



1. Bezeichnung des Arzneimittels

Estelle

20 Mikrogramm/100 Mikrogramm Filmtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Filmtablette enthält 20 Mikrogramm Ethinylestradiol und 100 Mikrogramm Levonorgestrel.

1 Filmtablette enthält 36,56 mg Lactose-Monohydrat.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Filmtablette

Weiß bis beige-farbene, runde, konvexe Filmtabletten.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Zur oralen Kontrazeption.

4.2 Dosierung,

Art und Dauer der Anwendung

Art der Anwendung: zum Einnehmen.

Einnahme von Estelle

Die Einnahme der Tabletten sollte jeden Tag etwa zur gleichen Zeit, falls erforderlich mit etwas Flüssigkeit, entsprechend der Reihenfolge auf dem Blister erfolgen. Es wird täglich 1 Tablette an 21 aufeinanderfolgenden Tagen eingenommen. Mit der Einnahme der Tabletten aus der nächsten Packung wird nach einer 7-tägigen Einnahmepause begonnen, in der es üblicherweise zu einer Entzugsblutung 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 Estelle

- Keine vorangegangene Einnahme von hormonalen Kontrazeptiva (im letzten Monat)

Mit der Einnahme wird am 1. Tag des Zyklus (1. Tag der Monatsblutung) begonnen.

- Wechsel von einem anderen Kombinationspräparat zur hormonalen Kontrazeption (kombiniertes orales Kontrazeptivum [KOK], Vaginalring, transdermales Pflaster)

Die Einnahme von **Estelle** sollte vorzugsweise am Tag nach der Einnahme der letzten wirkstoffhaltigen Tablette des zuvor eingenommenen KOK begonnen werden, spätestens jedoch am Tag nach dem üblichen tablettenfreien Intervall bzw. der Einnahme der wirkstofffreien Tabletten des zuvor eingenommenen KOK. Wurde zuvor ein Vaginalring oder ein transdermales Pflaster verwendet, so soll mit der Einnahme von **Estelle** am Tag begonnen werden, wenn der Vaginalring oder das Pflaster entfernt werden, spätestens jedoch zum Zeitpunkt, an dem das Einsetzen des nächsten Vaginalrings oder die nächste Pflasterapplikation fällig wäre.

- Wechsel von einem Gestagenmonopräparat (Minipille, Injektionspräparat, Implantat) oder einem Gestagen-freisetzen- den Intrauterinsystem (IUS).

Bei vorheriger Einnahme der Minipille kann an jedem beliebigen Tag gewechselt werden (bei einem Implantat oder einem IUS am Tag der Entfernung, bei einem Injektionspräparat zum Zeitpunkt, an dem die nächste Injektion fällig wäre). In jedem Fall ist während der ersten 7 Tage der Einnahme von **Estelle** zusätzlich die Anwendung einer nicht-hormonalen Verhütungsmethode (Barrieremethode) erforderlich.

- Nach einem Abort im ersten Trimenon
Es kann sofort mit der Einnahme von **Estelle** begonnen werden. In diesem Fall sind keine zusätzlichen empfängnisverhütenden Maßnahmen erforderlich

- Nach einer Geburt oder einem Abort im zweiten Trimenon

Mit der Einnahme sollte 21 bis 28 Tage nach der Entbindung oder nach einem Abort im zweiten Trimenon begonnen werden. Bei Beginn der Einnahme zu einem späteren Zeitpunkt soll während der ersten 7 Einnahmetage zusätzlich eine nicht-hormonale Verhütungsmethode angewendet werden. Wenn bereits Geschlechtsverkehr stattgefunden hat, muss vor Beginn der Einnahme eine Schwangerschaft ausgeschlossen oder die erste Monatsblutung abgewartet werden.

Zur Anwendung in der Stillzeit siehe Abschnitt 4.6.

Vorgehen bei vergessener Einnahme

Wird die Einnahme **innerhalb von 12 Stunden** nach dem üblichen Einnahmezeitpunkt nachgeholt, ist der Konzeptionsschutz nicht eingeschränkt. Die Einnahme sollte sobald als möglich nachgeholt und alle darauf folgenden Tabletten sollen wieder zur gewohnten Zeit eingenommen werden.

Wenn der Einnahmezeitpunkt **um mehr als 12 Stunden** überschritten wird, kann der Konzeptionsschutz eingeschränkt sein. Für das Vorgehen bei vergessener Einnahme gelten die folgenden zwei Grundregeln:

- Die Einnahme der Tabletten darf nicht 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

Die Einnahme der letzten vergessenen Tablette soll so schnell wie möglich nachgeholt werden, auch wenn dadurch 2 Tabletten gleichzeitig eingenommen werden müssen. Die weitere Tabletteneinnahme erfolgt dann zur gewohnten Zeit. Zusätzlich soll während der nächsten 7 Tage eine nicht hormonale Verhütungsmethode, zum Beispiel ein Kondom, angewendet werden. Wenn in den vorangegangenen 7 Tagen Geschlechtsverkehr stattgefunden hat, ist eine Schwangerschaft nicht auszuschließen. Die Wahrscheinlichkeit einer Schwangerschaft ist umso höher, je mehr Tabletten vergessen wur-

den und je näher die vergessenen Tabletten an dem einnahmefreien Intervall liegen.

- Woche 2

Die Einnahme der letzten vergessenen Tablette soll so schnell wie möglich nachgeholt werden, auch wenn dadurch 2 Tabletten gleichzeitig eingenommen werden müssen. Die weitere Tabletteneinnahme erfolgt dann zur gewohnten Zeit. Wenn die Tabletten an den vorangegangenen 7 Tagen korrekt eingenommen wurden, sind keine zusätzlichen empfängnisverhütenden Maßnahmen erforderlich. Wurde mehr als eine Tablette vergessen, sollen an den nächsten 7 Tagen zusätzliche empfängnisverhütende Maßnahmen ergriffen werden.

- Woche 3

Aufgrund des bevorstehenden einnahmefreien Intervalls von 7 Tagen besteht die Gefahr einer eingeschränkten Zuverlässigkeit. Durch eine Anpassung des Einnahmeschemas lässt sich ein eingeschränkter Kontrazeptionsschutz jedoch verhindern. Bei Einhaltung einer der beiden folgenden Einnahmeverordnungen sind deshalb keine zusätzlichen empfängnisverhütenden Maßnahmen erforderlich, vorausgesetzt, dass die Tabletteneinnahme in den vorangegangenen 7 Tagen korrekt erfolgte. Ist dies nicht der Fall, sollte der erste der beiden Einnahmeverordnungen befolgt und sollten an den nächsten 7 Tagen zusätzliche empfängnisverhütende Maßnahmen ergriffen werden.

- Die Einnahme der letzten vergessenen Tablette soll so schnell wie möglich nachgeholt werden, auch wenn dadurch 2 Tabletten gleichzeitig eingenommen werden müssen. Die weitere Tabletteneinnahme erfolgt dann zur gewohnten Zeit. Die nächste Blisterpackung muss direkt nach Aufbrauchen der aktuellen Blisterpackung begonnen werden, d. h. ohne Einnahmepause. Es wird wahrscheinlich nicht zur üblichen Entzugsblutung bis zum Aufbrauchen dieser zweiten Packung kommen. An den Einnahmetagen kann es aber zu Durchbruch- bzw. Schmierblutungen kommen.
- Alternativ kann die Einnahme weiterer Tabletten aus der aktuellen Blisterpackung abgebrochen werden. Nach einer Pause von bis zu 7 Tagen, einschließlich jener Tage, an denen die Einnahme vergessen wurde, wird die Einnahme mit den Tabletten aus der nächsten Packung fortgesetzt.

Kommt es im ersten regulären einnahmefreien Intervall nicht zu einer Entzugsblutung nachdem die Einnahme von Tabletten vergessen wurde, ist an eine mögliche Schwangerschaft zu denken.

Verhalten im Fall von Magen-Darm-Beschwerden

Bei schweren Magen-Darm-Beschwerden (z. B. Erbrechen oder Durchfall) werden die Wirkstoffe möglicherweise nicht vollständig aufgenommen. Es sollten zusätzliche empfängnisverhütende Maßnahmen angewendet werden. Kommt es innerhalb von 3–4 Stunden nach Einnahme der Tablette zu Erbrechen, muss sobald wie möglich eine neue Tablette (Ersatztablette) eingenommen

werden. Falls möglich, sollte die Einnahme innerhalb von 12 Stunden nach der gewohnten Einnahmezeit erfolgen. Wenn der Einnahmezeitpunkt um mehr als 12 Stunden überschritten wird, gilt der in Abschnitt 4.2 unter „Vorgehen bei vergessener Einnahme“ beschriebene Anwendungshinweis. Wenn das gewohnte Einnahmeschema beibehalten werden soll, muss die zusätzlich einzunehmende Tablette bzw. müssen die zusätzlich einzunehmenden Tabletten einer anderen Blisterpackung entnommen werden.

Verschieben der Entzugsblutung

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

Um das Einsetzen der Monatsblutung auf einen anderen Wochentag als unter dem aktuellen Einnahmeschema zu verschieben, kann die Anwenderin das bevorstehende einnahmefreie Intervall um beliebig viele Tage verkürzen. Je kürzer das einnahmefreie Intervall, je höher ist die Wahrscheinlichkeit, dass es (wie beim Verschieben der Monatsblutung) während der Einnahme der nächsten Packung nicht zu einer Entzugsblutung, aber zu Durchbruch- und Schmierblutungen kommt.

4.3 Gegenanzeigen

Kombinierte orale Kontrazeptiva (KOK) sind in den im Folgenden aufgelisteten Fällen kontraindiziert. Tritt eine der folgenden Beschwerden zum ersten Mal während der Anwendung des KOK auf, muss die Einnahme sofort beendet werden.

- bestehende oder vorausgegangene venöse Thrombose (tiefe Venenthrombose, Lungenembolie)
- bestehende oder vorausgegangene arterielle Thrombose (z. B. Myokardinfarkt) und deren Prodromalstadien (z. B. Angina pectoris oder transitorische ischämische Attacke).
- bestehender oder vorausgegangener Schlaganfall
- Vorliegen eines schweren oder mehrerer Risikofaktoren für eine arterielle Thrombose
- Diabetes mellitus mit Gefäßveränderungen
- schwere Hypertonie
- schwere Dyslipoproteinämie
- hereditäre oder erworbene Prädisposition für venöse oder arterielle Thrombosen wie APC-Resistenz, Antithrombin-III-Mangel, Protein-C-Mangel, Protein-S-Mangel, Hyperhomocysteinämie und Antiphospholipid-Antikörper (Antikardiolipin-Antikörper, Lupus-Antikoagulans)
- bestehende oder vorausgegangene Pankreatitis, wenn diese mit schwerer Hypertriglyceridämie einhergeht

- bestehende oder vorausgegangene schwere Lebererkrankung, solange sich die Leberfunktion nicht normalisiert hat
- bestehende oder vorausgegangene Lebertumoren (gut- oder bösartig)
- bekannte oder vermutete sexualhormonabhängige maligne Tumoren (z. B. der Genitalien oder der Brust)
- nicht abgeklärte vaginale Blutungen
- Migräne mit fokalen neurologischen Symptomen in der Vorgeschichte
- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung Warnhinweise

Bei Vorliegen eines der unten aufgeführten Fälle oder Risikofaktoren, muss der Nutzen der KOK-Anwendung bei jeder einzelnen Anwenderin gegen die möglichen Risiken abgewogen und mit der Anwenderin vor deren Entscheidung für eine Einnahme erörtert werden. Im Fall einer Verschlechterung oder eines ersten Auftretens einer dieser Beschwerden oder eines dieser Risikofaktoren sollte sich die Anwenderin an ihren Arzt wenden. Der Arzt sollte dann darüber entscheiden, ob die KOK-Anwendung beendet werden sollte.

Kreislaufstörungen

Die Anwendung eines KOK birgt ein erhöhtes Risiko für venöse Thromboembolien (VTE) im Vergleich zur Nichtanwendung. Das zusätzliche Risiko ist während des ersten Jahres der erstmaligen Anwendung eines KOK am höchsten.

In epidemiologischen Studien lag die VTE-Inzidenz bei Frauen ohne bekannte Risikofaktoren für VTE, die niedrige Estrogendosen anwenden (KOK mit <50 µg Ethinylestradiol), bei etwa 20 Fällen pro 100.000 Frauenjahre (für KOK, die Levonorgestrel enthalten) bis 40 Fällen pro 100.000 Frauenjahre (für KOK die Desogestrel oder Gestodone enthalten) verglichen mit 5 bis 10 Fällen pro 100.000 Frauenjahre bei Nichtanwenderinnen und 60 Fällen pro 100.000 Schwangerschaften. In 1 – 2% der Fälle verläuft die VTE tödlich.

Epidemiologische Studien zeigen auch einen Zusammenhang zwischen der Anwendung von KOK und einem erhöhten Risiko für arterielle Thromboembolien (Myokardinfarkt, transitorische ischämische Attacke).

Extrem selten wurde bei Anwenderinnen der Pille über das Auftreten von Thrombosen in anderen Blutgefäßen berichtet, z. B. in Leber-, Mesenterial-, Nieren-, Gehirn- oder Retinavenen oder -arterien. Es herrscht kein Konsens darüber, ob das Auftreten dieser Ereignisse mit der Anwendung hormonaler Kontrazeptiva verbunden ist.

Symptome venöser oder arterieller thrombotischer/ thromboembolischer Ereignisse oder eines Schlaganfalls können sein:

- ungewöhnliche Schmerzen und/oder Schwellungen an einem Bein,
- plötzlich einsetzende starke Schmerzen in der Brust, möglicherweise in den linken Arm ausstrahlend,
- plötzlich auftretende Atemnot,
- plötzlich auftretender Husten,

- ungewöhnliche, starke oder anhaltende Kopfschmerzen,
- plötzlicher partieller oder kompletter Visusverlust,
- Diplopie,
- undeutliche Sprache oder Aphasie,
- Vertigo,
- Kollaps mit oder ohne fokalem Krampfanfall,
- plötzliche Schwäche oder ausgeprägtes Taubheitsgefühl einer Körperseite oder eines Körperteils,
- Störungen der Motorik,
- ‚akutes‘ Abdomen.

Bei KOK-Anwenderinnen steigt das Risiko für venöse thromboembolische Komplikationen:

- mit zunehmendem Alter,
- bei venösen thromboembolischen Komplikationen in der Familiengeschichte (venöse Thromboembolien bei Geschwistern oder Eltern in verhältnismäßig jungen Jahren). Bei Verdacht auf eine familiäre Vorbelastung sollte die Anwenderin an einen Spezialisten überwiesen werden, um über die Anwendung eines KOK zu entscheiden.
- bei längerer Immobilisation, größeren chirurgischen Eingriffen, Beinoperationen oder bedeutenden Traumata. In diesen Fällen ist es ratsam, die Pille abzusetzen (bei einer geplanten Operation mindestens 4 Wochen vorher) und die Einnahme frühestens 2 Wochen nach vollständiger Remobilisierung wieder aufzunehmen. Wurde die Pille nicht vorher abgesetzt, ist eine antithrombotische Behandlung in Erwägung zu ziehen.
- bei Adipositas (BMI > 30 kg/m²).
- Über die Bedeutung von Varizen und oberflächlicher Phlebitis bei erstmaligem Auftreten oder progredientem Verlauf einer venösen Thrombose besteht kein Konsens.

Bei KOK-Anwenderinnen steigt das Risiko für arterielle thromboembolische Komplikationen und das Schlaganfallrisiko:

- mit zunehmendem Alter,
- bei Raucherinnen (Frauen über 35 Jahre, die ein KOK anwenden möchten, sollte dringend angeraten werden, nicht zu rauchen),
- bei Fettstoffwechselstörungen,
- bei Hypertonie,
- bei Migräne,
- bei Adipositas (BMI > 30 kg/m²),
- bei arteriellen thromboembolischen Komplikationen in der Familiengeschichte (arterielle Thromboembolien bei Geschwistern oder Eltern in verhältnismäßig jungen Jahren). Bei Verdacht auf eine familiäre Vorbelastung sollte die Anwenderin an einen Spezialisten überwiesen werden, um über die Anwendung eines KOK zu entscheiden.
- bei Herzklappenerkrankung,
- bei Vorhofflimmern.

Das Vorliegen eines schwerwiegenden oder mehrerer Risikofaktoren für venöse bzw. arterielle Erkrankungen kann ebenfalls eine Kontraindikation darstellen. Es sollte auch an eine antikoagulatorische Behandlung gedacht werden. KOK-Anwenderinnen sollten besonders darauf hingewiesen werden, bei Auftreten von Thrombosesymptomen ihren



Arzt aufzusuchen. Bei Thromboseverdacht oder bei diagnostizierter Thrombose ist die Anwendung des KOK zu beenden. Aufgrund der Teratogenität der antikoagulatorischen Behandlung (Cumarine) sollte mit einer geeigneten alternativen Empfängnisverhütung begonnen werden.

Das erhöhte Risiko für Thromboembolien im Wochenbett muss berücksichtigt werden (siehe Abschnitt 4.6 für Informationen zu „Schwangerschaft und Stillzeit“).

Weitere Erkrankungen, bei denen die Blutgefäße beteiligt sein können, sind unter anderem Diabetes mellitus, systemischer Lupus erythematoses, hämolytisch-urämisches Syndrom und chronisch-entzündliche Darmerkrankungen (Morbus Crohn und Colitis ulcerosa) sowie Sichelzellerkrankung.

Kommt es unter der KOK-Anwendung häufiger zu Migräne (bei der es sich um ein Prodromalstadium eines zerebrovaskulären Ereignisses handeln kann) und nimmt die Schwere der Migräne zu, kann dies ein Grund für eine sofortige Beendigung der Anwendung sein.

Tumorerkrankungen

Einige epidemiologische Studien weisen auf ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Zervixkarzinoms unter Langzeitanwendung (>5 Jahre) von KOK hin. Es ist jedoch bislang nicht geklärt, in welchem Ausmaß dies den Auswirkungen unterschiedlichen Sexualverhaltens und anderen Faktoren wie Infektionen mit dem humanen Papillomavirus (HPV) zuzuschreiben ist.

Eine Metaanalyse von 54 epidemiologischen Studien zeigte ein geringfügig erhöhtes relatives Risiko (RR = 1,24) für die Diagnose Brustkrebs bei Frauen, die gerade KOK einnehmen. Die Risikoerhöhung verschwindet allmählich im Verlauf von 10 Jahren nach Absetzen des KOK. Da Brustkrebs bei Frauen unter 40 Jahren selten auftritt, ist die erhöhte Zahl der Brustkrebsdiagnosen bei Frauen, die gerade ein KOK einnehmen oder vor kurzem eingenommen haben, in Relation zum Gesamtbrustkrebsrisiko klein. Diese Studien liefern keine Hinweise auf einen ursächlichen Zusammenhang. Das beobachtete Muster eines erhöhten Risikos kann auf eine frühere Diagnose des Brustkrebs bei Patientinnen, die KOK einnehmen, zurückzuführen sein, auf den biologischen Effekt von KOK oder eine Kombination aus beidem. Der bei Frauen, die in der Vergangenheit ein KOK eingenommen haben, diagnostizierte Brustkrebs ist tendenziell klinisch weniger fortgeschritten als der diagnostizierte Brustkrebs bei Frauen, die noch nie ein KOK eingenommen haben.

Selten wurde bei KOK-Anwenderinnen über gutartige Lebertumoren und noch seltener über bösartige Lebertumoren berichtet. In Einzelfällen führten diese Tumoren zu lebensbedrohlichen intraabdominellen Blutungen. Differentialdiagnostisch sollte an einen Lebertumor gedacht werden, wenn bei KOK-Anwenderinnen starke Schmerzen im Oberbauch, Lebervergrößerung oder Zeichen intraabdomineller Blutungen auftreten.

Die Anwendung höher dosierter KOK (50 µg Ethinylestradiol) senkt das Risiko für Endometrium- und Ovarialkarzinome. Ob dies

auch auf niedriger dosierte KOK zutrifft, ist nicht abschließend geklärt.

Andere Beschwerden

Bei Frauen mit Hypertriglyceridämie in der eigenen Krankengeschichte oder in der Familiengeschichte besteht unter der Anwendung von KOK ein erhöhtes Risiko für eine Pankreatitis.

Obwohl bei vielen Frauen unter Anwendung von KOK leichte Blutdruckanstiege beobachtet wurden, sind klinisch bedeutende Anstiege selten. Ein sofortiges Absetzen eines KOK ist nur in diesen seltenen Fällen gerechtfertigt. Sprechen während der Anwendung eines KOK bei vorbestehendem Bluthochdruck konstant erhöhte Blutdruckwerte oder ein signifikant erhöhter Blutdruck nicht ausreichend auf eine antihypertensive Behandlung an, muss das KOK abgesetzt werden. Die neuerliche Einnahme von KOK kann erwogen werden, sobald sich die Blutdruckwerte unter antihypertensiver Behandlung normalisiert haben.

Die folgenden Beschwerden traten während einer Schwangerschaft und unter Anwendung eines KOK auf oder verschlechterten sich; ein Zusammenhang mit der Anwendung des KOK ist jedoch nicht eindeutig geklärt: cholestatischer Ikterus und/oder cholestatischer Pruritus; Gallensteine; Porphyrie; systemischer Lupus erythematoses; hämolytisch-urämisches Syndrom; Sydenham-Chorea; Herpes gestationis; otosklerotisch bedingter Hörverlust.

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

Aufgrund von akuten oder chronischen Leberfunktionsstörungen kann es notwendig sein, die Anwendung eines KOK zu unterbrechen, bis sich die Leberfunktionswerte normalisiert haben. Das erneute Auftreten eines cholestatischen Ikterus und/oder cholestatischen Pruritus, die zuvor während einer Schwangerschaft oder während der Anwendung von Sexualhormonen aufgetreten sind, erfordert das Absetzen eines KOK.

Obwohl KOK die periphere Insulinresistenz und die Glukosetoleranz beeinflussen können, gibt es keinen Hinweis darauf, dass unter Anwendung niedrig-dosierter KOK (die <0,05 mg Ethinylestradiol enthalten) eine Umstellung des antidiabetischen Behandlungsschemas notwendig ist. Diabetikerinnen sollten jedoch vor allem zu Beginn der KOK-Anwendung engmaschig überwacht werden.

Unter Anwendung von KOK wurde über eine Verschlechterung von endogenen Depressionen, 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 und UV-Strahlung zu meiden.

Ärztliche Untersuchung/Beratung

Vor Beginn oder bei Wiederaufnahme der Einnahme von *Estelle* sollte eine vollständige Anamnese der Patientin (einschließlich

Familienanamnese) erhoben und eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden. Der Blutdruck sollte gemessen und eine körperliche Untersuchung entsprechend den Gegenanzeigen (siehe Abschnitt 4.3) und Warnhinweisen (siehe Abschnitt 4.4.) durchgeführt werden. Die Anwenderin ist zudem darauf hinzuweisen, die Gebrauchsinformation sorgfältig zu lesen und den darin gegebenen Empfehlungen zu folgen. Häufigkeit und Art der Untersuchungen richten sich nach den Leitlinien der üblichen Praxis und sollten der Anwenderin entsprechend angepasst werden.

Die Anwenderinnen sollten darüber informiert werden, dass orale Kontrazeptiva nicht vor HIV-Infektionen (AIDS) und anderen sexuell übertragbaren Krankheiten schützen.

Verminderte Wirksamkeit

Die Wirksamkeit von KOK kann zum Beispiel bei vergessener Einnahme wirkstoffhaltiger Tabletten (siehe Abschnitt 4.2), Magen-Darm-Beschwerden (siehe Abschnitt 4.2) oder bei gleichzeitiger Anwendung anderer Arzneimittel (siehe Abschnitt 4.5) eingeschränkt sein.

Unregelmäßige Blutungen

Wie bei allen KOK kann es insbesondere in den ersten Einnahmemonaten zu unregelmäßigen Blutungen (Durchbruch- oder Schmierblutungen) kommen. Eine Beurteilung unregelmäßiger Blutungen ist demnach erst nach einem Anpassungsintervall von etwa drei Zyklen sinnvoll.

Bei anhaltenden Blutungsunregelmäßigkeiten oder Auftreten von Blutungsunregelmäßigkeiten nach zuvor regelmäßigen Zyklen sollten nicht-hormonale Ursachen in Betracht gezogen und geeignete diagnostische Maßnahmen ergriffen werden, um eine maligne Erkrankung und eine Schwangerschaft auszuschließen. Hierzu zählt auch eine Curettage.

Bei einigen Anwenderinnen kann die Entzugsblutung während der Einnahmepause ausbleiben. Wenn das KOK gemäß den Anweisungen in Abschnitt 4.2 eingenommen wurde, ist eine Schwangerschaft unwahrscheinlich.

Wenn das KOK vor der ersten ausbleibenden Entzugsblutung nicht gemäß den Anweisungen in Abschnitt 4.2 eingenommen wurde oder die Entzugsblutung in zwei aufeinanderfolgenden Zyklen ausbleibt, muss vor der weiteren Anwendung eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden

Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten *Estelle* nicht einnehmen (siehe Abschnitt 2).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Hinweis: Im Hinblick auf mögliche Wechselwirkungen sind die Packungsbeilagen gleichzeitig angewandeter Arzneimittel zu beachten.

Einfluss anderer Arzneimittel auf Estelle

Wechselwirkungen zwischen oralen Kontrazeptiva und anderen Arzneimitteln können zu Durchbruchblutungen und/ oder zu einem Verlust der empfängnisverhütenden Wirkung führen. Die folgenden Wechselwirkungen wurden in der Literatur beschrieben:

Hepatische Metabolisierung

Wechselwirkungen können mit Arzneimitteln auftreten, welche die Aktivität der Leberenzyme induzieren und so zu einer erhöhten Clearance von Sexualhormonen führen können (z. B. Phenytoin, Barbiturate, Primidon, Carbamazepin, Rifampicin, Bosentan und HIV-Mittel [z. B. Ritonavir, Nevirapin] und möglicherweise auch Oxcarbazepin, Topiram, Felbam, Griseofulvin und Arzneimittel, die das pflanzliche Präparat Johanniskraut [*Hypericum perforatum*] enthalten). Zur maximalen Enzyminduktion kommt es gewöhnlich innerhalb von etwa 10 Tagen. Diese kann jedoch nach Absetzen der Behandlung noch mindestens 4 Wochen anhalten.

Beeinträchtigung des enterohepatischen Kreislaufs

Ein Verlust der empfängnisverhütenden Wirkung wurde auch bei gleichzeitiger Anwendung von Antibiotika wie Penicillinen oder Tetracyklinen beobachtet. Der dieser Wechselwirkung zugrunde liegende Mechanismus ist nicht geklärt.

Vorgehen bei gleichzeitiger Anwendung

Bei kurzfristiger Behandlung mit einer der oben genannten Substanzklassen oder einem der einzelnen Wirkstoffe (Enzyminduktoren) – mit Ausnahme von Rifampicin – sollten zusätzlich zum KOK vorübergehend, d.h. während der gleichzeitigen Behandlung und in den 7 Tagen nach Absetzen der gleichzeitigen Behandlung, nicht-hormonale Verhütungsmethoden angewendet werden.

Bei Behandlung mit Rifampicin sollten zusätzlich nicht-hormonale Verhütungsmethoden während und über 28 Tage nach Abschluss der Behandlung angewendet werden.

Bei Langzeitbehandlung mit Enzyminduktoren wird die Anwendung einer anderen zuverlässigen, nicht-hormonalen Verhütungsmethode empfohlen.

Bei Behandlung mit Antibiotika (mit Ausnahme von Rifampicin, siehe oben) sollten bis 7 Tage nach Absetzen nicht-hormonale Verhütungsmethoden angewendet werden.

Wenn die gleichzeitige Einnahme von Arzneimitteln mit diesen Wirkstoffen über die letzte Tablette in der Blisterpackung hinausgeht, soll nach der letzten Tablette der angebrochenen Packung ohne die übliche Einnahmepause sofort mit der neuen Packung begonnen werden.

Einfluss von Estelle auf andere Arzneimittel

Orale Kontrazeptiva können die Metabolisierung bestimmter anderer Wirkstoffe beeinflussen. Die Plasma- und Gewebekonzentrationen können dementsprechend steigen (z. B. bei Ciclosporin) oder sinken (z. B. bei Lamotrigin).

Gestützt auf In-vitro-Hemmstudien und In-vivo-Wechselwirkungsstudien bei Probandinnen, die gleichzeitig Omeprazol, Simvastatin oder Midazolam als Markersubstrat einnahmen, ist ein Einfluss von Drospirenolon in Dosierungen von 3 mg auf die Metabolisierung anderer Wirkstoffe unwahrscheinlich.

Labortests

Kontrazeptive Steroide können die Ergebnisse bestimmter Labortests beeinträchtigen, einschließlich der biochemischen Parameter zur Bestimmung der Leber-, Schilddrüsen-, Nebennierenrinden- und Nierenfunktion, der Plasmaspiegel von Trägerproteinen, wie z. B. Kortikosteroid-bindendes Globulin und Lipid-/Lipoproteinfraktionen, Parameter des Kohlenhydratstoffwechsels, der Gerinnung und der Fibrinolyse. Die Veränderungen der Laborwerte bleiben gewöhnlich innerhalb der Normwerte.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Estelle ist während der Schwangerschaft nicht angezeigt.

Kommt es während der Anwendung von *Estelle* zu einer Schwangerschaft, muss die Anwendung sofort abgebrochen werden. Umfassende epidemiologische Studien zeigten weder ein erhöhtes Risiko für Missbildungen bei Kindern, deren Mütter vor der Schwangerschaft KOK anwendeten, noch einen teratogenen Effekt bei versehentlicher Einnahme von KOK während der Schwangerschaft.

In tierexperimentellen Studien wurden unerwünschte Wirkungen während der Schwangerschaft und Stillzeit beobachtet (siehe Abschnitt 5.3). Gestützt auf diese tierexperimentellen Daten können unerwünschte Wirkungen infolge einer hormonellen Wirkung der Substanzen nicht ausgeschlossen werden. Anhand der allgemeinen Erfahrung mit KOK während einer Schwangerschaft gibt es jedoch keinen Hinweis auf einen tatsächlichen unerwünschten Effekt beim Menschen.

Die zur Anwendung von *Estelle* während einer Schwangerschaft zur Verfügung stehenden Daten sind zu begrenzt, um Rückschlüsse auf negative Einflüsse von *Estelle* auf die Schwangerschaft oder die Gesundheit des Feten bzw. Neugeborenen zuzulassen. Es gibt bisher keine relevanten epidemiologischen Daten.

KOK können die Stillzeit beeinflussen, da sie die Milchproduktion reduzieren und die Zusammensetzung der Muttermilch verändern können. Die Anwendung von KOK sollte daher im Allgemeinen erst dann empfohlen werden, wenn abgestellt wurde. Geringe Mengen kontrazeptiver Steroide und/oder ihrer Metaboliten werden während der Anwendung von KOK in die Muttermilch ausgeschieden. Dies kann zu einer Beeinträchtigung des Kindes führen.

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fä-

higkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen wurden bei Anwenderinnen von KOK nicht beobachtet.

4.8 Nebenwirkungen

Zum Auftreten schwerwiegender Nebenwirkungen unter der Anwendung von KOK siehe Abschnitt 4.4.

Die folgenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen wurden unter Anwendung von *Estelle* dokumentiert:

Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert:

Sehr häufig: $\geq 1/10$

Häufig: $\geq 1/100$ bis $< 1/10$

Gelegentlich: $\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$

Selten: $\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$

Sehr selten: $< 1/10.000$

Nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

In Verbindung mit *Estelle* sehr häufig ($> 10\%$) auftretende Nebenwirkungen sind Kopfschmerzen (einschließlich Migräne) sowie Schmier- und Zwischenblutungen. Die folgenden Nebenwirkungen wurden unter Einnahme von KOK beobachtet, die Ethinylestradiol/ Levonorgestrel enthalten:

Siehe Tabelle auf Seite 5

Die folgenden schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, die in Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ beschrieben sind, wurden bei KOK-Anwenderinnen beobachtet:

- venöse Thromboembolien
- arterielle Thromboembolien
- Hypertonie
- Lebertumoren
- Nicht abschließend geklärt Zusammenhang zwischen der Anwendung von KOK und dem Auftreten oder der Verschlechterung folgender Beschwerden: Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, Epilepsie, Migräne, Uterus myomatosus, Porphyrie, systemischer Lupus erythematosus, Herpes gestationis, Sydenham-Chorea, hämolytisch-urämisches Syndrom, cholestatischer Ikterus.
- Chloasma
- Aufgrund von akuten oder chronischen Leberfunktionsstörungen kann es notwendig sein, die Anwendung von KOK zu unterbrechen, bis die Leberfunktionswerte wieder normal sind.
- Bei Frauen mit hereditärem Angioödem können exogene Estrogene die Symptome des Angioödems auslösen oder verstärken.

Die Zahl der Brustkrebsdiagnosen ist bei Anwenderinnen oraler Kontrazeptiva sehr geringfügig erhöht. Da Brustkrebs bei Frauen unter 40 Jahren selten auftritt, ist die erhöhte Zahl der Brustkrebsdiagnosen in Relation zum Gesamtbrustkrebsrisiko klein. Ein Kausalzusammenhang mit der Anwendung von KOK ist nicht bekannt. Weitere Informationen siehe Abschnitte 4.3 und 4.4.

4.9 Überdosierung

Es liegen keine Erfahrungen mit einer Überdosierung von *Estelle* vor. Gestützt auf die allgemeinen Erfahrungen mit kombinierten



Organsystem	Häufigkeit der Nebenwirkungen				
	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Vaginitis, einschließlich Candidiasis				
Erkrankungen des Immunsystems			allergische Reaktionen	Urtikaria, Angioödem, anaphylaktische Reaktion	Verschlechterung eines systemischen Lupus erythematodes, Herpes gestationis
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Änderungen des Appetits (Zunahme oder Abnahme)	Glukoseintoleranz		
Psychiatrische Erkrankungen	Stimmungsschwankungen, einschließlich Depression; Änderungen der Libido				
Erkrankungen des Nervensystems	Nervosität und Schwindel				Verschlechterung einer Chorea minor (Sydenham)
Augenerkrankungen			Kontaktlinsenunverträglichkeit		Sehnerventzündung (kann zu teilweisem oder vollständigem Verlust des Sehvermögens führen)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen	Bauchkrämpfe, Blähungen			ischämische Colitis, Verschlechterung chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen (Morbus Crohn und Colitis ulcerosa)
Leber- und Gallenerkrankungen			cholestatischer Ikterus		Pankreatitis bei gleichzeitig bestehender, schwerwiegender Hypertriglyceridämie, Gallenblasenerkrankung, einschließlich Gallensteine (KOK können zum Auftreten einer Gallenblasenerkrankung führen oder eine vorbestehende Gallenblasenerkrankung verschlechtern)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Akne	Ausschlag, Chloasma, Hirsutismus, Alopezie	Erythema nodosum	Erythema multiforme	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Brustschmerzen, Empfindlichkeit der Brüste, Brustvergrößerung, Brustdrüsensekretion, Dysmenorrhoe, Änderungen des Menstruationsflusses, Änderungen der zervikalen Umwandlungszone und Sekretion, Amenorrhoe				
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Flüssigkeitsretention				Verschlechterung einer Varikose, hämolytisch-urämisches Syndrom, Otosklerose, Verschlechterung einer Porphyrie
Untersuchungen	Gewichtsveränderungen (Zunahme oder Abnahme)	Blutdruckerhöhung, Veränderungen der Serumlipidspiegel, einschließlich Hypertriglyceridämie			
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)				hepatozelluläre Karzinome, gutartige Lebertumoren (z. B. fokale noduläre Hyperplasien, Leberadenome)	

oralen Kontrazeptiva sind die möglichen Symptome einer Überdosierung: Übelkeit, Erbrechen und leichte vaginale Blutungen bei jungen Mädchen. Es gibt kein spezifisches Gegenmittel. Die Behandlung erfolgt symptomatisch.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Estelle ist ein kombiniertes orales Kontrazeptivum und enthält Ethinylestradiol (EE) und Levonorgestrel.

Klinische Studien wurden mit 2498 Frauen im Alter zwischen 18 und 40 Jahren durchgeführt. Der anhand dieser Studien, gestützt auf 15.026 Behandlungszyklen, berechnete Pearl Index beträgt 0,69 (95% Konfidenzintervall 0,30–1,36).

Ethinylestradiol

Ethinylestradiol ist ein oral wirksames synthetisches Estrogen. Wie das natürlich vorkommende Estradiol wirkt Ethinylestradiol auf die Epithelien der weiblichen Genitalorgane proliferativ. Es stimuliert die Produktion des Zervixschleims und vermindert seine Viskosität. Ethinylestradiol fördert das Wachstum der Ductus lactiferi und hemmt die Laktation. Ethinylestradiol stimuliert zudem die extrazelluläre Flüssigkeitsretention und beeinflusst den Fett- und Kohlenhydratstoffwechsel, die Hämostasie, das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System sowie die Serumbindungsproteine.

Levonorgestrel

Levonorgestrel hat eine gestagene Wirkung auf die sekretorische Umwandlung des Endometriums. Levonorgestrel bremst die Gonadotropinsekretion im Hypophysenvorderlappen. Levonorgestrel hat außerdem eine antiestrogene und geringe androgene Wirkung.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Levonorgestrel

Resorption

Levonorgestrel wird nach oraler Gabe rasch und vollständig resorbiert. Maximale Levonorgestrel-Serumkonzentrationen von etwa 4–6 ng/ml werden etwa 2 Stunden nach der Einnahme erreicht. Die Bioverfügbarkeit beträgt beinahe 90 %.

Verteilung

Levonorgestrel ist an Serumalbumin und Sexualhormon-bindendes Globulin (SHBG) gebunden. Nur 1,1 % der Gesamtkonzentration des Arzneimittels im Serum liegen als freies Steroid vor, etwa 65 % sind an SHBG spezifisch und etwa 35 % an Albumin nicht-spezifisch gebunden. Der durch Ethinylestradiol induzierte Anstieg von SHBG beeinflusst die relative Verteilung von Levonorgestrel in verschiedenen Proteinfractionen. Die Induktion des bindenden Proteins verursacht einen Anstieg der SHBG-gebundenen Fraktion und eine Abnahme der albumin-gebundenen Fraktion. Das scheinbare Verteilungsvolumen von Levonorgestrel beträgt nach einer einmaligen Dosis 129 l.

Metabolismus

Levonorgestrel wird vornehmlich durch Reduktion an der Δ4–3-oxo-Gruppe und Hydroxylierung an Position 2α, 1β und 16β und anschließende Konjugation verstoffwechselt. Die Mehrzahl der Metaboliten, die im Blut zirkulieren, sind Sulfate des 3α, 5β-Tetrahydrolevonorgestrel, während die Ausscheidung vorwiegend in Form von Glucuroniden erfolgt. Ein Teil des unveränderten Levonorgestrels zirkuliert auch als 17β-Sulfat. Die metabolische Clearance kann interindividuell um ein Mehrfaches variieren und dies kann teilweise die beobachteten großen Schwankungen der Levonorgestrel-Konzentrationen bei den Anwenderinnen erklären.

Elimination

Die Serumspiegel von Levonorgestrel sinken in zwei Phasen. Die terminale Phase ist durch eine Halbwertszeit von etwa 25 Stunden gekennzeichnet. Levonorgestrel und seine Metaboliten werden hauptsächlich mit dem Urin (40–68 %) und zu ca. 16–48 % mit den Faeces ausgeschieden.

Ethinylestradiol

Resorption

Ethinylestradiol wird nach oraler Gabe rasch und vollständig resorbiert. Maximale Serumkonzentrationen von etwa 33 pg/ml werden innerhalb von 1–2 Stunden nach einmaliger Tabletteneinnahme erreicht. Die absolute Bioverfügbarkeit infolge präsystemischer Konjugation und First-pass-Leberstoffwechsel beträgt etwa 60 %. Die gleichzeitige Nahrungsaufnahme minderte bei etwa 25 % der Probandinnen die Bioverfügbarkeit von Ethinylestradiol, während bei den verbleibenden Untersuchten keine Veränderung beobachtet wurde.

Verteilung

Die Serumspiegel von Ethinylestradiol sinken in zwei Phasen. Die terminale Phase ist gekennzeichnet durch eine Halbwertszeit von etwa 24 Stunden. Ethinylestradiol wird in hohem Maße (etwa 98,5 %) und nicht-spezifisch an Serumalbumin gebunden und induziert einen Anstieg der Serumkonzentrationen von SHBG und Kortikosteroid-bindendem Globulin (CBG). Das scheinbare Verteilungsvolumen liegt bei etwa 5 l/kg.

Metabolismus

Ethinylestradiol wird durch präsystemische Konjugation in der Schleimhaut des Dünndarms und in der Leber abgebaut. Ethinylestradiol wird primär durch aromatische Hydroxylierung metabolisiert, dabei werden verschiedene hydroxylierte und methylierte Metaboliten gebildet, die als freie Metaboliten oder als Glucuronid- oder Sulfat-Konjugate nachweisbar sind. Die metabolische Clearance-Rate von Ethinylestradiol liegt bei etwa 5 ml/min/kg.

Elimination

Ethinylestradiol wird nicht in bedeutendem Ausmaß in unveränderter Form ausgeschieden. Die Metaboliten werden über den Urin und die Galle in einem Verhältnis von 4 : 6 ausgeschieden. Die Eliminationshalbwertszeit der Metaboliten beträgt etwa einen Tag.

Steady-state-Bedingungen

Steady-state-Bedingungen werden in der zweiten Hälfte eines Behandlungszyklus er-

reicht. Die Serumspiegel von Ethinylestradiol steigen um einen Faktor von etwa 2 bis 2,3 an.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Das Toxizitätsprofil von Ethinylestradiol und Levonorgestrel ist gut bekannt. Wegen ausgeprägter Speziesunterschiede besitzen tierexperimentelle Untersuchungsergebnisse mit Estrogenen nur einen beschränkten prädiktiven Wert für die Anwendung beim Menschen. Bei Versuchstieren zeigte Ethinylestradiol bereits in relativ geringer Dosierung einen embryolethalen Effekt; Missbildungen des Urogenitaltrakts und Feminisierung männlicher Feten wurden beobachtet. Levonorgestrel zeigte im Tierexperiment einen embryolethalen Effekt und, in hohen Dosen, eine virilisierende Wirkung auf weibliche Feten. Reproduktionstoxikologische Studien an Ratten, Mäusen und Kaninchen erbrachten keinen Hinweis auf eine teratogene Wirkung. Basierend auf den konventionellen Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität und zum kanzergen Potential lassen die präklinischen Daten zu Ethinylestradiol und Levonorgestrel keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen mit Ausnahme derer, die bereits in anderen Abschnitten der Fachinformation beschrieben wurden.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

- Lactose-Monohydrat
- Maisstärke
- Gelatine
- Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]

Filmüberzug:

- Hypromellose (3 cps)
- Macrogol 4000
- Titandioxid (E 171)

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

PVC/PVDC-Aluminium-Blisterpackungen oder PP/KOK/PP-Aluminiumpackungen mit 21 Filmtabletten (Kalenderpackungen).

Packungsgrößen:

- 21 Filmtabletten

N 1

- 3 × 21 Filmtabletten

N 2

- 6 × 21 Filmtabletten

N 3

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. Inhaber der Zulassung

Mylan dura GmbH
Postfach 10 06 35
64206 Darmstadt



Telefon: (06151) 95 12-0
 Telefax: (06151) 95 12-471
 Email: info@mylan-dura.de
 www.mylan-dura.de
 24-Std.-Telefondienst für Notfälle:
 06131 – 19240 (Giftnotrufzentrale Mainz)

8. Zulassungsnummer

71722.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung

19.07.2010

10. Stand der Information

Juli 2010

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig