

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Onarelle® 0,03 mg/0,125 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 125 Mikrogramm Levonorgestrel und 30 Mikrogramm Ethinyl-estradiol.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Tablette enthält 58,35 mg Lactose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Gelbe, runde, bikonvexe Filmtabletten mit Prägung „LE3“ auf der einen Seite und glatt auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Orale Kontrazeption.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung**Wie ist Onarelle® einzunehmen**

Die Tabletten müssen jeden Tag, etwa zur gleichen Zeit, falls erforderlich mit etwas Flüssigkeit, in der auf der Blisterpackung angegebenen Reihenfolge eingenommen werden. An 21 aufeinanderfolgenden Tagen muss täglich eine Tablette eingenommen werden. Mit der Einnahme der Tabletten aus der nächsten Packung wird nach einer 7-tägigen Einnahmepause begonnen, in der es üblicherweise zu einer Abbruchblutung kommt. Diese beginnt in der Regel 2 bis 3 Tage nach Einnahme der letzten Tablette und kann noch andauern, wenn mit der Einnahme aus der nächsten Packung begonnen wird.

Beginn der Einnahme von Onarelle®

- Keine vorangegangene hormonelle Kontrazeption (im Vormonat).
Mit der Einnahme sollte am 1. Tag des natürlichen Zyklus (d.h. am 1. Tag der Menstruationsblutung) begonnen werden. Wird die Einnahme zwischen Tag 2–5 begonnen, wird während der ersten 7 Tage des ersten Einnahmezyklus eine zusätzliche empfängnisverhütende Barriermethode empfohlen.
- Wechsel von einem anderen hormonalen Kombinationspräparat (kombiniertes orales Kontrazeptivum [KOK], Vaginalring oder transdermales Pflaster).
Mit der Einnahme von Onarelle® sollte vorzugsweise am Tag nach der Einnahme der letzten wirkstoffhaltigen Tablette des bisherigen KOK (bzw. nach Entfernung des Rings oder Pflasters) begonnen werden, aber spätestens am Tag nach dem üblichen einnahmefreien (Ring-freien, Pflaster-freien) Intervall, oder am Tag nach der Einnahme der letzten wirkstofffreien Tablette des zuvor eingenommenen Präparates.
- Wechsel von einem Gestagenmonopräparat („Pille“, Injektion, Implantat) oder von einem Intrauterinsystem (IUS)

Bei vorheriger Einnahme der Minipille kann an jedem beliebigen Tag auf Onarelle® gewechselt werden (die Umstellung von einem Implantat oder Intrauterinsystem muss am Tag der Entfernung erfolgen, die von einem Injektionspräparat zu dem Zeitpunkt, an dem die nächste Injektion fällig wäre). Jedoch ist in allen Fällen während der ersten 7 Tage der Tabletteneinnahme eine zusätzliche empfängnisverhütende Barriermethode erforderlich.

- Nach einem Abort im ersten Trimenon
Mit der Verwendung der Filmtabletten kann sofort begonnen werden. In einem solchen Fall sind keine weiteren Maßnahmen zur Empfängnisverhütung erforderlich.
- Nach einer Geburt oder einem Abort im zweiten Trimenon
Für Stillzeit, siehe Abschnitt 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit.
Die Einnahme der Filmtabletten sollte an den Tagen 21 bis 28 nach einer Geburt oder nach einem Abort im zweiten Trimenon begonnen werden. Bei einem späteren Einnahmebeginn muss während der ersten 7 Tage der Tabletteneinnahme zusätzlich eine Barriermethode angewendet werden. Wenn jedoch bereits Geschlechtsverkehr stattgefunden hat, muss vor Beginn der Einnahme des KOK eine Schwangerschaft ausgeschlossen oder die erste Menstruationsblutung abgewartet werden.

Vorgehen bei vergessener Tabletten-einnahme

Die folgenden Empfehlungen gelten bei vergessenen aktiven Tabletten:

Onarelle® enthält eine sehr niedrige Dosierung der beiden Hormone und demzufolge ist die Spanne der kontrazeptiven Wirksamkeit sehr eng, wenn eine Tablette vergessen wurde. Wurde die Einnahme einer Filmtablette um **weniger als 12 Stunden** vergessen, ist der Empfängnisschutz weiterhin zuverlässig. Die Einnahme der vergessenen Filmtablette soll in diesem Fall sofort nachgeholt werden. Alle darauf folgenden Filmtabletten sind dann wieder zur gewohnten Zeit einzunehmen.

Wurde die Einnahme einer Tablette **länger als 12 Stunden** über die übliche Einnahmezeit hinaus vergessen, ist möglicherweise kein vollständiger Empfängnisschutz mehr gegeben.

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

- Die Tabletteneinnahme darf nie länger als 7 Tage unterbrochen werden.
- 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

Sobald die Anwenderin es bemerkt, sollte sie die Einnahme der zuletzt vergessenen Filmtablette nachholen, auch wenn dies bedeutet, dass gleichzeitig zwei Filmtabletten einzunehmen sind. Die folgenden Filmtabletten werden dann wieder zur gewohnten Tageszeit eingenommen. In den nächsten 7 Tagen sollte zusätzlich eine

Barriermethode, z.B. ein Kondom, angewendet werden. Wenn die Anwenderin in den 7 Tagen vor der ausgelassenen Filmtablette Geschlechtsverkehr hatte, muss die Möglichkeit einer Schwangerschaft in Betracht gezogen werden. Je mehr Filmtabletten vergessen wurden und je näher die vergessenen Filmtabletten an der Einnahmepause liegen, desto größer ist das Risiko einer Schwangerschaft.

Woche 2

Sobald die Anwenderin es bemerkt, sollte sie die Einnahme der zuletzt vergessenen Filmtablette nachholen, auch wenn dies bedeutet, dass gleichzeitig zwei Filmtabletten einzunehmen sind. Die folgenden Filmtabletten werden dann wieder zur gewohnten Tageszeit eingenommen. Wenn die Anwenderin ihre Tabletten an den 7 Tagen vor Auslassen der ersten Filmtablette regelmäßig eingenommen hat, sind keine zusätzlichen Verhütungsmethoden erforderlich. War dies nicht der Fall oder wurden mehr als 1 Filmtablette vergessen, sollte die Anwendung zusätzlicher empfängnisverhütender Maßnahmen über 7 Tage empfohlen werden.

Woche 3

Das Risiko einer verminderten Zuverlässigkeit der Empfängnisverhütung ist aufgrund der bevorstehenden 7-tägigen Einnahmepause erhöht.

Jedoch lässt sich eine Herabsetzung der empfängnisverhütenden Wirkung durch eine Anpassung des Einnahmeschemas vermeiden. Bei strikter Einhaltung der folgenden Ratschläge und falls während der nächsten 7 Tage nach der ersten vergessenen Filmtablette die Einnahme korrekt erfolgt ist, müssen keine zusätzlichen empfängnisverhütenden Maßnahmen angewendet werden. Wenn dies nicht der Fall ist, sollte die Anwenderin die erste der beiden beschriebenen Optionen befolgen und außerdem in den nächsten 7 Tagen zusätzliche Maßnahmen zur Empfängnisverhütung anwenden.

1. Sobald die Anwenderin es bemerkt, sollte sie die Einnahme der zuletzt vergessenen Filmtablette nachholen, auch wenn dies bedeutet, dass gleichzeitig zwei Filmtabletten einzunehmen sind. Die folgenden Filmtabletten werden dann wieder zur gewohnten Tageszeit eingenommen. Mit der Einnahme aus der nächsten Packung wird unmittelbar nach Aufbrauchen der aktuellen Packung begonnen, d.h. zwischen den beiden Packungen liegt kein einnahmefreies Intervall. Es wird dabei wahrscheinlich nicht zur üblichen Abbruchblutung bis zum Aufbrauchen dieser zweiten Packung kommen. Es können aber Durchbruch- bzw. Schmierblutungen auftreten.

2. Es ist auch möglich, die Einnahme der Filmtabletten aus der angebrochenen Packung abubrechen. Die Anwenderin muss dann eine tablettenfreie Zeitspanne von 7 Tagen (einschließlich der Tage, an denen sie die Filmtabletten vergessen hat) einhalten und anschließend mit einer neuen Packung fortfahren.

Wenn die Anwenderin mehrere Filmtabletten vergessen hat und danach in der ersten normalen Einnahmepause keine Abbruchblutung eingetreten ist, muss die Möglichkeit einer Schwangerschaft in Betracht gezogen werden.

Vorsichtsmaßnahmen bei Magen-/Darmstörungen

Bei schweren gastrointestinalen Störungen werden die Wirkstoffe möglicherweise nicht vollständig aufgenommen, und es sollten zusätzliche empfangnisverhütende Maßnahmen angewendet werden.

Falls es innerhalb von 3–4 Stunden nach der Einnahme der Filmtablette zu Erbrechen oder schwerem Durchfall kommt, gelten dieselben Anwendungshinweise wie bei vergebener Tabletteneinnahme. Wenn das gewohnte Einnahmeschema beibehalten werden soll, muss/müssen die zusätzliche(n) Filmtablette(n) einer weiteren Packung entnommen werden.

Verschieben der Abbruchblutung

Um die Menstruation hinauszuschieben, sollte nach Aufbrauchen einer Packung direkt ohne einnahmefreies Intervall mit der Einnahme aus der nächsten Packung begonnen werden.

Die Periode kann so lange wie gewünscht verzögert werden, aber maximal bis zum Ende der zweiten Packung. Während dieser Zeit kann es zu Durchbruch- oder Schmierblutungen kommen. Nach der regulären 7-tägigen Einnahmepause kann die Einnahme von Onarelle® wie üblich fortgesetzt werden.

Um den Beginn der Menstruation auf einen anderen Wochentag zu verschieben, kann das nächste einnahmefreie Intervall um die gewünschte Zahl von Tagen verkürzt werden. Je kürzer das einnahmefreie Intervall, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit, dass die Abbruchblutung ausbleibt und während der Einnahme aus der folgenden Packung Durchbruch- bzw. Schmierblutungen auftreten (genau wie beim Hinauszögern der Menstruation).

4.3 Gegenanzeigen

Bei Vorliegen einer der nachstehend genannten Erkrankungen sollte auf die Einnahme von kombinierten oralen Kontrazeptiva (KOK) verzichtet werden. Sollte eine der aufgeführten Beschwerden zum ersten Mal auftreten, muss die Einnahme des KOK sofort beendet 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 venöse Thromboembolien, wie z.B. APC-Resistenz (einschließlich Faktor-V-Leiden), Antithrombin-III-Mangel, Protein-C-Mangel, Protein-S-Mangel.
 - Größere Operation mit einer längeren Immobilisation (siehe Abschnitt 4.4).
 - Höheres 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 prodromale Zustände (z.B. Angina pectoris).

- Zerebrovaskuläre Erkrankungen – bestehender Schlaganfall, Schlaganfall in der Vorgeschichte oder prodromale Zustände (z.B. transitorische ischämische Attacke [TIA]) in der Vorgeschichte.
- Bekannte erbliche oder erworbene Prädisposition für arterielle Thromboembolien, wie z.B. Hyperhomocysteinämie und Antiphospholipid-Antikörper (Anticardiolipin-Antikörper, Lupus-Antikoagulans).
- Migräne mit fokalen neurologischen Symptomen in der Vorgeschichte.
- Hohes Risiko für eine arterielle Thromboembolie aufgrund mehrerer Risikofaktoren (siehe Abschnitt 4.4) oder eines schwerwiegenden Risikofaktors wie:
 - Diabetes mellitus mit Gefäßschädigung
 - schwere Hypertonie
 - schwere Dyslipoproteinämie
- Pankreatitis oder Pankreatitis in der Vorgeschichte, wenn diese mit schwerer Hypertriglyceridämie einherging
- schwere bestehende oder frühere Lebererkrankung, solange sich die Leberfunktionswerte nicht wieder normalisiert haben
- bestehende oder vorangegangene Lebertumore (benigne oder maligne)
- bekannte oder vermutete sexualhormonabhängige maligne Tumore (z.B. der Genitalorgane oder der Brust)
- Nicht abgeklärte vaginale Blutungen
- 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 Onarelle® 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 Onarelle® beendet werden sollte.

Kreislaufkrankungen

Das Vorliegen eines schwerwiegenden Risikofaktors oder mehrerer Risikofaktoren für Erkrankungen der Venen oder Arterien kann ebenfalls eine Gegenanzeige darstellen. Die Möglichkeit einer Antikoagulationstherapie sollte ebenfalls in Erwägung gezogen werden. Anwenderinnen von KOK sollten ausdrücklich darauf hingewiesen werden, bei möglichen Anzeichen einer Thrombose ihren Arzt aufzusuchen. Bei vermuteter oder bestätigter Thrombose muss die Anwendung des KOK abgebrochen werden. Aufgrund der Teratogenität der Antikoagulationstherapie (Cumarine) sollte auf eine geeignete alternative Empfängnisverhütung gewechselt werden.

Das erhöhte Risiko für eine Thromboembolie im Wochenbett muss berücksichtigt werden (siehe Abschnitt 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit).

Risiko für venöse Thromboembolien (VTE)

Jedes kombinierte hormonelle Kontrazeptivum (KKH) birgt ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von venösen Thromboembolien (VTE) im Vergleich zur Nichtanwendung. **Arzneimittel, die Levonorgestrel, Norgestimat oder Norethisteron enthalten, sind mit dem geringsten Risiko für eine VTE verbunden. Bisher ist nicht bekannt, wie hoch das Risiko mit Onarelle® im Vergleich zu diesen Arzneimitteln mit dem geringsten Risiko ist. Die Entscheidung, ein Arzneimittel anzuwenden, das nicht zu denen mit dem geringsten 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 Onarelle®, wie ihre vorliegenden 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 KKH nach einer Unterbrechung von 4 oder mehr Wochen wieder aufgenommen wird.**

Ungefähr 2 von 10.000 Frauen, die kein KKH 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).

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

Ungefähr 6¹ von 10.000 Frauen, die ein Levonorgestrel-haltiges KOK anwenden, erleiden im Verlauf eines Jahres eine VTE.

Bisher ist nicht bekannt, wie das Risiko mit Chlormadinon-haltigen KOK im Vergleich zum Risiko mit Levonorgestrel-haltigen KKH aussieht.

Die Anzahl an VTE pro Jahr unter niedrig dosierten KOK ist geringer als die erwartete Anzahl während der Schwangerschaft oder in der Zeit nach der Geburt.

VTE verlaufen in 1–2 % der Fälle tödlich.

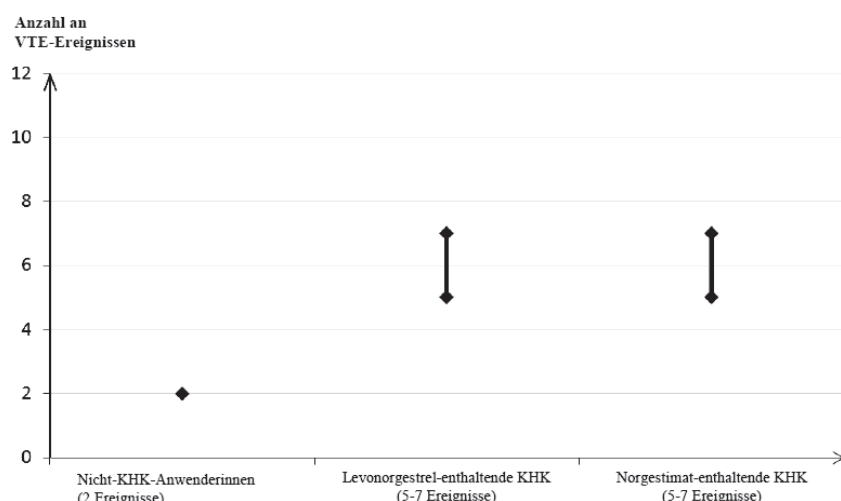
Anzahl der VTE-Ereignisse pro 10.000 Frauen in einem Jahr

Siehe Abbildung auf Seite 3

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

¹ Mittelwert der Spannweite 5–7 pro 10.000 Frauenjahre, auf der Grundlage eines relativen Risikos für Levonorgestrel-haltige KKH versus Nichtanwendung von ungefähr 2,3 bis 3,6

Anzahl der VTE-Ereignisse pro 10.000 Frauen in einem Jahr



Risikofaktoren für VTE

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

Onarelle® ist kontraindiziert, wenn bei einer Frau mehrere Risikofaktoren gleichzeitig bestehen, die sie insgesamt einem hohen Risiko für eine Venenthrombose aussetzen (siehe Abschnitt 4.3). Weist eine Frau mehr als einen 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 betrachtet 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 eines 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“ oder „Husten“) sind unspezifisch und können als häufiger vorkommende und weniger schwerwiegende Ereignisse fehlinterpretiert werden (z. B. Atemwegsinfektionen).

Andere Anzeichen für einen Gefäßverschluss können plötzlicher Schmerz, 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 KOK mit einem erhöhten Risiko für arterielle Thromboembolien (Myokardinfarkt) oder apoplektischen Insult (z. B. transitorische ischämische Attacke, Schlaganfall) in Verbindung gebracht. Arterielle thromboembolische Ereignisse können tödlich verlaufen.

Risikofaktoren für ATE

Das Risiko arterieller thromboembolischer Komplikationen oder apoplektischen Insult bei Anwenderinnen von KHK erhöht sich bei Frauen, die Risikofaktoren aufweisen (siehe Tabelle auf Seite 4). Onarelle® ist kontraindiziert bei Frauen, die einen schwerwiegenden oder mehrere Risikofaktoren für eine ATE haben, die sie einem hohen Risiko für eine Arterienthrombose aussetzen (siehe Abschnitt 4.3). Weist eine Frau mehr als einen Risikofaktor auf, ist es möglich, dass der Anstieg des Risikos das Risiko der Summe der einzelnen Faktoren übersteigt – in diesem Fall muss ihr Gesamtrisiko betrachtet werden. Bei Vorliegen eines ungünstigen Nutzen/Risiko-Verhältnisses darf ein KHK nicht verschrieben werden (siehe Abschnitt 4.3).

Tabelle: Risikofaktoren für 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 den Beinen oder am Becken, neurochirurgische Operationen oder schweres Trauma	In diesen Fällen ist es ratsam, die Anwendung des Pflaster/der Tablette/ des Rings (bei einer geplanten Operation mindestens 4 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.
Hinweis: Eine vorübergehende Immobilisierung, einschließlich einer Flugreise von > 4 Stunden, kann ebenfalls einen Risikofaktor für eine VTE darstellen, insbesondere bei Frauen mit weiteren Risikofaktoren.	Eine antithrombotische Behandlung muss erwogen werden, wenn Onarelle® 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 KOK getroffen wird.
Andere Erkrankungen, die mit VTE verknüpft sind.	Krebs, systemischer Lupus erythematodes, hämolytisches urämisches Syndrom, chronisch entzündliche Darmerkrankung (Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa) und Sichelzellerkrankung
Zunehmendes Alter	Insbesondere älter als 35 Jahre

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 KOK getroffen wird.
Migräne	Ein Anstieg der Häufigkeit oder des Schweregrads der Migräne während der Anwendung von KHK (die einem zerebrovaskulären Ereignis vorausgehen kann) kann ein Grund für ein sofortiges Absetzen sein.
Andere Erkrankungen, die mit unerwünschten Gefäßereignissen verknüpft sind.	Diabetes mellitus, Hyperhomocysteinämie, Erkrankung der Herzklappen und Vorhofflimmern, Dyslipoproteinämie und systemischer Lupus erythematodes.

Symptome einer ATE

Beim Auftreten von Symptomen ist den Frauen anzuraten, unverzüglich ärztliche Hilfe in Anspruch zu nehmen und das medizinische Fachpersonal darüber zu informieren, dass sie ein KHK anwenden.

Bei einem apoplektischen Insult können folgende Symptome auftreten:

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

Vorübergehende Symptome deuten auf eine transitorische ischämische Attacke (TIA) hin. Bei einem Myokardinfarkt (MI) können folgende Symptome auftreten:

- Schmerz, Unbehagen, Druck, Schweregefühl, Enge- und Völlegefühl in Brust, Arm oder unterhalb des Sternums;
- in den Rücken, Kiefer, Hals, Arm, Bauch ausstrahlende Beschwerden;
- Schwitzen, Übelkeit, Erbrechen oder Schwindelgefühl;
- extreme Schwäche, Angst oder Kurzatmigkeit;
- schneller oder unregelmäßiger Herzschlag.

- **Tumorerkrankungen**

In einigen epidemiologischen Studien wurde über ein erhöhtes Risiko für Zervixkarzinome bei langjährigen KOK-Anwenderinnen berichtet. Es besteht jedoch noch immer Uneinigkeit darüber, inwieweit dieser Befund auf beeinflussende Wirkungen des Sexualverhaltens und anderer Faktoren wie das humane Papillomavirus (HPV) zurückzuführen ist.

Eine Metaanalyse von 54 epidemiologischen Studien hat ein leicht erhöhtes relatives Brustkrebsrisiko (RR = 1,24) bei Frauen ergeben, die aktuell KOK anwenden. Dieses erhöhte Risiko geht innerhalb von 10 Jahren

nach Absetzen des KOK allmählich zurück. Da bei Frauen unter 40 Jahren Brustkrebs selten auftritt, ist die Anzahl der zusätzlich diagnostizierten Brustkrebsfälle bei Anwenderinnen, die zu diesem Zeitpunkt ein KOK einnehmen oder kürzlich eingenommen haben, gering im Verhältnis zum Gesamtrisiko, an Brustkrebs zu erkranken. Diese Studien liefern keine Hinweise auf eine Kausalität. Das beobachtete erhöhte Risikoprofil kann auf eine frühzeitigere Diagnosestellung von Brustkrebs bei KOK-Anwenderinnen, die biologischen Wirkungen eines KOK oder eine Kombination aus beidem zurückzuführen sein. Brustkrebs, der bei Frauen diagnostiziert wird, die schon einmal ein orales Kontrazeptivum verwendet haben, scheint klinisch weniger weit fortgeschritten zu sein als Krebs bei Frauen, die noch nie ein orales Kontrazeptivum verwendet haben.

In seltenen Fällen wurde unter Anwendung von kombinierten oralen Kontrazeptiva über das Auftreten von gutartigen und noch seltener bösartigen Lebertumoren berichtet. In Einzelfällen haben diese Tumoren zu lebensbedrohlichen intraabdominellen Blutungen geführt. Wenn starke Oberbauchbeschwerden, eine Lebervergrößerung oder Anzeichen einer intraabdominellen Blutung bei Frauen auftreten, die KOK einnehmen, sollte ein Lebertumor in die differentialdiagnostischen Überlegungen einbezogen werden.

Andere Erkrankungen

Frauen mit einer Hypertriglyceridämie oder einer diesbezüglich positiven Familienanamnese können unter der Einnahme eines KOK ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer Pankreatitis haben.

Obwohl unter der Anwendung von KOK bei vielen Frauen über einen geringfügigen Blutdruckanstieg berichtet wird, sind klinisch relevant erhöhte Blutdruckwerte selten. Ein sofortiges Absetzen des Präparats ist nur in diesen seltenen Fällen gerechtfertigt.

Wenn Frauen mit vorbestehender Hypertonie während der Anwendung eines KOK ständig erhöhte Blutdruckwerte oder einen signifikanten Anstieg des Blutdrucks haben und nicht ausreichend auf eine antihypertensive Behandlung ansprechen, muss das KOK abgesetzt werden.

Die erneute Anwendung von KOK kann erwogen werden, sobald sich die Blutdruckwerte unter antihypertensiver Behandlung normalisiert haben.

Über ein Auftreten bzw. eine Verschlechterung folgender Erkrankungen wurde sowohl in der Schwangerschaft als auch unter KOK-Anwendung berichtet, wobei ein Zusammenhang mit der KOK-Anwendung nicht eindeutig nachgewiesen werden konnte: Ikterus und/oder Pruritus im Zusammenhang mit Cholestase, Gallensteine, Porphyrie, systemischer Lupus erythematodes, hämolytisch-urämisches Syndrom, Sydenham-Chorea, Herpes gestationis, Otosklerose-bedingter Hörverlust, depressive Verstimmungen.

Bei Frauen mit hereditärem Angioödem können exogene Estrogene Symptome eines Angioödems auslösen oder verschlimmern.

Akute oder chronische Leberfunktionsstörungen können ein Absetzen von KOK erforderlich machen, bis sich die Leberfunktionsparameter wieder normalisiert haben. Auch ein Rezidiv eines in einer vorausgegangenen Schwangerschaft oder während einer früheren Anwendung steroidaler Geschlechtshormone aufgetretenen cholestatischen Ikterus und/oder eines Cholestase-bedingten Pruritus macht das Absetzen des KOK erforderlich.

Obwohl kombinierte orale Kontrazeptiva einen Einfluss auf die periphere Insulinresistenz und Glucosetoleranz haben können, liegen keinerlei Hinweise auf die Notwendigkeit einer Änderung der Therapieregime bei Diabetikerinnen vor, die niedrig dosierte KOK anwenden. Diabetikerinnen sollten jedoch, besonders in der Anfangszeit der Anwendung eines KOK, sorgfältig überwacht werden.

Bei Anwendung von kombinierten hormonellen Kontrazeptiva wurde eine Verschlechterung endogener Depressionen, von Epilepsie, Morbus Crohn und Colitis ulcerosa berichtet.

Insbesondere bei Frauen mit anamnestisch bekanntem Chloasma gravidarum kann es gelegentlich zu einem Chloasma kommen. Bei Chloasma-Neigung sind daher unter der Anwendung von KOK Sonnenlicht oder UV-Strahlung zu meiden.

Ärztliche Untersuchung/Beratung

Vor der Einleitung oder Wiederaufnahme der Behandlung mit Onarelle® muss eine vollständige Anamnese (inklusive Familienanamnese) erhoben und eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden. Der Blutdruck sollte gemessen und eine körperliche Untersuchung durchgeführt werden, die sich an den Gegenanzeigen (siehe Abschnitt 4.3) und Warnhinweisen (siehe Abschnitt 4.4) orientiert.

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

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

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

Verminderte Wirksamkeit

Die Wirksamkeit von Kombinationspräparaten zur oralen Kontrazeption kann beeinträchtigt sein, wenn Tabletten vergessen werden, sowie bei Erbrechen oder Durchfall oder wenn gleichzeitig bestimmte andere Arzneimittel eingenommen werden.

Beeinträchtigung der Zykluskontrolle

Bei allen KOK kann es, insbesondere in den ersten Monaten der Einnahme, zu unregelmäßigen Blutungen (Schmier- bzw. Durchbruchblutungen) kommen. Daher ist eine diagnostische Abklärung unregelmäßiger Blutungen erst nach einer Anpassungsphase von ca. 3 Zyklen sinnvoll. Bei mehr als 50 % der Anwenderinnen von Levonorgestrel/Ethinylestradiol 0,03 mg/0,125 mg wurden während der ersten sechs Anwendungsmonate Blutungen (Schmier- oder Durchbruchblutungen) beobachtet.

Persistieren die Blutungsunregelmäßigkeiten oder treten sie nach zuvor regelmäßigen Zyklen auf, müssen auch nichthormonell bedingte Ursachen in Betracht gezogen werden. Demnach sind entsprechende diagnostische Maßnahmen zum Ausschluss einer malignen Erkrankung oder einer Schwangerschaft angezeigt. Ggf. ist eine Kürettage erforderlich.

Bei manchen Frauen bleibt in der Einnahmepause die Abbruchblutung aus. Wenn das KOK wie in Abschnitt 4.2 beschrieben angewendet wurde, ist eine Schwangerschaft unwahrscheinlich. Wenn das KOK aber vor der ersten ausbleibenden Abbruchblutung nicht gemäß diesen Anweisungen angewendet wurde oder wenn zwei Abbruchblutungen ausbleiben, muss vor der weiteren Anwendung des KOK eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden.

Onarelle® enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galac-

tose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

• Hinweis: Die Fachinformationen der jeweils gleichzeitig verordneten Arzneimittel sollten auf mögliche Wechselwirkungen hin überprüft werden.

• Einfluss anderer Arzneimittel auf Onarelle®
Wechselwirkungen zwischen KOK und anderen Arzneimitteln können die empfängnisverhütende Wirksamkeit beeinträchtigen und/oder zu Durchbruchblutungen und zum Versagen des Kontrazeptivums führen. Die folgenden Wechselwirkungen wurden in der Literatur berichtet.

Leberstoffwechsel: Wechselwirkungen können mit Arzneimitteln auftreten, die mikrosomale Leberenzyme induzieren; dies kann eine erhöhte Clearance von Sexualhormonen zur Folge haben (z. B. Phenytoin, Barbiturate, Primidon, Carbamazepin, Rifampicin, Arzneimittel zur Behandlung einer HIV-Infektion (z. B. Ritonavir, Nevirapin) und möglicherweise auch Oxcarbazepin, Topiramat, Felbamate, Griseofulvin und Produkte, die das pflanzliche Heilmittel Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten). Eine maximale Enzyminduktion zeigt sich im Allgemeinen nach etwa 10 Tagen, kann aber nach Absetzen des Arzneimittels noch mindestens 4 Wochen anhalten.

Wechselwirkungen mit dem enterohepatischen Kreislauf:

Ein Verlust des Empfängnissschutzes wurde auch mit Antibiotika, wie Ampicillin und Tetracyclinen, beobachtet. Der Wirkmechanismus ist dabei noch nicht geklärt.

Vorgehensweise

Frauen, die über kurze Zeit mit einer der oben genannten Arzneimittelklassen oder mit Wirkstoffen, die die Leberenzyme induzieren (Rifampicin ausgenommen), behandelt werden, sollten vorübergehend, d. h. während der Zeit der gemeinsamen Arzneimittelanwendung und weitere 7 Tage nach deren Absetzen, zusätzlich zu dem KOK eine Barrieremethode anwenden.

Frauen, die Rifampicin einnehmen, sollten während der Behandlung und noch 28 Tage nach Absetzen von Rifampicin zusätzlich zu dem KOK ein mechanisches Verhütungsmittel anwenden.

Für Frauen unter Langzeitbehandlung mit Leberenzym-induzierenden Wirkstoffen wird eine andere zuverlässige, nicht-hormonale Verhütungsmethode empfohlen.

Frauen unter Antibiotikabehandlung (außer Rifampicin, siehe oben) sollten nach deren Beendigung für weitere 7 Tage eine Barrieremethode anwenden.

Wenn das gleichzeitig verabreichte Arzneimittel länger als die Tabletten in der aktuellen KOK-Bliesterpackung verabreicht wird, sollte sofort mit der nächsten Packung KOK begonnen werden.

• Auswirkungen von Onarelle® auf andere Arzneimittel

Orale Kontrazeptiva können den Metabolismus anderer Arzneimittel beeinträchtigen.

Bei gleichzeitiger Verabreichung von KOK wurden erhöhte Plasmakonzentrationen von Cyclosporin berichtet. Es hat sich gezeigt, dass KOK bei gleichzeitiger Verabreichung den Abbau von Lamotrigin induzieren, was zu subtherapeutischen Plasmakonzentrationen von Lamotrigin führt.

Troleandomycin kann bei gleichzeitiger Anwendung mit KOK das Risiko einer intrahepatischen Cholestase erhöhen.

• Laboruntersuchungen

Die Anwendung kontrazeptiver Steroide kann die Ergebnisse bestimmter Labortests, einschließlich der biochemischen Parameter von Leber-, Schilddrüsen-, Nebennieren- und Nierenfunktion, die Plasmakonzentrationen von (Träger-)Proteinen (z. B. Corticoid-bindendem Globulin und den Lipid-/Lipoprotein-Fractionen), die Parameter des Kohlenhydratstoffwechsels sowie die Parameter der Blutgerinnung und der Fibrinolyse beeinflussen. Die Werte bleiben jedoch im Regelfall im Normbereich.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**Schwangerschaft**

Onarelle® ist während der Schwangerschaft nicht angezeigt.

Tritt während der Anwendung von Onarelle® eine Schwangerschaft ein, ist das Arzneimittel sofort abzusetzen.

In umfangreichen epidemiologischen Studien zeigten sich jedoch weder ein erhöhtes Risiko für Missbildungen bei Kindern von Frauen, die vor der Schwangerschaft KOK verwendet haben, noch eine teratogene Wirkung, wenn KOK unbeabsichtigt während der Schwangerschaft eingenommen wurden.

Das erhöhte Risiko für VTE in der Zeit nach der Geburt sollte vor der erneuten Anwendung von Onarelle® nach einer Anwendungspause bedacht werden (siehe Abschnitt 4.2 und 4.4).

Stillzeit

Die Verwendung von KOK während der Stillzeit kann die Menge der Milchproduktion reduzieren und deren Zusammensetzung beeinflussen. Die Anwendung von kombinierten oralen Kontrazeptiva wird daher im Allgemeinen nicht empfohlen, solange die stillende Mutter ihr Kind noch nicht vollständig abgestillt hat. Kleine Mengen der kontrazeptiven Steroide und/oder deren Metaboliten können in die Muttermilch ausgeschieden werden. Diese Mengen können Auswirkungen auf das gestillte Kind haben.

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Die häufigsten Nebenwirkungen bei der Verwendung von Levonorgestrel/Ethinylestradiol sind Kopfschmerzen und Schmierblutungen oder Durchbruchblutungen.

Die folgenden Nebenwirkungen wurden bei Anwendung von Ethinylestradiol/Levonorgestrel berichtet:

Organsystem	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000, < 1/1000)
Augenerkrankungen			Kontaktlinsenunverträglichkeit
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit, Bauchschmerzen	Erbrechen, Durchfall	
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeit
Untersuchungen	Gewichtszunahme		Gewichtsabnahme
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Flüssigkeitseinlagerung	
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Migräne	
Psychiatrische Erkrankungen	depressive Stimmung, Stimmungsveränderungen	verminderte Libido	erhöhte Libido
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Brustspannen, Brustschmerzen	Vergrößerung der Brust	Brustdrüsensekretion, vaginaler Ausfluss
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Exanthem, Urtikaria	Erythema nodosum, Erythema multiforme
Gefäßerkrankungen			VTE ATE

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.

Zusätzlich wurden bei Einnahme von KOK die folgenden schwerwiegenden Nebenwirkungen beobachtet (siehe Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“):

- Zervixkarzinom
- Hypertonie
- Hypertriglyceridämie
- Einfluss auf die periphere Insulinresistenz und die Glucosetoleranz
- Lebertumoren
- Lebererkrankungen
- Chloasma
- Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, Epilepsie, Migräne, Endometriose, Uterusmyom, Porphyrie, systemischer Lupus erythematosus, Herpes gestationis, Sydenham-Chorea, hämolytisch-urämisches Syndrom, cholestatische Gelbsucht, Otosklerose

Die Häufigkeit der Diagnose von Brustkrebs ist bei Anwenderinnen von OK gering erhöht. Da bei Frauen unter 40 Jahren Brustkrebs selten auftritt, ist die Anzahl zusätzlicher Brustkrebsdiagnosen gering im Verhältnis zum Gesamtrisiko, an Brustkrebs zu erkranken. Für weitere Informationen, siehe Abschnitt 4.3 „Gegenanzeigen“ und 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“.

Bei Frauen mit hereditärem Angioödem können exogene Estrogene Symptome eines Angioödems auslösen oder verschlimmern.

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 Berichte über schwerwiegende Nebenwirkungen bei Überdosierung vor. Symptome, die durch Überdosierung verursacht werden können, sind Übelkeit, Erbrechen und leichte vaginale Blutungen bei jungen Frauen. Es gibt keine spezifischen Gegenmittel und die Behandlung erfolgt symptomatisch.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Gestagene und Estrogene, fixe Kombinationen
ATC-Code: G03AA07

Die kontrazeptive Wirkung von KOK beruht auf dem Zusammenspiel verschiedener Faktoren. Die wichtigsten dieser Faktoren sind die Hemmung der Ovulation und Veränderungen des Zervixschleims.

Bei 2498 Frauen im Alter von 18 bis 40 Jahren wurden klinische Studien durchgeführt. Der aus diesen Studien berechnete Gesamt-Pearl-Index betrug 0,69 (95 % Konfidenzintervall 0,30–1,36) auf Basis von 15.026 Behandlungszyklen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

- Levonorgestrel

Resorption

Oral verabreichtes Levonorgestrel wird rasch und vollständig resorbiert. Maximale Serumkonzentrationen von etwa 2,3 ng/ml werden ca. 1,3 Stunden nach der Einnahme einer Levonorgestrel- und Ethinylestradiol-Tablette erreicht. Die Bioverfügbarkeit beträgt nahezu 100 %.

Verteilung

Levonorgestrel wird sowohl an Albumin als auch an Sexualhormon-bindendes Globulin (SHBG) gebunden. Nur 1,1 % der im Serum vorhandenen Gesamtkonzentration liegen

als freies Steroid vor, etwa 65 % sind spezifisch an SHBG gebunden und etwa 35 % sind nicht spezifisch an Albumin gebunden. Die Ethinylestradiol-induzierte Zunahme der SHBG-Konzentration beeinflusst die relative Verteilung von Levonorgestrel in den verschiedenen Proteinfractionen. Die Induktion des Bindungsproteins bewirkt einen Anstieg der SHBG-gebundenen Fraktion und eine Abnahme der Albumin-gebundenen Fraktion. Nach einer Einzeldosis beträgt das scheinbare Verteilungsvolumen von Levonorgestrel 129 l.

Biotransformation

Levonorgestrel wird über die typischen Steroidstoffwechselwege vollständig metabolisiert. Die metabolische Clearance-Rate aus dem Plasma beträgt ca. 1,0 ml/min/kg.

Elimination

Die Levonorgestrel-Konzentration im Serum fällt in zwei Phasen ab. Die Endphase besitzt eine Halbwertszeit von ca. 25 Stunden. Levonorgestrel wird nicht in unveränderter Form ausgeschieden. Seine Metaboliten werden mit dem Harn und der Galle (Stuhl) im Verhältnis von etwa 1:1 ausgeschieden. Die Metaboliten werden mit einer Halbwertszeit von ca. 24 h eliminiert.

Steady-State

Während der kontinuierlichen Verwendung der Kombination von Levonorgestrel/Ethinylestradiol 0,125 mg/0,03 mg, nehmen die Serumkonzentrationen von Levonorgestrel um das Dreifache zu und erreichen in der zweiten Hälfte des Behandlungszyklus Steady-State. Die Pharmakokinetik von Levonorgestrel wird durch die SHBG-Konzentration im Serum beeinflusst, die bei Verwendung von Estradiol um das 1,5–1,6-Fache zunimmt. Daher sind die Clearance aus dem Serum und das Verteilungsvolumen im Steady-State geringfügig (0,7 ml/min/kg bzw. ca. 100 l) reduziert.

- Ethinylestradiol

Resorption

Oral verabreichtes Ethinylestradiol wird rasch und vollständig resorbiert. Maximale Serumkonzentrationen von etwa 50 pg/ml werden etwa 1–2 Stunden nach der Einnahme einer Levonorgestrel- und Ethinylestradiol-Tablette erreicht. Während der Resorption

und des First-Pass-Leberstoffwechsels wird Ethinylestradiol weitgehend metabolisiert, was zu einer oralen Bioverfügbarkeit von etwa 45 % (interindividuelle Variation von ca. 20–65 %) führt.

Verteilung

Ethinylestradiol wird ausgeprägt (ca. 98 %), aber nicht spezifisch an Serumalbumin gebunden und induziert einen Anstieg der Serumkonzentration von SHBG. Das scheinbare Verteilungsvolumen von Ethinylestradiol beträgt 2,8–8,6 l/kg.

Biotransformation

Ethinylestradiol unterliegt einer präsystemischen Konjugation in der Schleimhaut des Dünndarms und der Leber. Ethinylestradiol wird primär durch aromatische Hydroxylierung metabolisiert und bildet verschiedene hydroxylierte und methylierte Metaboliten, die als freie Metaboliten oder als Glucuronid oder Sulfat-Konjugate im Serum vorliegen. Die metabolische Clearance-Rate aus dem Plasma beträgt ca. 2,3–7 ml/min/kg.

Elimination

Die Ethinylestradiol-Konzentration im Serum nimmt in zwei Phasen ab, mit Halbwertszeiten von ca. 1 Stunde bzw. 10–20 Stunden. Ethinylestradiol wird nicht in unveränderter Form ausgeschieden. Seine Metaboliten werden mit dem Harn und der Galle im Verhältnis 4:6 ausgeschieden, und die Halbwertszeit beträgt ca. 1 Tag.

Steady-State

Ethinylestradiol-Konzentration im Serum steigen bei kontinuierlicher Anwendung der Kombination Levonorgestrel/Ethinylestradiol 0,03 mg/0,125 mg auf etwa das Doppelte an. Durch die variable Halbwertszeit der Serum-Clearance in der terminalen Phase wird Steady-State bei täglicher Anwendung ca. innerhalb einer Woche erreicht.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Studien (allgemeine Toxizität, Genotoxizität, kanzerogenes Potential und Reproduktionstoxizität) ergaben keine anderen Effekte als jene, die auf der Grundlage der bekannten Hormonprofile von Ethinylestradiol und Levonorgestrel zu erwarten waren.

Es sollte jedoch berücksichtigt werden, dass Sexualsteroid das Wachstum bestimmter hormonabhängiger Gewebe und Tumoren fördern können.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Lactose
Mikrokristalline Cellulose
Povidon K30
Croscarmellose-Natrium
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]

Filmüberzug:

Hypromellose
Titandioxid (E 171)
Macrogol 400
Eisen(III)-hydroxid-oxid × H₂O (E 172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Die Blisterpackung aus klarem transparenten PVC/Al enthält 21 Tabletten und ist in einem Aluminium-Verbund-Beutel verpackt.

Onarelle® 0,03 mg/0,125 mg Filmtabletten sind in Packungen mit 21 (1 × 21), 63 (3 × 21) und 126 (6 × 21) Filmtabletten erhältlich.

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

Hormosan Pharma GmbH
Wilhelmshöher Str. 106
60389 Frankfurt/Main
Tel. 0 69/47 87 30
Fax 0 69/47 87 316
E-Mail: info@hormosan.de
www.hormosan.de

8. ZULASSUNGSNUMMER

89698.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
13.11.2014

10. STAND DER INFORMATION

November 2014

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt