritten.

In seltenen Fällen wurden bei Anwenderinnen gutartige und noch seltener bösartige Lebertumore beobachtet. Diese Tumore führten in einigen Fällen zu lebensbedrohlichen inneren Blutungen im Bauchraum. Bei starken Schmerzen im oberen Bauchraum, bei Hepatomegalie oder intraabdominalen Blutungen muss bei Anwenderinnen differentialdiagnostisch ein Lebertumor in Betracht gezogen werden.

In seltenen Fällen wurden bei Anwenderinnen gutartige und noch seltener bösartige Lebertumore beobachtet. Diese Tumore führten in einigen Fällen zu lebensbedrohlichen inneren Blutungen im Bauchraum. Bei starken Schmerzen im oberen Bauchraum, bei Hepatomegalie oder intraabdominalen Blutungen muss bei Anwenderinnen differentialdiagnostisch ein Lebertumor in Betracht gezogen werden.

## 3. Erhöhung der ALT

Während klinischer Studien mit Patientinnen, 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).

## 4. Sonstige Erkrankungen

Bei Anwenderinnen mit bestehender oder familiärer Hypertriglyceridämie ist mit einem erhöhten Pankreatitisrisiko zu rechnen.

Bei Anwenderinnen wurde eine leichte Erhöhung des Blutdrucks beobachtet, die jedoch nur selten klinisch relevant ist. Ein

sofortiges Absetzen des Präparats ist nur in diesen seltenen Fällen gerechtfertigt. Eine systematische Beziehung zwischen der Anwendung eines kombinierten Hormonpräparats zur Empfängnisverhütung und klinischer Hypertonie konnte nicht nachgewiesen werden. Sollte bei der Einnahme im Falle einer bereits bestehenden Hypertonie ein konstant erhöhter Blutdruck vorliegen bzw. nicht zufriedenstellend behandelbar sein, muss das Präparat abgesetzt werden. Eine angemessene Anwendung des Hormonpräparats kann fortgesetzt werden, wenn sich die Blutdruckwerte mit einer Behandlung gegen Bluthochdruck normalisiert haben.

Über Auftreten oder Verschlechterung folgender Erkrankungen wurde sowohl bei Schwangeren als auch unter der Anwendung von kombinierten oralen Kontrazeptiva berichtet. Der Zusammenhang zwischen der Einnahme und dieser Beobachtung ist jedoch nicht eindeutig:

Cholestatischer Ikterus und/oder Puritus, Cholelithiasis, Porphyrie, systemischer Lupus erythematoses, hämolytisch-urämisches Syndrom, Chorea minor (Sydenham), Herpes gestationis, Otosklerose-bedingter Hörverlust, (hereditäres) Angioödem.

Bei akuten oder chronischen Leberfunktionsstörungen muss das Präparat gegebenenfalls abgesetzt werden, bis sich die Leberwerte wieder normalisiert haben. Beim Wiederauftreten eines cholestatischen Ikterus und/oder cholestatisch bedingtem Pruritus, der erstmalig während einer Schwangerschaft oder während einer früheren Einnahme von Sexualsteroidhormonen aufgetreten ist, muss das Präparat abgesetzt werden.

Obwohl kombinierte orale Kontrazeptiva zwar die periphere Insulinresistenz und die Glukosetoleranz beeinflussen, scheint eine Änderung des Therapieschemas für Diabetikerinnen nicht erforderlich. Dennoch sollten Frauen mit Diabetes, die kombinierte orale Kontrazeptiva einnehmen, 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. Frauen, die zu Chloasma neigen, sollten unter der Anwendung von kombinierten oralen Kontrazeptiva Sonnenlicht- und UV-Einstrahlungen meiden.

Cedia 20 enthält Lactose. Frauen mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Cedia 20 nicht einnehmen.

Alle oben aufgeführten Informationen müssen bei der Abwägung und Auswahl einer geeigneten kontrazeptiven Methode Berücksichtigung finden.

## Ärztliche Untersuchung/Beratung

Vor der Einleitung oder Wiederaufnahme der Behandlung mit Cedia 20 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 Cedia 20 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.

#### Verminderte Wirksamkeit

Bei Auslassen der Tabletteneinnahme (Abschnitt 4.2), Erbrechen oder starkem Durchfall (Abschnitt 4.2) oder gleichzeitiger Einnahme anderer Arzneimittel (Abschnitt 4.5) kann die empfängnisverhütende Wirkung von kombinierten oralen Kontrazeptiva beeinträchtigt sein.

Pflanzliche Arzneimittel, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten, sollten nicht gleichzeitig mit Cedia 20 angewendet werden, da das Risiko besteht, dass die Plasmakonzentrationen erniedrigt werden und die Wirksamkeit von Cedia 20 eingeschränkt wird (siehe Abschnitt 4.5).

#### Beeinträchtigung der Zykluskontrolle

Wie bei allen kombinierten oralen Kontrazeptiva kann es auch bei der Einnahme von Cedia 20 zu unregelmäßigen Blutungen (Schmier- und Zwischenblutungen) kommen. Dies gilt vor allem in den ersten Monaten der Einnahme. Daher ist eine diagnostische Abklärung unregelmäßige Blutungen erst nach einer Anpassungsphase von ca. 3 Monatszyklen sinnvoll.

Bei anhaltenden unregelmäßigen Blutungen oder bei nach zuvor regelmäßigen Zyklen auftretenden Blutungsunregelmäßigkeiten müssen nicht-hormonell bedingte Ursachen erwohnen werden. Um Malignome oder eine Schwangerschaft auszuschließen, sind entsprechende diagnostische Maßnahmen angezeigt, ggf. auch eine Kürettage.

Bei manchen Frauen bleibt in der Einnahmepause die Abbruchblutung aus. Wurde das Präparat vorschriftsmäßig eingenommen (siehe Abschnitt 4.2), ist eine Schwangerschaft unwahrscheinlich. Wurde das Präparat vor dem ersten Ausbleiben der Blutung nicht vorschriftsmäßig eingenommen bzw. bleiben zwei aufeinanderfolgende Blutungen aus, muss vor der Fortsetzung der Einnahme eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden.

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

Hinweis: Die Fachinformationen von Begleitmedikationen müssen zu Rate gezogen werden, um mögliche Wechselwirkungen zu identifizieren.

##### Wirkungen anderer Arzneimittel auf Cedia 20

Wechselwirkungen können mit Arzneimitteln oder pflanzlichen Präparaten auftreten, die mikrosomale Enzyme, *insbesondere Cytochrom-P450-Enzyme (CYP)*, induzieren, was zu einer erhöhten Clearance von Sexualhormonen und zu Durchbruchblutungen und/oder zum Versagen der Kontrazeption führen kann.

##### Vorgehensweise

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

##### Kurzzeitbehandlung

Frauen, die eine Behandlung mit enzyminduzierenden Arzneimitteln oder pflanzlichen Präparaten erhalten, sollten zusätzlich zu Cedia 20 vorübergehend eine Barrieremethode oder eine andere Verhütungsmethode anwenden. Die Barrieremethode muss während der gesamten Dauer der gleichzeitigen medikamentösen Therapie und bis zu 28 Tage nach deren Beendigung angewendet werden.

Dauert die gleichzeitige Behandlung mit einem solchen Arzneimittel länger als die Anwendung der aktuellen Blisterpackung des KHK, ist sofort mit der nächsten Blisterpackung des KHK, also ohne Einhalten des üblichen einnahmefreien Intervalls, zu beginnen.

##### Langzeitbehandlung

Bei Frauen, die längerfristig mit enzyminduzierenden Arzneimitteln behandelt werden, wird die Anwendung einer anderen zuverlässigen, nicht hormonalen Verhütungsmethode empfohlen, die nicht durch enzyminduzierende Arzneimittel beeinflusst wird.

Über die folgenden Wechselwirkungen wird in der Literatur berichtet:

**Wirkstoffe, welche die Clearance von Cedia 20 erhöhen (Enzyminduktion)** wie z. B. Phenytoin, Phenobarbital, Primidon, Bosentan, Carbamazepin, Rifampicin, einige HIV-Proteaseinhibitoren (z. B. Ritonavir) sowie nichtnukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (z. B. Efavirenz und Nevirapin) und möglicherweise auch Oxcarbazepin, Topiramid, Rifabutin, Felbamid, Griseofulvin sowie pflanzliche Präparate, die Johanniskraut enthalten.

##### Wirkstoffe mit unterschiedlichen Auswirkungen auf die Clearance von Cedia 20

Bei gleichzeitiger Anwendung mit hormonalen Kontrazeptiva können viele Kombinationen von HIV-Proteaseinhibitoren (z. B. Nelfinavir) und nichtnukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (z. B. Nevirapin) und/oder Arzneimittelkombinationen gegen das Hepatitis-C-Virus (HCV) (z. B. Bocepre-

vir, Telaprevir) die Plasmakonzentrationen von Gestagenen, einschließlich Etonogestrel, oder Östrogenen erhöhen oder verringern. In einigen Fällen kann der Nettoeffekt dieser Veränderungen klinisch relevant sein.

Daher sollten die Fachinformationen der gemeinsam angewendeten HIV/HCV-Arzneimittel zu Rate gezogen werden, um mögliche Wechselwirkungen und alle damit verbundenen Empfehlungen zu identifizieren. Im Zweifelsfall sollten Frauen eine zusätzliche Barrieremethode anwenden, wenn sie mit Proteaseinhibitoren oder nichtnukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren behandelt werden.

##### Wirkstoffe, die die Clearance von Cedia 20 verringern (Enzymhemmer)

Die klinische Relevanz potenzieller Wechselwirkungen mit Enzymhemmern ist bislang nicht bekannt.

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

Bei gemeinsamer Anwendung eines KHK mit 0,035 mg Ethinylestradiol mit Etoricoxib in Dosen von 60 bis 120 mg/Tag wurde eine 1,4- bis 1,6-fach erhöhte Plasmakonzentration von Ethinylestradiol beobachtet.

##### Wirkungen von Cedia 20 auf andere Arzneimittel

KHK können in den Metabolismus anderer Arzneimittel eingreifen. Deshalb können Blut- und Gewebkonzentrationen entweder ansteigen (z. B. Ciclosporin) oder abfallen (z. B. Lamotrigin).

Klinische Daten deuten darauf hin, dass Ethinylestradiol die Clearance von CYP-1A2-Substraten hemmt und somit zu einem schwachen (z. B. Theophyllin) oder mäßigen (z. B. Tizanidin) Anstieg der jeweiligen Plasmakonzentration führt.

##### Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Anwendung von 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 Cedia 20 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 Cedia 20 wieder begonnen werden.

##### Laboruntersuchungen

Steroiden Kontrazeptiva können die Ergebnisse bestimmter Laboruntersuchungen beeinflussen, u. a. biochemische Parameter der Leber-, Schilddrüsen-, Nebennieren- und Nierenfunktion, sowie den Plasmaspiegel von (Carrier-)Proteinen, wie Transcortin (CGB) und Lipid- bzw. Lipoproteinfraktionen, Parameter des Kohlenhydratstoffwechsels sowie der Blutgerinnung und Fibrinolyse. Die Änderungen bewegen sich in der Regel innerhalb des entsprechenden Normalbereichs.

**4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

Schwangerschaft

Cedia 20 ist während der Schwangerschaft nicht angezeigt.

Tritt während der Anwendung von Cedia 20 eine Schwangerschaft ein, ist das Präparat abzusetzen.

In den meisten epidemiologischen Untersuchungen fand sich jedoch weder ein erhöhtes Risiko für Missbildungen bei Kindern, deren Mütter vor der Schwangerschaft kombinierte orale Kontrazeptiva eingenommen hatte, noch eine teratogene Wirkung bei versehentlicher Einnahme von kombinierten oralen Kontrazeptiva 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 die Einnahme von kombinierten oralen Kontrazeptiva beeinflusst werden, da sie die Muttermilchmenge reduzieren und deren Zusammensetzung verändern können. Eine Einnahme von kombinierten oralen Kontrazeptiva kann generell nicht empfohlen werden, bis der Säugling vollständig abgestillt wurde. Es können geringe Mengen der kontrazeptive 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**

Cedia 20 hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen.

**4.8 Nebenwirkungen**

Bei der Anwendung von kombinierten oralen Kontrazeptiva wird über eine Reihe von Nebenwirkungen berichtet, die detailliert in Abschnitt 4.4. erläutert werden. Diese beinhalten Bluthochdruck, hormon-abhängige Tumoren (z. B. in der Leber oder der Brust) und Chloasma.

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.

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 Cedia 20 oder anderen KHK in Zusammenhang stehen, sind in der nachfolgenden Tabelle aufgelistet<sup>1</sup>. Alle Nebenwirkungen sind nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgeführt: häufig (≥ 1/100), gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100) und selten (< 1/1.000).

**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](http://www.bfarm.de) anzuzeigen.

**4.9 Überdosierung**

Es liegen keine Berichte über schwerwiegenden Folgen einer Überdosierung vor. Symptome, einer Überdosierung sind: Übelkeit, Erbrechen sowie geringfügige Vaginalblutungen bei jungen Frauen. Ein Antidot ist nicht bekannt, die Behandlung hat symptomatisch zu erfolgen.

**5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Gestagene und Östrogene, fixe Kombinationen  
ATC-Klassifizierung: G03AA09

Die empfängnisverhütende Wirkung von kombinierten oralen Kontrazeptiva beruht auf dem Zusammenwirken verschiedener Faktoren. Die wichtigsten sind die Hemmung der Ovulation und die Veränderung des Gebärmutter Schleims. Neben der empfängnisverhütenden Wirkung haben kombinierte orale Kontrazeptiva verschiedene positive Eigenschaften, die unter Berücksichtigung der negativen Wirkungen (siehe Warnhinweise, Nebenwirkungen) die Wahl der Verhütungsmethode beeinflussen können. Der Monatszyklus wird regelmäßiger und die Blutungen oft weniger schmerzvoll und schwächer. Letzteres verringert die Häufigkeit von Eisenmangel. Zusätzlich zeigte sich, zumindest unter höher dosierten KHK (50 Mikrogramm Ethinylestradiol), ein verringertes Risiko von fibrozystischen Mastopathien, Ovarialzysten, Infektionen innerer Genitalorgane (Pelvic inflammatory disease), ektopischen Schwangerschaften und Endometrium- bzw. Ovarialkarzinomen. Inwieweit

Häufigkeit gemäß MedDRA	<i>Häufig</i>	<i>Gelegentlich</i>	<i>Selten</i>
Systemorganklassen			
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeit
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Flüssigkeitsretention	
Psychiatrische Erkrankungen	Depressive Verstimmung, Stimmungsschwankungen	verminderte Libido	vermehrte Libido
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Migräne	
Augenerkrankungen			Beschwerden beim Tragen von Kontaktlinsen
Gefäßerkrankungen			Venöse Thromboembolien (VTE), Arterielle Thromboembolien (ATE)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit, abdominale Schmerzen	Erbrechen, Diarrhö	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Hautausschlag, Urtikaria	Erythema nodosum, Erythema multiforme
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Spannungsgefühl in den Brüsten, Brustschmerzen	Brustvergrößerung	Fluor vaginalis, Brustdrüsensekretion
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Gewichtszunahme		Gewichtsabnahme

<sup>1</sup> In der Tabelle ist der passendste MedDRA Terminus zur Beschreibung einer bestimmten unerwünschten Arzneimittelwirkung aufgeführt. Synonyme oder ähnliche Erkrankungsbilder sind nicht aufgeführt, sollten jedoch ebenfalls in Betracht gezogen werden.

dies auch für niedriger dosierte KHK zutrifft, bleibt nachzuweisen.

### Kinder und Jugendliche

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

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### Desogestrel

#### Resorption

Desogestrel wird nach oraler Verabreichung rasch und vollständig resorbiert und in Etonogestrel umgewandelt.

Maximale Blutspiegel von ungefähr 2 ng/ml werden ca. 1,5 Stunden nach Verabreichen einer Einzeldosis erreicht. Die Bioverfügbarkeit beträgt 62–81 %.

#### Verteilung

Etonogestrel wird sowohl an Albumin als auch an sexualhormonbindendes Globulin (SHBG) gebunden. Nur 2 bis 4 % der Gesamtkonzentration im Serum sind freies Steroid, 40 bis 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 ungefähr 2 ml/min/kg. Es gibt keine metabolischen Interaktionen auf Grund der gleichzeitigen Verabreichung von Ethinylestradiol.

#### Eliminierung

Die Etonogestrel-Serumspiegel nehmen zweiphasig mit einer Halbwertszeit von 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 Zweifache bis Dreifache zu, wobei der Steady state in der zweiten Hälfte des Verabreichungszyklus erreicht wird.

### Ethinylestradiol

#### Resorption

Ethinylestradiol wird rasch resorbiert und maximale Blutspiegel werden nach 1,5 Stunden erreicht. Aufgrund der präsystemischen Konjugation und des First-Pass-Stoffwechsels beträgt die absolute Bioverfügbarkeit 60 %. AUC und  $C_{max}$  können mit der Zeit leicht ansteigen.

#### 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.

*In vitro* ist Ethinylestradiol ein reversibler Inhibitor von CYP2C19, CYP1A1 und CYP1A2 sowie ein mechanismusbasierter Inhibitor von CYP3A4/5, CYP2C8 und CYP2J2.

#### Eliminierung

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

Steady-State-Bedingungen werden nach 3 bis 4 Tagen erzielt, wenn der Serumspiegel um ca. 30 bis 40 % höher ist als nach Verabreichung einer einmaligen Dosis.

## 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat  
 Kartoffelstärke  
 Povidon K 25  
 all-rac- $\alpha$ -Tocopherol (E 307)  
 Stearinsäure

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

30 Monate

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Keine.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/Aluminium Blisterpackungen zu je 21 Tabletten.

In folgenden Packungsgrößen erhältlich: 1 × 21 **[N1]**, 3 × 21 **[N2]** und 6 × 21 **[N3]** Tabletten.

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.  
 Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

Aristo Pharma GmbH  
 Wallenroder Str. 8–10  
 D-13435 Berlin  
 Tel.: +49 30 71094-4200  
 Fax: +49 30 71094-4250

## 8. ZULASSUNGSNUMMER

78069.00.00

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

05.08.2010

## 10. STAND DER INFORMATION

Juni 2018

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin