

**1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL**

DESMIN® 20
0,020 mg/0,150 mg Filmtabletten

DESMIN® 30
0,030 mg/0,150 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoffe: Ethinylestradiol und Desogestrel

Ein Blister DESMIN 20 enthält 21 Filmtabletten mit je 0,020 mg Ethinylestradiol und 0,150 mg Desogestrel.

Ein Blister DESMIN 30 enthält 21 Filmtabletten mit je 0,030 mg Ethinylestradiol und 0,150 mg Desogestrel.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Lactose

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

DESMIN 20

Blassgelbe, runde, bikonvexe Tablette mit dem Grünenthal-Logo als Prägung auf der einen und der Prägung „P9“ auf der anderen Seite.

DESMIN 30

Weiß bis cremefarbene, runde, bikonvexe Tablette mit dem Grünenthal-Logo als Prägung auf der einen und Prägung „P8“ auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Hormonale Kontrazeption

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung**Dosierung**

Die Filmtabletten sind in der auf der Blisterpackung angegebenen Reihenfolge jeden Tag möglichst zur gleichen Tageszeit (am besten vor dem Schlafengehen) und, falls erforderlich, mit etwas Flüssigkeit einzunehmen. Hierbei wird an 21 aufeinanderfolgenden Tagen täglich eine Filmtablette eingenommen. Vor jeder weiteren Packung ist ein 7-tägiges einnahmefreies Intervall einzulegen, in dem es üblicherweise zu einer Entzugsblutung kommt. Diese beginnt normalerweise 2 bis 3 Tage nach der letzten Tabletteneinnahme und kann noch andauern, wenn bereits mit der nächsten Packung begonnen wird.

Beginn der Einnahme von DESMIN

Keine vorangegangene Einnahme von hormonalen Kontrazeptiva im letzten Monat
Mit der Einnahme wird am 1. Tag des Zyklus (1. Tag der Monatsblutung) begonnen. Wenn die Einnahme zwischen Tag 2 und 5 begon-

nen wird, sollte zusätzlich während der ersten 7 Tage der Tabletteneinnahme eine nicht hormonale Methode zur Kontrazeption angewendet werden.

Wechsel von einem anderen Kombinationspräparat (z. B. kombiniertes hormonales Kontrazeptivum [KHK] Vaginalring, transdermales Pflaster zur hormonalen Kontrazeption

Die Einnahme von DESMIN soll entweder am Tag nach dem üblichen tablettenfreien Intervall, das auf die Anwendung der letzten wirkstoffhaltigen Tablette folgt, oder am Tag nach der Einnahme der letzten wirkstofffreien Tablette des zuvor eingenommenen KHK begonnen werden. Wurde zuvor ein Vaginalring oder ein transdermales Pflaster verwendet, so soll mit der Einnahme von DESMIN am Tag nach dem üblichen ring- bzw. pflasterfreien Intervall begonnen werden.

Wechsel von einem Gestagenmono- präparat (Minipille, Injektionspräparat, Implantat) zur hormonalen Kontrazeption

Bei vorheriger Einnahme der Minipille kann an jedem beliebigen Tag gewechselt werden. Die Umstellung von einem Implantat auf DESMIN muss am Tag der Entfernung erfolgen. Bei einem vorher verwendeten Injektionspräparat wird zum Zeitpunkt der nächsten fälligen Injektion auf DESMIN umgestellt. In all diesen Fällen ist während der ersten 7 Tage der Tabletteneinnahme zusätzlich ein mechanisches Verhütungsmittel anzuwenden.

Nach einem Abort im ersten Trimenon

Es kann sofort mit der Einnahme von DESMIN begonnen werden. In diesem Fall sind keine zusätzlichen empfängnisverhütenden Maßnahmen erforderlich.

Nach einer Geburt oder einem Abort im zweiten Trimenon

Die Einnahme kombinierter hormonaler Kontrazeptiva sollte nicht früher als 21 bis 28 Tage nach einer Geburt bei nicht stillenden Frauen oder nach einem Abort im zweiten Trimenon begonnen werden, da unmittelbar nach einer Entbindung das Risiko thromboembolischer Ereignisse erhöht ist. Während der ersten 7 Einnahmetage soll zusätzlich eine nicht hormonale Verhütungsmethode angewendet werden. Wenn bereits Geschlechtsverkehr stattgefunden hat, muss vor Beginn der Einnahme eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden. Zur Anwendung in der Stillzeit siehe Abschnitt 4.6

Dauer der Anwendung

DESMIN kann so lange angewendet werden, wie eine hormonale Methode der Kontrazeption gewünscht wird und dem keine gesundheitlichen Risiken entgegenstehen (siehe Abschnitt 4.4).

Nach dem **Absetzen** von DESMIN nehmen die Keimdrüsen im Allgemeinen ihre volle Funktion schnell wieder auf und es besteht Empfängnisfähigkeit. Der erste Zyklus ist meist um etwa eine Woche verlängert. Sollte es jedoch innerhalb der ersten 2 bis 3 Monate zu keinem normalen Zyklusverlauf kommen, muss der Arzt aufgesucht werden.

Vorgehen bei vergessener Einnahme

Wird die Einnahme **innerhalb von 12 Stunden** nach dem üblichen Einnahmezeitpunkt

nachgeholt, ist der Konzeptionsschutz nicht eingeschränkt. Alle darauf folgenden Tabletten sollen wieder zur gewohnten Zeit eingenommen werden.

Wenn der Einnahmezeitpunkt um **mehr als 12 Stunden** überschritten wird, ist der Konzeptionsschutz nicht mehr voll gewährleistet.

Für das Vorgehen bei vergessener Einnahme gelten die folgenden zwei Grundregeln:

1. Die Einnahme der Tabletten darf nicht 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 ergibt sich folgendes Vorgehen:

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 nicht hormonale Verhütungsmethode (z. B. ein Kondom) angewendet werden. Wenn während der vorangegangenen 7 Tage Geschlechtsverkehr stattgefunden hat, muss die Möglichkeit einer Schwangerschaft ausgeschlossen werden. Die Wahrscheinlichkeit einer Schwangerschaft ist umso höher, je mehr Tabletten vergessen wurden einzunehmen und je näher die vergessene Tablette an dem einnahmefreien Intervall liegt.

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 Einnahme der Tabletten erfolgt dann zur gewohnten Zeit. Vorausgesetzt, dass die Einnahme der Tabletten an den 7 Tagen vor der vergessenen Tablette korrekt erfolgt ist, besteht keine Notwendigkeit, zusätzliche kontrazeptive Schutzmaßnahmen zu treffen. Wenn dies nicht der Fall ist oder wenn mehr als 1 Tablette vergessen wurde, sollten während der nächsten 7 Tage zusätzliche Schutzmaßnahmen ergriffen werden.

Woche 3

Aufgrund des bevorstehenden 7-tägigen einnahmefreien Intervalls kann ein voller Konzeptionsschutz nicht mehr gewährleistet werden. Durch eine Anpassung des Einnahmeschemas lässt sich eine Herabsetzung der empfängnisverhütenden Wirkung dennoch verhindern. Bei Einhalten einer der beiden folgenden Vorgehensweisen besteht daher keine Notwendigkeit, zusätzliche kontrazeptive Maßnahmen zu treffen, vorausgesetzt, die Einnahme der Tabletten an den 7 Tagen vor der ersten vergessenen Tablette erfolgte korrekt. Wenn dies nicht der Fall ist, sollte die Frau wie unter Punkt 1 beschrieben vorgehen und außerdem in den nächsten 7 Tagen zusätzliche Schutzmaßnahmen ergriffen

1. Die Anwenderin soll die Einnahme der letzten vergessenen Tablette so schnell wie möglich nachholen, auch wenn dies bedeutet, dass zwei Tabletten zur glei-

chen Zeit eingenommen werden müssen. Die Einnahme der restlichen Tabletten erfolgt dann wieder zur gewohnten Zeit. Mit der Einnahme aus der nächsten Blisterpackung wird direkt nach Aufbrauchen der aktuellen Blisterpackung begonnen, d. h., zwischen den beiden Packungen soll kein einnahmefreies Intervall liegen. Es ist unwahrscheinlich, dass es bei der Anwenderin vor Aufbrauchen der zweiten Packung zu einer Abbruchblutung kommt, allerdings können noch während der Einnahme Schmier- oder Durchbruchblutungen auftreten.

2. Es kann auch ein Abbruch der Einnahme aus der aktuellen Blisterpackung empfohlen werden, an den sich ein einnahmefreies Intervall von bis zu 7 Tagen, die Tage der vergessenen Tabletten-Einnahme eingerechnet, anschließen sollte. Danach wird mit der Tabletten-Einnahme aus der neuen Packung begonnen.

Bei vergessener Tabletten-Einnahme und anschließendem Ausbleiben einer Abbruchblutung im ersten einnahmefreien Intervall sollte die Möglichkeit einer Schwangerschaft in Betracht gezogen werden.

Verhalten bei Erbrechen oder Durchfall

Bei Erbrechen oder schwerem Durchfall innerhalb der ersten 4 Stunden nach der Einnahme von DESMIN werden die Wirkstoffe möglicherweise nicht vollständig aufgenommen und es sollten zusätzliche empfängnisverhütende Methoden angewendet werden. Weiterhin gelten dieselben Anwendungshinweise wie bei vergessener Tabletten-Einnahme (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5). Wenn das gewohnte Einnahmeschema beibehalten werden soll, muss die zusätzlich einzunehmende Tablette aus einer anderen Blisterpackung eingenommen werden. Bei anhaltenden oder wiederkehrenden gastrointestinalen Störungen sollten zusätzlich nicht hormonale Kontrazeptionsmethoden angewendet und der Arzt informiert werden.

Verschieben der Entzugsblutung

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

Zur Verschiebung der Entzugsblutung auf einen anderen Wochentag als nach dem bisherigen Einnahmeschema üblich, kann das bevorstehende einnahmefreie Intervall um die gewünschte Zahl von Tagen verkürzt werden. Je kürzer das einnahmefreie Intervall, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit einer ausbleibenden Entzugsblutung und während der Einnahme aus der folgenden Packung einsetzender Durchbruch- bzw. Schmierblutungen (wie beim Verschieben der Entzugsblutung).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Desogestrel bei Jugendlichen im Alter unter

18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung
Zum Einnehmen.

4.3 Gegenanzeigen

Kombinierte hormonale Kontrazeptiva (KHKs) dürfen unter den folgenden Bedingungen nicht angewendet werden und müssen bei erstmaligem Auftreten einer der folgenden Erkrankungen während der KHK-Anwendung sofort abgesetzt werden:

- Vorliegen einer oder Risiko für eine venöse Thromboembolie (VTE)
 - o Venöse Thromboembolie – bestehende VTE (auch unter Therapie mit Antikoagulantien) oder VTE in der Vorgeschichte (z. B. tiefe Venenthrombose [TVT] oder Lungenembolie [LE])
 - o 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
 - o Größere Operationen mit längerer Immobilisierung (siehe Abschnitt 4.4)
 - o Hohes Risiko für eine venöse Thromboembolie aufgrund mehrerer Risikofaktoren (siehe Abschnitt 4.4)
- Vorliegen einer oder Risiko für eine arterielle Thromboembolie (ATE)
 - o Arterielle Thromboembolie – bestehende ATE, ATE in der Vorgeschichte (z. B. Myokardinfarkt) oder Erkrankung im Prodromalstadium (z. B. Angina pectoris)
 - o Zerebrovaskuläre Erkrankung – bestehender Schlaganfall, Schlaganfall oder prodromale Erkrankung (z. B. transitorische ischämische Attacke [TIA]) in der Vorgeschichte
 - o Bekannte erbliche oder erworbene Prädisposition für eine arterielle Thromboembolie, wie z. B. Hyperhomocysteinämie und Antiphospholipid-Antikörper (Anticardiolipin-Antikörper, Lupusantikoagulans)
 - o Migräne mit fokalen neurologischen Symptomen in der Vorgeschichte
 - o 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 Pancreatitis im Zusammenhang mit schwerer Hypertriglyceridämie,
- bestehende oder vorausgegangene schwere Lebererkrankung, solange sich die Leberfunktionswerte nicht normalisiert haben,
- bestehende oder vorausgegangene Lebertumore (benigne oder maligne),
- bekannte oder vermutete maligne Tumore, die durch Geschlechtssteroid beeinflusst werden (z. B. an den Geschlechtsorganen oder der Brust),
- Endometriumhyperplasie,
- diagnostisch nicht abgeklärte vaginale Blutungen,
- nicht geklärte Amenorrhoe,

- erwiesene oder vermutete Schwangerschaft,
- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Warnhinweise

Die Eignung von DESMIN 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 DESMIN beendet werden sollte.

Kreislaufkrankungen

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 DESMIN, 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 DESMIN, 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 geschätzt¹, 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 6² 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.

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

² Mittelwert der Spannweite 5–7 pro 10.000 Frauenjahre, auf der Grundlage eines relativen Risikos für Levonorgestrel-haltige KHK versus Nichtanwendung von ungefähr 2,3 bis 3,6



Jährliche Anzahl an VTE-Ereignissen pro 10.000 Frauen

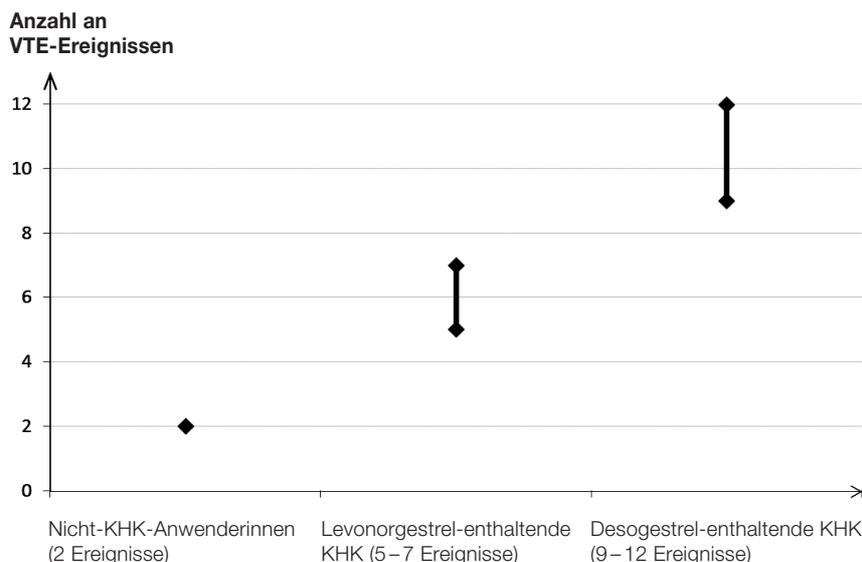


Tabelle: Risikofaktoren für VTE

Risikofaktor	Anmerkung
Adipositas (Body-Mass-Index über 30 kg/m ²)	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 Sichelzellerkrankheit
Zunehmendes Alter	Insbesondere älter als 35 Jahre

Für desogestrel- und gestodenhaltige KHKs mit 20 µg Ethinylestradiol zeigen die epidemiologischen Daten kein geringeres VTE-Risiko an als für die entsprechenden KHKs mit 30 µg Ethinylestradiol.

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 obenstehende Tabelle).

DESMIN 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 „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).

DESMIN 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

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 ²)	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.

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:

- plötzliche Taubheitsgefühl oder Schwäche in Gesicht, Arm oder Bein, besonders auf einer Körperseite;
- plötzliche Gehschwierigkeiten, Schwindelgefühl, Gleichgewichtsverlust oder Koordinationsstörungen;
- plötzliche Verwirrtheit, Sprech- oder Verständnisschwierigkeiten;
- plötzliche Sehstörungen in einem oder beiden Augen;
- plötzliche, schwere oder länger anhaltende Kopfschmerzen unbekannter Ursache;
- Verlust des Bewusstseins oder Ohnmacht mit oder ohne Krampfanfall.

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

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.

Das Ausbreiten eines oder mehrerer dieser Symptome kann ein Grund für ein sofortiges Absetzen von DESMIN sein.

Das Vorliegen eines schweren Risikofaktors oder mehrerer Risikofaktoren für venöse oder arterielle Gefäßerkrankungen kann ebenfalls eine Gegenanzeige darstellen. Die Möglichkeit einer antikoagulatorischen Therapie soll ebenfalls in Betracht gezogen werden. Anwenderinnen von KHKs sind besonders darauf hinzuweisen, bei möglichen Anzeichen einer Thrombose ihren Arzt aufzusuchen. Bei vermuteter oder bestätigter Thrombose ist das KHK abzusetzen. Wegen der Teratogenität der antikoagulatorischen Therapie (Cumarine) ist auf geeignete alternative Empfängnisverhütung umzusteigen

Bei der Risiko-Nutzen-Abwägung muss der Arzt berücksichtigen, dass durch ausreichende Behandlung einer Erkrankung das damit assoziierte Thromboserisiko gesenkt werden kann und dass das Risiko bei einer Schwangerschaft höher ist als bei der KHK-Anwendung.

Tumore

In einigen epidemiologischen Untersuchungen wurde über ein erhöhtes Zervixkarzinom-Risiko bei Langzeitanwendung von KHKs berichtet. Kontrovers diskutiert wird nach wie vor, in welchem Ausmaß dieses Ergebnis durch das Sexualverhalten (z. B. Unterschiede in der Anzahl der Sexualpartner oder in der Anwendung von Barrieremethoden) oder andere Faktoren, wie z. B. eine Infektion mit dem humanen Papillomavirus (HPV), beeinflusst wurde.

Eine Metaanalyse von 54 epidemiologischen Studien hat ein leicht erhöhtes Brustkrebs-Risiko (RR = 1,24) für Frauen ergeben, die aktuell KHKs anwenden. Dieses erhöhte Risiko geht innerhalb von 10 Jahren nach Absetzen der KHK allmählich wieder auf das altersentsprechende Grundrisiko zurück. Da Brustkrebs bei Frauen unter 40 Jahren

selten auftritt, ist die Anzahl zusätzlicher Brustkrebserkrankungen bei Anwenderinnen von oder solchen, die früher KHKs eingenommen haben, gering im Vergleich zum Gesamtrisiko an Brustkrebs zu erkranken. Diese Studien liefern keine Hinweise für einen Kausalzusammenhang. Das beobachtete Muster eines erhöhten Risikos kann auf eine frühere Diagnose von Brustkrebs bei Anwenderinnen von KHKs, auf die biologischen Wirkungen der Kombinationspillen oder auf eine Kombination aus beiden zurückzuführen sein. Die diagnostizierten Brustkrebsfälle bei Anwenderinnen von KHKs zeigen eine Tendenz, klinisch weniger weit fortgeschritten zu sein als die diagnostizierten Brustkrebsfälle bei Frauen, die noch niemals eine Kombinationspille eingenommen haben.

Sehr selten wurde über benigne Lebertumore bei Anwendung von KHKs berichtet. In Einzelfällen führten diese Tumore zu lebensbedrohlichen intraabdominalen Blutungen. Differentialdiagnostisch sollte an einen Lebertumor gedacht werden, wenn bei Frauen, die kombinierte hormonale Kontrazeptiva anwenden, starke Schmerzen im Oberbauch, Lebervergrößerung oder Zeichen intraabdominaler Blutungen auftreten. Studien haben ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Leberzellkarzinomen bei Langzeitanwendung von KHKs gezeigt; allerdings ist dieser Tumor extrem selten.

Sonstige Erkrankungen

Frauen mit einer Hypertriglyceridämie oder einer diesbezüglich positiven Familienanamnese können ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Pankreatitis haben, wenn sie KHKs einnehmen.

Obwohl bei vielen Frauen, die KHKs einnehmen, ein geringer Blutdruckanstieg berichtet wurde, sind klinisch relevante Blutdruckerhöhungen selten. Nur in diesen seltenen Fällen ist eine sofortige Unterbrechung der Einnahme des KHK gerechtfertigt. Wenn es bei einer bereits existierenden Hypertonie und der gleichzeitigen Einnahme eines KHK zu ständig erhöhten Blutdruckwerten oder einer signifikanten Erhöhung des Blutdrucks kommt, und in diesen Fällen eine antihypertensive Therapie keine Wirkung zeigt, muss das KHK abgesetzt werden. Wenn es angemessen erscheint, kann die Einnahme des KHK wieder begonnen werden, sobald sich die Blutdruckwerte unter der antihypertensiven Therapie normalisiert haben.

Die folgenden Erkrankungen sollen Berichten zufolge sowohl in der Schwangerschaft als auch unter Anwendung eines KHK auftreten bzw. sich verschlechtern. Jedoch konnte ein Zusammenhang mit der Anwendung von KHKs nicht bewiesen werden: cholestatischer Ikterus und/oder Pruritus; Gallensteine; Porphyrie; systemischer Lupus erythematodes; hämolytisch-urämisches Syndrom; Sydenham-Chorea; Herpes gestationis; otosklerosebedingte Schwerhörigkeit, (hereditäres) Angioödem.

Akute oder chronische Leberfunktionsstörungen können eine Unterbrechung der Anwendung des KHK erforderlich machen, bis sich die Leberfunktionswerte wieder normalisiert haben. Auch ein Rezidiv eines in einer



vorausgegangenen Schwangerschaft oder während einer früheren Anwendung von steroidalen Geschlechtshormonen aufgetretenen cholestatischen Ikterus und/oder eines cholestasebedingten Pruritus macht das Absetzen von KHK erforderlich.

Obwohl KHKs einen Einfluss auf die periphere Insulinresistenz und Glucosetoleranz haben können, liegen keine Hinweise auf die Notwendigkeit einer Änderung der Therapie-regime bei Diabetikerinnen vor, die KHKs anwenden. Diabetikerinnen müssen jedoch sorgfältig während der Anwendung eines KHKs überwacht werden.

Bei Anwendung von KHKs wurde in diesem Zusammenhang über endogene Depressionen, Epilepsie, Morbus Crohn und Colitis ulcerosa berichtet.

Chloasmen können gelegentlich auftreten, insbesondere bei Frauen mit Chloasma gravidarum in der Anamnese während einer Schwangerschaft. Frauen mit dieser Veranlagung sollten sich daher während der Einnahme von KHKs nicht direkt der Sonne oder ultraviolettem Licht aussetzen.

DESMIN enthält Lactose. Anwenderinnen mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption, die eine lactosefreie Diät einhalten müssen, sollten DESMIN nicht einnehmen.

Diese Informationen sind bei der Beratung über die Wahl der Verhütungsmethode(n) zu berücksichtigen.

Ärztliche Untersuchung/Konsultation

Vor der Einleitung oder Wiederaufnahme der Behandlung mit DESMIN 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 DESMIN im Vergleich zu anderen KHKs, die Symptome einer VTE und ATE, die bekannten Risikofaktoren und darauf, was im Falle einer vermuteten Thrombose zu tun ist.

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

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

Verringerte Wirksamkeit

Die Wirksamkeit von KHKs kann beeinträchtigt sein, wenn z.B. Tabletten vergessen wurden (siehe Abschnitt 4.2), bei gastro-intestinalen Beschwerden (siehe Abschnitt 4.2) oder wenn gleichzeitig bestimmte andere Arzneimittel eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.5).

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

Wie bei allen Ovulationshemmern kann es zu Einnahme- und Methodenfehlern kommen, sodass eine hundertprozentige Wirksamkeit nicht erwartet werden kann.

Verringerte Zykluskontrolle

Durchbruch- oder Schmierblutungen wurden bei Anwenderinnen von KHKs beobachtet, insbesondere in den ersten Monaten der Einnahme. Eine Beurteilung dieser Zwischenblutungen ist deshalb erst nach einer Einnahmedauer von ungefähr drei Monaten sinnvoll.

Die Art und Dosis des Gestagens kann hierfür von Bedeutung sein. Bei anhaltenden Blutungsunregelmäßigkeiten oder erneutem Auftreten nach zuvor regelmäßigen Zyklen, sollten nicht hormonale Ursachen in Betracht gezogen und, wie bei jeder ungewöhnlichen vaginalen Blutung, geeignete diagnostische Maßnahmen zum Ausschluss einer malignen Erkrankung oder einer Schwangerschaft ergriffen werden. Wenn beides ausgeschlossen wurde, kann DESMIN weiter eingenommen oder zu einem anderen Präparat gewechselt werden. Zwischenblutungen können Hinweise auf eine reduzierte kontrazeptive Wirksamkeit sein (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5).

Bei einigen Anwenderinnen kann die Entzugsblutung während der Einnahmepause ausbleiben. Wenn DESMIN vor der ersten ausbleibenden Entzugsblutung nicht gemäß den Anweisungen im Abschnitt 4.2.1 eingenommen wurde oder die Entzugsblutung in zwei aufeinanderfolgenden Zyklen ausbleibt, muss vor der weiteren Anwendung eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden. Nach dem Absetzen von hormonalen Kontrazeptiva kann es längere Zeit dauern, bis wieder ein normaler Zyklus abläuft.

Alle diese Informationen sollten bei der Verschreibung von DESMIN berücksichtigt und in die Beratung zur Empfängnisverhütung einbezogen werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkungen von hormonalen Kontrazeptiva mit anderen Arzneimitteln können zu Durchbruchblutungen und/oder Versagen des hormonalen Kontrazeptivums führen. Diese Wirkung wurde für Hydantoine, Barbiturate, Primidon, Bosentan, Carbamazepin, Rifampicin und Rifabutin nachgewiesen. Vermutet wird dies auch bei Oxcarbazepin, Modafinil, Topiramate, Felbamate, Griseofulvin, Ritonavir, Nevirapin und pflanzliche Präparate, die Johanniskraut enthalten.

Ebenfalls können HIV-Protease-Inhibitoren mit induzierendem Potential (z.B. Ritonavir und Nelfinavir) und nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (z.B. Nevirapin und Efavirenz) den Leberstoffwechsel beeinflussen.

Der Mechanismus dieser Wechselwirkung scheint auf den leberenzyminduzierenden Eigenschaften dieser Wirkstoffe zu beruhen, was zu einer vermehrten Clearance von Sexualhormonen führen kann.

Die maximale Enzyminduktion wird in der Regel erst nach 2 bis 3 Wochen erreicht, kann aber nach Absetzen des Arzneimittels noch 4 Wochen oder länger anhalten.

Ein Versagen hormonaler Kontrazeptiva wurde auch unter der Gabe von Antibiotika wie Ampicillin und Tetracyclinen berichtet. Der Mechanismus dieser Wechselwirkung ist bislang nicht geklärt.

Frauen, die mit Antibiotika (außer Rifampicin und Griseofulvin, die auch mikrosomal enzyminduzierende Arzneimittel sind) behandelt werden, sollten während der Dauer dieser Behandlung sowie für 7 Tage nach dem Absetzen zusätzlich eine Barrieremethode anwenden. Wenn die Dauer der Verwendung einer Barrieremethode die Tablettenzahl in der Pillenpackung übersteigt, sollte ohne d ohne einnahmefreies Intervall mit der nächsten Pillenpackung begonnen werden.

Frauen, die kurzzeitig (bis zu einer Woche) mit einem Arzneimittel der oben genannten Substanzklassen oder mit einzelnen Wirkstoffen behandelt werden, sollten während dieser Zeit neben dem KHK zusätzlich eine Barrieremethode anwenden, d.h. während der Einnahme der Begleitmedikation und noch 7 Tage darüber hinaus.

Frauen die mit mikrosomal enzyminduzierenden Arzneimitteln (z.B. Rifampicin) behandelt werden, sollten zusätzlich zu dem KHK eine Barrieremethode für die Dauer der Behandlung und weitere 28 Tage danach anwenden. Falls dieses Arzneimittel auch dann noch weiter eingenommen werden muss, wenn eine Blisterpackung des KHK gebraucht ist, sollte direkt ohne einnahmefreies Intervall mit der Einnahme aus der nächsten Packung des KHK begonnen werden.

Experten empfehlen die Steroiddosierung bei Frauen, die langfristig mit leberenzyminduzierenden Arzneimitteln behandelt werden, zu erhöhen. Es sollte eine andere empfängnisverhütende Methode empfohlen werden, falls ein hoch dosiertes Kontrazeptivum nicht zu empfehlen ist bzw. falls sich diese Hochdosierung als unzureichend oder unsicher herausstellt, etwa bei unregelmäßigen Blutungen.

Pflanzliche Präparate, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten, sollten gleichzeitig mit diesem Arzneimittel eingenommen werden, da dieses möglicherweise zu einem Verlust der empfängnisverhütenden Wirkung führen kann. Über Durchbruchblutungen und unerwünschte Schwangerschaften wurde berichtet. Dies beruht auf der Induktion der für die Wirkstoff-Metabolisierung verantwortlichen Enzyme durch Johanniskraut. Dieser induzierende Effekt kann für mindestens 2 Wochen nach Beendigung der Behandlung mit Johanniskraut andauern.

Die gleichzeitige Anwendung von Ritonavir mit einer festen Kombination hormonaler Kontrazeptiva verringert die durchschnittliche Fläche unter der Kurve (AUC) von

Ethinylestradiol um 41 %; dann sollte über eine Dosiserhöhung hormonaler Kontrazeptiva, die Ethinylestradiol enthalten, bzw. über alternative empfängnisverhütende Methoden nachgedacht werden.

Hormonale Kontrazeptiva können den Stoffwechsel bestimmter anderer Wirkstoffe beeinflussen. Demnach können die Plasma- und Gewebekonzentrationen entweder zu nehmen (z. B. Ciclosporin) oder abnehmen (z. B. Lamotrigin).

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

Laboruntersuchungen

Die Anwendung von steroidal Kontrazeptiva kann die Ergebnisse bestimmter Labortests beeinflussen, u. a. die biochemischen Parameter der Leber-, Schilddrüsen-, Nebennieren- und Nierenfunktion sowie die Plasmaspiegel von (Träger-)Proteinen, z. B. des corticosteroidbindenden Globulins und der Lipid/Lipoprotein-Fraktionen, der Parameter des Kohlenhydratstoffwechsels sowie der Gerinnungs- und Fibrinolyseparameter. Im Allgemeinen bleiben diese Veränderungen jedoch innerhalb des Normbereichs.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

DESMIN ist während einer Schwangerschaft nicht indiziert.

Falls unter der Einnahme von DESMIN eine Schwangerschaft eintritt, ist das Arzneimittel sofort abzusetzen. In umfangreichen epidemiologischen Untersuchungen fand sich weder ein erhöhtes Risiko für Missbildungen bei Kindern, deren Mutter vor der Schwangerschaft KHKs eingenommen hatten, noch eine teratogene Wirkung bei versehentlicher Einnahme von KHKs in der Schwangerschaft.

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

KHKs können die Laktation beeinflussen, da sie die Menge der Muttermilch vermindern und ihre Zusammensetzung verändern können. Daher wird die Anwendung von KHKs generell nicht empfohlen, solange eine Mutter ihr Kind nicht vollständig abgestillt hat. Geringe Mengen der kontrazeptiven Steroide und/oder ihrer Metaboliten können während der KHK-Anwendung in die Muttermilch ausgeschieden werden. Negative Auswirkungen auf die Gesundheit des Säuglings sind hierdurch jedoch nicht nachgewiesen.

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

DESMIN hat keinen Einfluss auf die Fahrtüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Wie bei allen KHKs können unregelmäßige Blutungen, besonders während der ersten Monate der Anwendung, auftreten. Dies beinhaltet Änderungen der Häufigkeit der Blutung (ausbleibend, seltener, häufiger oder durchgehend), Intensität (reduziert oder erhöht) oder Dauer.

Änderungen des Menstruationflusses sind die häufigste Nebenwirkung (≥ 1/10).

In der nachfolgenden Tabelle sind mögliche Nebenwirkungen¹, die bei Anwenderinnen von DESMIN oder KHK-Anwenderinnen im Allgemeinen auftraten. Alle Nebenwirkungen sind nach Organsystemklasse und Häufigkeit aufgelistet:

Sehr häufig	(≥ 1/10)
Häufig	(≥ 1/100, < 1/10)
Gelegentlich	(≥ 1/1.000, < 1/100)
Selten	(≥ 1/10.000, < 1/1.000)
Sehr selten	(< 1/10.000)
Nicht bekannt	(Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Die folgenden Nebenwirkungen wurden beobachtet¹:

Siehe Tabelle auf Seite 7

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Bei Anwenderinnen von kombinierten hormonalen Kontrazeptiva wird über eine Reihe von Nebenwirkungen berichtet, die detaillierter im Abschnitt 4.4 erläutert werden. Darunter sind

- 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. Hypertonie,
- hormonabhängige Tumore (z. B. Lebertumore, Brustkrebs),
- Chloasma.

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

Es liegen keine Meldungen über schwerwiegende Folgen nach Überdosierung vor. Jedoch können, ausgehend von den mit kombinierten hormonalen Kontrazeptiva gesammelten allgemeinen Erfahrungen, in einem solchen Fall eventuell folgende Symptome auftreten: Übelkeit, Erbrechen und bei

jungen Mädchen leichte vaginale Blutungen. Es gibt kein Antidot und die weitere Behandlung erfolgt symptomatisch.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Die empfängnisverhütende Wirkung von KHKs beruht auf verschiedenen Faktoren, wobei die Ovulationshemmung und Endometriumsveränderungen als die wichtigsten Faktoren anzusehen sind.

DESMIN ist ein kombiniertes hormonales Kontrazeptivum mit dem Östrogen Ethinylestradiol und dem Gestagen Desogestrel. Desogestrel ist ein synthetisches Progestogen. Nach oraler Verabreichung, ist es stark ovulationshemmend, hat eine stark gestagene und eine schwache antiöstrogene Wirkung, keine östrogene Wirkung und eine sehr schwache androgene/anabole Wirkung.

Die Anwendung von höher dosierten KHKs (50 µg Ethinylestradiol) verringert das Risiko für Endometrium- und Ovarialkarzinom. Ob dies auch für niedriger dosierte KHKs gilt, muss noch bestätigt werden.

Kinder und Jugendliche

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Desogestrel

Resorption

Desogestrel wird nach oraler Verabreichung rasch und nahezu vollständig resorbiert sowie in 3-Keto-Desogestrel (aktiver Hauptmetabolit von Desogestrel) umgewandelt. Nach einmaliger oraler Gabe von 450 bzw. 600 µg Desogestrel (in Kombination mit 90 bzw. 80 µg Ethinylestradiol) werden nach ca. 1,5 Stunden (t_{max}) maximale Plasmaspiegel (C_{max}) von 3-Keto-Desogestrel von etwa 4224 bzw. 6115 pg/ml erreicht. Die Fläche unter der Kurve (AUC) liegt bei 42199 bzw. 58779 pg × h/ml.

Die absolute Bioverfügbarkeit von 3-Keto-Desogestrel beträgt 62 bis 81 %.

Verteilung

3-Keto-Desogestrel bindet zu 95,5 bis 99 % an Plasmaproteine, im Wesentlichen an Albumin und SHBG (sexualhormonbindendes Globulin). Der durch Ethinylestradiol induzierte Anstieg an SHBG beeinflusst sowohl die Menge als auch die Verteilung des 3-Keto-Desogestrel im Plasmaprotein. Daher steigt im Verlauf der Behandlung die Konzentration von 3-Keto-Desogestrel langsam an, bis nach 3 bis 13 Tagen ein konstanter Plasmaspiegel erreicht ist.

Biotransformation

Der Phase-I-Metabolismus von Desogestrel umfasst die Hydroxilierung, die durch Cytochrom-P-450 katalysiert wird und die nachfolgende Dehydrogenisierung an C3. Der aktive Metabolit von 3-Keto-Desogestrel wird weiter reduziert, die Abbauprodukte

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



Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten
Erkrankungen des Immunsystems				Überempfindlichkeit
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			Flüssigkeitsretention	
Psychiatrische Erkrankungen		depressive Verstimmung, Stimmungsschwankungen, Nervosität	Libido vermindert	Libido gesteigert
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerzen, Schwindel	Migräne	
Augenerkrankungen				Beschwerden beim Tragen von Kontaktlinsen
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths				Otosklerose
Gefäßerkrankungen			Hypertonie (siehe Abschnitt 4.4)	Venöse Thromboembolie, arterielle Thromboembolie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Übelkeit, abdominale Schmerzen,	Erbrechen, Diarrhoe	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Akne	Hautausschlag, Urtikaria	Erythema nodosum, Erythema multiforme
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Änderungen des Menstruationsflusses	Amenorrhoe, Dysmenorrhoe, prämenstruelles Syndrom, Empfindlichkeit der Brüste, Brustschmerzen, Spannungsgefühl in den Brüsten	Brustvergrößerung	Fluor vaginalis, Brustdrüsensekretion
Untersuchungen		Gewichtszunahme		Gewichtsabnahme

werden zu Sulfat und zu Glucuroniden konjugiert. Aus Tierstudien ergeben sich Hinweise, dass der enterohepatische Kreislauf für die gestagene Aktivität von Desogestrel irrelevant ist.

Elimination

Die Eliminationshalbwertszeit von 3-Keto-Desogestrel beträgt durchschnittlich ca. 31 Stunden (24 bis 38 Stunden). Die Werte der Plasma-Clearance liegen zwischen 5,0 und 9,5 l/Minute. Die Metaboliten von Desogestrel und Desogestrel selbst werden über den Urin und den Stuhl, entweder als freie Steroide oder Konjugate, im Verhältnis 1,5 : 1 ausgeschieden.

Steady-State-Bedingungen

Im Steady-State ist der Serumspiegel von 3-Keto-Desogestrel um das 2- bis 3-Fache erhöht.

Ethinylestradiol

Resorption

Ethinylestradiol wird rasch und nahezu vollständig resorbiert. Nach einmaliger oraler Gabe von 80 µg bzw. 90 µg Ethinylestradiol (in Kombination mit 600 bzw. 450 µg Desogestrel) werden nach ca. 1 bzw. 1,5 Stunden (t_{max}) maximale Plasmaspiegel (C_{max}) von etwa 142 bzw. 176 pg/ml erreicht. Die Fläche unter der Kurve (AUC) liegt bei 1390 bzw. 1604 pg × h/ml.

Die absolute Bioverfügbarkeit beträgt infolge präsystemischer Konjugatbildung und des First-Pass-Effekts ungefähr 60 %.

Verteilung

Ethinylestradiol bindet zu 98,8 % an Plasmaproteine, fast ausschließlich an Albumin.

Biotransformation

Ethinylestradiol wird präsystemisch sowohl in der Schleimhaut des Dünndarms und in

der Leber konjugiert. Die Hydrolyse der direkten Konjugate von Ethinylestradiol durch die Darmflora führt zu Ethinylestradiol, welches rückresorbiert werden kann, wobei ein enterohepatischer Kreislauf entsteht. Der primäre Metabolisierungsweg von Ethinylestradiol besteht in einer Cytochrom-P-450-vermittelten Hydroxylierung, wobei 2-OH-Ethinylestradiol und 2-Methoxy-Ethinylestradiol die primären Metaboliten sind. 2-OH-Ethinylestradiol wird weiter zu chemisch reaktiven Metaboliten umgewandelt.

Elimination

Die Eliminationshalbwertszeit beträgt durchschnittlich 29 Stunden (26 bis 33 Stunden). Die Werte der Plasma-Clearance liegen zwischen 10 und 30 l/Minute. Die Konjugate und Metaboliten von Ethinylestradiol werden über den Urin und den Stuhl im Verhältnis 1 : 1 ausgeschieden.

Steady-state Bedingungen

Der Steady-state wird nach 3 bis 4 Tagen erreicht, wobei die Serumkonzentration um 30 bis 40 % höher als nach Verabreichung einer Einzeldosis ist.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Studien zur Toxizität wurden keine Effekte beobachtet, die mit dem Hormonprofil von DESMIN nicht erklärbar gewesen wären.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Alle Dosisstärken enthalten:

- Hypmellose,
- Kartoffelstärke,
- Lactose-Monohydrat,
- Macrogol 6000,

- Magnesiumstearat (Ph. Eur.),
- Povidon K30,
- Propylenglycol,
- Hochdisperses Siliciumdioxid,
- Stearinsäure (Ph. Eur.),
- all-rac-alpha*-Tocopherol (Ph. Eur.).

DESMIN 20 enthält zusätzlich:
Chinolingelb (E 104).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

- Packung mit 1 × 21 Tabletten in Aluminium-PVD/PVdC-Blistern.
- Packung mit 3 × 21 Tabletten in Aluminium-PVD/PVdC-Blistern.
- Packung mit 6 × 21 Tabletten in Aluminium-PVD/PVdC-Blistern.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

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

**7. INHABER DER ZULASSUNG**

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19–21.
1103 Budapest
Ungarn

Örtlicher Vertreter

Gedeon Richter Pharma GmbH
Eiler Straße 3W
51107 Köln
Tel.: 0221 888 90-0
Fax.: 0221 888 90-200
E-Mail.: service@gedeonrichter.de
www.gedeonrichter.de

8. ZULASSUNGSNUMMERN

DESMIN 20: 33528.01.00
DESMIN 30: 33528.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

DESMIN 20: 30/01/1997
DESMIN 30: 30/01/1997

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2014

11. VERKAUFABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt