Yvette-ratiopharm® 75 Mikrogramm Filmtabletten

ratiopharm

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Yvette-ratiopharm® 75 Mikrogramm Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 75 Mikrogramm Desogestrel.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
Jede Filmtablette enthält 54,35 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Weiße bis fast weiße, runde, bikonvexe Tablette mit einem Durchmesser von 5,4-5,8 mm ohne Prägung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Orale Kontrazeption

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung
Um eine kontrazeptive Wirksamkeit zu erreichen, muss *Yvette-ratiopharm®* wie angegeben eingenommen werden (siehe „Art der Anwendung von *Yvette-ratiopharm®*“ und „Beginn der Anwendung von *Yvette-ratiopharm*“).

Spezielle Patientengruppen

Nierenfunktionsstörung
Es wurden keine klinischen Studien bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung durchgeführt.

Leberfunktionsstörung
Es wurden keine klinischen Studien bei Patienten mit Leberfunktionsstörung durchgeführt. Da der Metabolismus von Steroidhormonen bei Patienten mit schwerer Lebererkrankung beeinträchtigt sein könnte, ist die Anwendung von *Yvette-ratiopharm®* bei betroffenen Frauen nicht indiziert, solange sich die Leberwerte nicht normalisiert haben (siehe Abschnitt 4.3).

Kinder und Jugendliche
Die Sicherheit und Wirksamkeit von *Yvette-ratiopharm®* bei Jugendlichen unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es stehen hierzu keine Daten zur Verfügung.

Art der Anwendung
Zum Einnehmen

Art der Anwendung von *Yvette-ratiopharm®*
Die Tabletten sind jeden Tag etwa zur gleichen Zeit einzunehmen, so dass die Zeitspanne zwischen der Einnahme zweier Tabletten immer 24 Stunden beträgt. Die erste Tablette sollte am 1. Tag der Regelblutung eingenommen werden. Danach muss täglich jeweils eine Tablette eingenommen werden, auch wenn Blutungen auftreten. Wenn die Tabletten eines Blisters aufgebraucht sind, wird unmittelbar am nächsten Tag mit einem neuen Blister begonnen.

Therapiebeginn mit *Yvette-ratiopharm*®

Keine vorhergehende hormonelle Kontrazeption (im vergangenen Monat)
Die Tabletteneinnahme soll mit dem 1. Tag des natürlichen Zyklus der Frau (d. h. am 1. Tag ihrer Regelblutung) begonnen werden. Ein Einnahmebeginn an den Tagen 2-5 ist möglich, es wird aber während der ersten 7 Tage der Tabletteneinnahme zusätzlich eine Barrieremethode empfohlen.

Nach Abort im ersten Trimester
Nach Abort im ersten Trimester wird empfohlen mit der Tabletteneinnahme sofort zu beginnen. In diesem Fall sind zusätzliche kontrazeptive Maßnahmen nicht notwendig.

Nach Entbindung oder Abort im zweiten Trimester
Der Frau sollte angeraten werden, mit der Einnahme an einem beliebigen Tag zwischen Tag 21 und Tag 28 nach der Entbindung oder der Beendigung einer Schwangerschaft im zweiten Trimester zu beginnen. Bei einem späteren Einnahmebeginn muss ihr empfohlen werden, bis zum Ende der ersten 7 Tage der Tabletteneinnahme zusätzlich eine Barrieremethode anzuwenden. Falls jedoch bereits Geschlechtsverkehr stattgefunden hat, muss eine Schwangerschaft vor dem aktuellen Einnahmebeginn von *Yvette-ratiopharm*® ausgeschlossen oder die erste Regelblutung der Frau abgewartet werden.

Zusätzliche Informationen für stillende Frauen siehe Abschnitt 4.6.

Therapiebeginn mit *Yvette-ratiopharm*® beim Wechsel von anderen Kontrazeptionsmethoden

Wechsel von einem kombinierten hormonellen Kontrazeptivum (kombiniertes orales Kontrazeptivum [KOK], Vaginalring oder transdermales Pflaster)
Die Frau sollte mit *Yvette-ratiopharm*® vorzugsweise am Tag nach Einnahme der letzten aktiven (wirkstoffhaltigen) Tablette ihres bisherigen KOK beginnen bzw. am Tag der Entfernung ihres Vaginalringes oder transdermalen Pflasters. In diesen Fällen ist ein zusätzlicher Konzeptionsschutz nicht notwendig.

Die Frau kann auch spätestens am Tag nach der üblichen Tabletten-, Pflaster- oder Ring-freien Pause oder der letzten Placebotablette des vorhergehenden KOK mit *Yvette-ratiopharm*® beginnen. Während der ersten 7 Tage der Tabletteneinnahme wird allerdings zusätzlich die Anwendung einer Barrieremethode empfohlen.

Wechsel von einer reinen gestagenhaltigen Methode (Gestagen-Pille, Injektion, Implantat oder von einem Gestagen-freisetzenden intrauterinen System [IUS])
Die Frau kann von der Gestagen-Pille an jedem beliebigen Tag von einem Implantat oder einem IUS am Tag der Entfernung und von einem injizierbaren Präparat am Tag, an dem die nächste Injektion fällig wäre auf *Yvette-ratiopharm*® wechseln.

Vergessene Tablette
Der Konzeptionsschutz kann vermindert sein, wenn mehr als 36 Stunden zwischen der Einnahme von zwei Tabletten vergangen sind. Wird die vergessene Einnahme nach weniger als 12 Stunden bemerkt, dann ist die vergessene Tablette sofort und die nächste Tablette zum üblichen Zeitpunkt einzunehmen.
Ist die Einnahme um mehr als 12 Stunden verspätet, sollte während der folgenden 7 Tage eine zusätzliche Kontrazeptionsmethode angewendet werden. Wenn während der ersten Woche nach Beginn der erstmaligen Einnahme von *Yvette-ratiopharm*® Tabletten vergessen wurden und in der Woche vor der vergessenen Einnahme Geschlechtsverkehr stattgefunden hat, sollte die Möglichkeit einer Schwangerschaft erwogen werden.

Verhalten bei gastrointestinalen Beschwerden
Bei schweren gastrointestinalen Beschwerden ist die Resorption möglicherweise unvollständig und es sollte zusätzlich verhütet werden.
Bei Erbrechen innerhalb von 3-4 Stunden nach der Tabletteneinnahme kann die Resorption unvollständig sein. In diesem Fall gelten die gleichen Hinweise wie im Abschnitt 4.2. für vergessene Tabletten beschrieben.

Kontrolluntersuchungen
Vor Verschreibung sollte eine umfassende Anamnese vorgenommen werden; eine sorgfältige gynäkologische Untersuchung zum Ausschluss einer Schwangerschaft wird empfohlen. Zyklusstörungen wie Oligomenorrhoe und Amenorrhoe sollten vor der ersten Verschreibung abgeklärt werden.
Die Häufigkeit der Kontrolluntersuchungen ist individuell verschieden. Dabei sollte die mögliche Beeinflussung latenter oder manifester Erkrankungen (siehe Abschnitt 4.4) durch die Einnahme von *Yvette-ratiopharm*® berücksichtigt und die Kontrolluntersuchungen entsprechend zeitlich abgestimmt werden.

Auch bei regelmäßiger Einnahme von *Yvette-ratiopharm*® können Blutungsstörungen auftreten. Bei sehr häufig und sehr unregelmäßig auftretenden Blutungen sollte die Anwendung einer anderen Kontrazeptionsmethode erwogen werden. Bei Fortbestehen der Symptome sollte eine organische Ursache ausgeschlossen werden.
Tritt unter der Behandlung eine Amenorrhoe auf, so hängen die erforderlichen Maßnahmen davon ab, ob die Filmtabletten regelmäßig eingenommen wurden; entsprechend kann ein Schwangerschaftstest sinnvoll sein.

Wenn eine Schwangerschaft eintritt, ist die Behandlung abzubrechen.

Es ist darauf hinzuweisen, dass *Yvette-ratiopharm*® keinen Schutz vor einer HIV-Infektion (AIDS) oder anderen sexuell übertragbaren Krankheiten bietet.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Aktive venöse thromboembolische Erkrankungen
- Bestehende oder vorausgegangene schwere Lebererkrankung bis zur Normalisierung der Leberfunktionswerte
- Bekannte oder vermutete sexualsteroid-sensitive maligne Tumoren
- Nicht abgeklärte vaginale Blutungen
- Meningeom oder Meningeom in der Vorgeschichte (siehe Abschnitt 4.4)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Beim Vorliegen einer der unten angeführten Erkrankungen/Risikofaktoren, sollte der Nutzen einer Gestagenbehandlung gegen die möglichen Risiken bei jeder Frau individuell beurteilt und mit ihr besprochen werden, bevor sie sich zur Anwendung von *Yvette-ratiopharm*® entschließt. Kommt es zu einer Verschlechterung oder zu erstmaligem Auftreten einer dieser Erkrankungen, sollte sich die Frau an ihren Arzt wenden. Der Arzt sollte dann über ein Absetzen von *Yvette-ratiopharm*® entscheiden.

Brustkrebs
Das Risiko für Brustkrebs steigt normalerweise mit zunehmendem Alter. Während der Anwendung von kombinierten oralen Kontrazeptiva (KOK) erhöht sich das Risiko einer Brustkrebsdiagnose geringfügig. Das erhöhte Risiko verringert sich kontinuierlich innerhalb von 10 Jahren nach Beendigung der Einnahme von KOK und ist unabhängig von der Dauer der Einnahme, jedoch abhängig vom Alter der Anwenderin. Die erwartete Zahl diagnostizierter Fälle pro 10.000 Frauen, die KOK einnehmen (bis zu 10 Jahre nach Beendigung der Einnahme) im Vergleich zu Frauen, die im gleichen Zeitraum niemals die Pille angewendet haben, wurde für die entsprechenden Altersgruppen berechnet und ist in der folgenden Tabelle dargestellt.

Altersgruppe	Erwartete Fälle KOK Anwenderinnen	Erwartete Fälle KOK Nicht-Anwenderinnen
16-19 Jahre	4,5	4
20-24 Jahre	17,5	16
25-29 Jahre	48,7	44
30-34 Jahre	110	100
35-39 Jahre	180	160
40-44 Jahre	260	230

Bei Frauen, die eine reine Gestagen-Pille wie *Yvette-ratiopharm*® einnehmen, liegt das Risiko in einer ähnlichen Größenordnung wie bei KOK-Anwenderinnen. Bei reinen Gestagen-Pillen ist jedoch die Evidenz weniger deutlich. Verglichen mit dem Risiko, im Laufe eines Lebens an Brustkrebs zu erkranken, ist das durch die Anwendung von KOK erhöhte Risiko gering. Die Fälle von diagnostiziertem Brustkrebs bei Frauen, die KOK einnehmen, waren tendenziell weniger fortgeschritten als bei Frauen, die keine KOK eingenommen haben. Das erhöhte Risiko bei Frauen, die KOK einnehmen, kann Folge einer früheren Diagnosestellung, von biologischen Wirkungen der Pille oder einer Kombination von beidem sein.

Lebererkrankungen
Da eine biologische Wirkung der Gestagene auf Leberkrebs nicht ausgeschlossen werden kann, sollte bei Frauen mit Leberkrebs eine individuelle Nutzen/Risiko-Bewertung erfolgen.

Bei akuten oder chronischen Leberfunktionsstörungen sollte die Frau zur Untersuchung und Beratung an einen Spezialisten überwiesen werden.

Thrombose
Epidemiologische Untersuchungen haben die Anwendung von KOK mit einem vermehrten Auftreten von venösen Thromboembolien (VTE, tiefe venöse Thrombose und Lungenembolie) in Zusammenhang gebracht. Obwohl die klinische Relevanz dieser Ergebnisse für Desogestrel als Kontrazeptivum ohne Estrogen-Komponente nicht bekannt ist, sollte die Einnahme von *Yvette-ratiopharm®* beim Auftreten einer Thrombose beendet werden. Das Absetzen von *Yvette-ratiopharm®* sollte ebenfalls im Falle einer Langzeit-Immobilisierung aufgrund einer Operation oder einer Krankheit in Betracht gezogen werden. Frauen mit thromboembolischen Erkrankungen in der Anamnese sollten auf die Möglichkeit eines Wiederauftretens aufmerksam gemacht werden.

Diabetikerinnen
Obwohl Gestagene die periphere Insulinresistenz und Glukosetoleranz beeinflussen können, gibt es keine Hinweise darauf, dass die Diabetes-Therapie unter der Einnahme von reinen Gestagen-Pillen geändert werden muss. Jedoch sollten Diabetikerinnen in den ersten Monaten der Einnahme diesbezüglich sorgfältig überwacht werden.

Patientinnen mit hohem Blutdruck
Wenn sich unter Einnahme von *Yvette-ratiopharm®* eine chronische Hypertonie entwickelt oder ein signifikanter Blutdruckanstieg nicht adäquat auf eine antihypertensive Therapie anspricht, sollte das Absetzen von *Yvette-ratiopharm®* erwogen werden.

Meningeom
Die derzeitige langfristige Anwendung (≥ 1 Jahr) von Desogestrel wurde mit einem leicht erhöhten Meningeomrisiko in Verbindung gebracht (siehe Abschnitte 4.3 und 4.8). Das Risiko stieg bei längerer Behandlungsdauer. Das Risiko kann bei Frauen mit vorheriger Exposition gegenüber Gestagenen, die mit einem erhöhten Meningeomrisiko verbunden sind, höher sein, was vor Beginn der Behandlung berück-sichtigt werden sollte. Patientinnen, die mit Desogestrel behandelt werden, sollten auf Anzeichen und Symptome eines Meningeoms überwacht werden. Wenn bei einer Patientin ein Meningeom diagnostiziert wird, muss die Behandlung mit Desogestrel abgebrochen werden. Die verfügbaren Daten deuten darauf hin, dass sich das Meningeomrisiko nach Absetzen der Behandlung verringert.

Andere Erkrankungen
Die Behandlung mit *Yvette-ratiopharm®* führt zu einem erniedrigten Estradiolserumspiegel, welcher jenem der frühen Follikelphase entspricht. Es ist bisher unbekannt, ob diese Abnahme eine klinisch relevante Wirkung auf die Knochenmineraldichte hat.

Der Schutz vor ektopischer Schwangerschaft ist mit herkömmlichen reinen Gestagen-Pillen nicht so hoch wie mit kombinierten oralen Kontrazeptiva. Dies wurde mit häufig auftretenden Ovulationen während der Einnahme reiner Gestagen-Pillen in Verbindung gebracht. Obwohl *Yvette-ratiopharm®* die Ovulation durchgängig hemmt, sollte die Möglichkeit einer ektopischen Schwangerschaft in die Differentialdiagnose beim Auftreten von Amenorrhoe oder Abdominalschmerzen mit einbezogen werden.

Insbesondere bei Frauen mit anamnestisch bekanntem Chloasma gravidarum kann es gelegentlich zu einem Chloasma kommen. Bei erhöhter Chloasma-Neigung sollte direkte Sonnenlichtexposition und ultraviolette Strahlung während der Anwendung von *Yvette-ratiopharm®* vermieden werden.

Über folgende Erkrankungen wurde sowohl während Schwangerschaft als auch während Verwendung von Sexualsteroiden berichtet, wobei ein Zusammenhang mit einer Gestagenanwendung nicht erwiesen ist:

- Ikterus und/oder Pruritus in Verbindung mit Cholestase;
- Bildung von Gallensteinen;
- Porphyrie;
- Systemischer Lupus erythematodes;
- Hämolytisch-urämisches Syndrom;
- Sydenham'sche Chorea;
- Herpes gestationis;
- Otosklerose-bedingter Gehörverlust;
- (erbliches) Angioödem.

Depressive Verstimmung und Depression stellen bei der Anwendung hormoneller Kontrazeptiva allgemein bekannte Nebenwirkungen dar (siehe Abschnitt 4.8). Depressionen können schwerwiegend sein und sind ein allgemein bekannter Risikofaktor für suizidales Verhalten und Suizid. Frauen sollte geraten werden, sich im Falle von Stimmungsschwankungen und depressiven Symptomen - auch wenn diese kurz nach Einleitung der Behandlung auftreten - mit ihrem Arzt in Verbindung zu setzen.

Die Wirksamkeit von *Yvette-ratiopharm*® kann beeinträchtigt sein bei vergessener Tabletteneinnahme (Abschnitt 4.2), bei gastrointestinalen Beschwerden (Abschnitt 4.2) oder bei gleichzeitiger Anwendung weiterer Arzneimittel, die die Plasmakonzentration von Etonogestrel, dem aktiven Metaboliten von Desogestrel, erniedrigen (Abschnitt 4.5).

Sonstige Bestandteile

Lactose
Patientinnen mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

Labortests
Daten von KOK zeigten, dass kontrazeptive Steroide die Ergebnisse bestimmter Labortests wie biochemische Parameter der Leber-, Schilddrüsen-, Nebennieren- und Nierenfunktion, Serumspiegel von (Träger-) Proteinen (z. B. kortikosteroidbindendes Globulin und Lipid-/Lipoproteinfraktionen), Parameter des Kohlenhydratstoffwechsels sowie der Blutgerinnung und der Fibrinolyse beeinflussen können. Die Werte bleiben jedoch im Regelfall im Normbereich. In welchem Ausmaß dies auch auf reine Gestagen-Pillen zutrifft, ist nicht bekannt.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkungen
Hinweis: Die Fachinformationen der Begleitmedikationen müssen berücksichtigt werden, um mögliche Wechselwirkungen zu ermitteln.

Wirkungen anderer Arzneimittel auf *Yvette-ratiopharm*®
Wechselwirkungen können mit Arzneimitteln auftreten, die mikrosomale Enzyme induzieren, was zu einer erhöhten Clearance von Sexualhormonen und zu Durchbruchblutungen und/oder zum Versagen der Kontrazeption führen kann.

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

Kurzzeitbehandlung
Frauen, die mit leberenzyminduzierenden Arzneimitteln oder pflanzlichen Präparaten behandelt werden, sollten darauf hingewiesen werden, dass die Wirksamkeit von *Yvette-ratiopharm*® vermindert sein kann. Zusätzlich zu *Yvette-ratiopharm*® sollte eine mechanische Verhütungsmethode angewendet werden. Die mechanische Verhütungsmethode muss während der gesamten Dauer der gleichzeitigen medikamentösen Therapie und bis zu 28 Tage nach Absetzen des leberenzyminduzierenden Arzneimittels angewendet werden.

Langzeitbehandlung
Bei einer Langzeitbehandlung mit enzyminduzierenden Arzneimitteln sollte die Anwendung einer alternativen Verhütungsmethode erwogen werden, die nicht durch enzyminduzierende Arzneimittel beeinflusst wird.

Substanzen, die die Clearance kontrazeptiver Hormone erhöhen (verminderte kontrazeptive Wirksamkeit durch Enzyminduktion), z. B.
Barbiturate, Bosentan, Carbamazepin, Phenytoin, Primidon, Rifampicin, Efavirenz und möglicherweise auch Felbamat, Griseofulvin, Oxcarbazepin, Topiramat, Rifabutin und Präparate, die das pflanzliche Arzneimittel Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten.

Substanzen mit unterschiedlichen Auswirkungen auf die Clearance kontrazeptiver Hormone
Bei gleichzeitiger Anwendung mit hormonellen Kontrazeptiva können viele Kombinationen von HIV Protease-Inhibitoren (z. B. Ritonavir, Nelfinavir) und Nicht-nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (z. B. Nevirapin) und/oder Arzneimittelkombinationen gegen das Hepatitis-C-Virus (HCV) (z. B. Boceprevir, Telaprevir) die Plasmakonzentrationen von Gestagenen erhöhen oder erniedrigen. In einigen Fällen kann der Nettoeffekt dieser Veränderungen klinisch relevant sein.
Daher sollten die Fachinformationen der gleichzeitig angewendeten HIV/HCV-Arzneimittel berücksichtigt werden, um mögliche Wechselwirkungen und alle damit verbundenen Empfehlungen zu ermitteln. Im Zweifelsfall sollten Frauen eine zusätzliche mechanische Verhütungsmethode anwenden, wenn sie mit Protease-Inhibitoren oder Nicht-nukleosidischen Reverse-Transkriptase- Inhibitoren behandelt werden.

Substanzen, die die Clearance kontrazeptiver Hormone erniedrigen (Enzymhemmer)
Eine gleichzeitige Verabreichung von starken (z. B. Ketoconazol, Itraconazol, Clarithromycin) oder mäßig starken (z. B. Fluconazol, Diltiazem, Erythromycin) CYP3A4-Hemmern kann die Serumkonzentrationen von Gestagenen, einschließlich Etonogestrel, dem aktiven Metaboliten von Desogestrel, erhöhen.

Wirkung von *Yvette-ratiopharm*® auf andere Arzneimittel
Hormonelle Kontrazeptiva können den Metabolismus anderer Arzneistoffe beeinflussen.
Dementsprechend können Plasma- und Gewebekonzentrationen anderer Wirkstoffe ansteigen (z. B. Ciclosporin) oder abnehmen (z. B. Lamotrigin).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Yvette-ratiopharm® ist während der Schwangerschaft nicht angezeigt. Tritt während der Anwendung von *Yvette-ratiopharm*® eine Schwangerschaft ein, ist das Präparat abzusetzen.

Tierexperimentelle Untersuchungen haben gezeigt, dass sehr hohe Dosen gestagener Substanzen eine Vermännlichung von weiblichen Feten hervorrufen können.

Aus umfangreichen epidemiologischen Studien ergab sich weder ein erhöhtes Missbildungsrisiko für Kinder, deren Mütter KOK vor der Schwangerschaft einnahmen, noch wenn eine unabsichtliche Einnahme während der Frühschwangerschaft stattfand. Pharmakovigilanz-Daten der verschiedenen Desogestrel-haltigen KOK zeigen ebenfalls kein erhöhtes Risiko.

Stillzeit
Auf der Grundlage von Daten aus klinischen Studien scheint *Yvette-ratiopharm*® keinen Einfluss auf die Produktion oder die Qualität (Protein-, Laktose- oder Fettkonzentrationen) der Muttermilch zu haben. Allerdings wurde nach der Markteinführung in seltenen Fällen über eine verminderte Muttermilchproduktion während der Anwendung von *Yvette-ratiopharm*® berichtet. Geringe Mengen von Etonogestrel werden in die Muttermilch ausgeschieden. Aufgrund dessen können 0,01 Mikrogramm bis 0,05 Mikrogramm Etonogestrel pro kg Körpergewicht pro Tag vom Kind aufgenommen werden (auf der Grundlage einer geschätzten Muttermilchaufnahme von 150 ml/kg/Tag). Wie andere Pillen, die nur Gestagen enthalten, kann *Yvette-ratiopharm*® während der Stillzeit angewendet werden.

Es liegen begrenzte Langzeitdaten von Kindern vor, deren Mütter 4 bis 8 Wochen post partum mit der Einnahme von Desogestrel begonnen haben. Die Kinder wurden 7 Monate gestillt und bis zum Alter von 1,5 Jahren (n=32) bzw. 2,5 Jahren (n=14) nachuntersucht. Die Auswertungen zeigten keine Unterschiede bei Wachstum, physischer sowie psychomotorischer Entwicklung im Vergleich zu gestillten Kindern, deren Mütter in der Stillzeit eine Kupferspirale verwendeten. Aufgrund der verfügbaren Daten kann *Yvette-ratiopharm*® in der Stillzeit angewendet werden. Dennoch sollten Entwicklung und Wachstum eines gestillten Kindes, dessen Mutter *Yvette-ratiopharm*® einnimmt, sorgfältig beobachtet werden.

Fertilität
Yvette-ratiopharm® ist zur Schwangerschaftsverhütung indiziert. Informationen bezüglich der Rückkehr der Fertilität (Ovulation) finden Sie in Abschnitt 5.1.

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Die in klinischen Prüfungen am häufigsten berichteten Nebenwirkungen sind Blutungsstörungen. Blutungsunregelmäßigkeiten wurden bei bis zu 50 % der Frauen, die Desogestrel anwendeten, beobachtet. Da Desogestrel, im Gegensatz zu anderen reinen Gestagen-Pillen, die Ovulation nahezu 100 % hemmt, treten Blutungsunregelmäßigkeiten häufiger auf, als mit anderen reinen Gestagen-Pillen. Bei 20-30 % der Frauen können häufiger Blutungen auftreten, bei weiteren 20 % treten Blutungen dagegen seltener auf oder fehlen völlig. Vaginale Blutungen können auch von längerer Dauer sein. Nach mehrmonatiger Anwendung besteht tendenziell ein Rückgang der Blutungshäufigkeit. Information, Beratung und ein Blutungstagebuch können die Akzeptanz der Frauen gegenüber dem Blutungsmuster verbessern.

Die am häufigsten während der klinischen Studien beschriebenen anderen Nebenwirkungen mit Desogestrel (> 2,5 %) waren Akne, Stimmungsschwankungen, Brustschmerzen, Übelkeit und Gewichtszunahme. Die Nebenwirkungen sind in folgender Tabelle aufgeführt.

Sämtliche Nebenwirkungen sind nach Systemorganklassen und Häufigkeiten 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*

Organklassensystem	**Häufigkeit von Nebenwirkungen**			
	Häufig	**Gelegentlich**	**Selten**	**Nicht bekannt**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		vaginale Infektionen		
Gutartige, bösartige und nicht-spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)				Meningeom
Erkrankungen des Immunsystems				Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich Angioödem und Anaphylaxie
Psychiatrische Erkrankungen	Stimmungsschwankungen, depressive Verstimmung, verminderte Libido			
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen			
Augenerkrankungen		Schwierigkeiten beim Tragen von Kontaktlinsen		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit	Erbrechen		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Akne	Alopezie	Exanthem, Urtikaria, Erythema nodosum	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Brustschmerzen, unregelmäßige Blutungen, Amenorrhoe	Dysmenorrhoe, ovarielle Zysten		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Müdigkeit		
Untersuchungen	Gewichtszunahme			

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).

Meningeom
In einer Fall-Kontroll-Studie wurde festgestellt, dass die derzeitige langfristige Anwendung (≥ 1 Jahr) von Desogestrel 75 µg mit einem leicht erhöhten Risiko für ein chirurgisch zu behandelndes intrakranielles Meningeom assoziiert war (Odds-Ratio, 1,3 [95-%-Konfidenzintervall (KI), 1,1 bis 1,5]). Die geschätzte NNH (Number Needed to Harm) betrug insgesamt 67.300 Frauen für ein intrakranielles Meningeom. Das Risiko erhöhte sich mit längerer Behandlungsdauer (≥ 7 Jahre) (Odds-Ratio 2,1 [95-%-KI, 1,5–2,9]). Das zusätzliche Risiko war bei Frauen höher, die zuvor ein Gestagen angewendet hatten, bei dem ein bekannter Zusammenhang mit einer Meningeomentwicklung besteht (Odds-Ratio 3,3 [95-%-KI 2,6–4,1]). Ein Jahr nach dem Absetzen von Desogestrel wurde kein erhöhtes Risiko mehr beobachtet.

Während der Anwendung von Desogestrel kann eine Mamillensekretion auftreten. In seltenen Fällen wurde über ektopische Schwangerschaften berichtet (siehe Abschnitt 4.4). Zusätzlich kann eine Verschlimmerung eines hereditären Angioödems auftreten (siehe Abschnitt 4.4). Über eine Reihe (schwerwiegender) Nebenwirkungen bei Frauen, die (kombinierte) orale Kontrazeptiva anwenden, wurde berichtet. Diese Nebenwirkungen, die z. T. im Detail in Abschnitt 4.4 diskutiert werden, schließen venöse Thromboembolien, arterielle Thromboembolien, hormonabhängige Tumore (z. B. Lebertumore, Brustkrebs) und Chloasma ein.

Wechselwirkungen zwischen anderen Arzneimitteln (Enzyminduktoren) und hormonellen Kontrazeptiva können zu Durchbruchblutungen und/oder Versagen der Kontrazeption führen (siehe Abschnitt 4.5).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es gibt keine Berichte über schwerwiegende Noxen im Falle einer Überdosis. Mögliche Symptome einer Überdosierung sind Übelkeit, Erbrechen und - bei jungen Mädchen - leichte Vaginalblutungen. Ein Antidot ist nicht bekannt, eine weitere Behandlung hat symptomatisch zu erfolgen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Hormonelle Kontrazeptiva zur systemischen Anwendung, ATC-Code: G03AC09

Wirkmechanismus
Yvette-ratiopharm® ist eine reine Gestagen-Pille, die das Gestagen Desogestrel enthält. Wie andere reine Gestagen-Pillen kann *Yvette-ratiopharm*® bei Frauen angewendet werden, die keine Estrogene einnehmen wollen oder dürfen. Im Gegensatz zu herkömmlichen reinen Gestagen-Pillen wird die kontrazeptive Wirkung von *Yvette-ratiopharm*® in erster Linie durch die Hemmung der Ovulation erreicht. Eine Erhöhung der Viskosität des Zervikalschleims gehört zu den weiteren Wirkungen.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit
In einer Studie über 2 Zyklen, wobei als Definition einer Ovulation ein Progesteronspiegel von mehr als 16 nmol/l an 5 aufeinander folgenden Tagen diente, lag die Ovulationsrate in der ITT-Gruppe (Anwender- und Methodikfehler) bei 1 % (1/103) mit einem 95%igen Konfidenzintervall von 0,02 % -5,29 %. Die Ovulationshemmung wird vom ersten Zyklus der Einnahme an erreicht. In dieser Studie setzte die Ovulation im Durchschnitt nach 17 Tagen (Bereich 7-30 Tage) wieder ein, wenn Desogestrel nach 2 Zyklen (56 aufeinander folgende Tage) abgesetzt wurde.

In einer vergleichenden Studie zur Wirksamkeit (die eine maximale Zeit von 3 Stunden für vergessene Pillen erlaubte) betrug der Gesamt-ITT-Pearl-Index für Desogestrel 0,4 (95 %-Konfidenzintervall 0,09-1,20) im Vergleich zu 1,6 (95 %-Konfidenzintervall 0,42-3,96) für 30 µg Levonorgestrel.

Der Pearl-Index von Desogestrel ist mit dem für KOK in der üblichen Pillen-Population vergleichbar.

Die Behandlung mit *Yvette-ratiopharm*® führt zu einem erniedrigten Estradiolspiegel, welcher jenem der frühen Follikelphase entspricht. Klinisch relevante Einflüsse auf den Kohlenhydratstoffwechsel, den Lipidstoffwechsel und die Hämostase wurden nicht beobachtet.

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption
Nach oraler Einnahme wird Desogestrel (DSG) rasch resorbiert und in Etonogestrel (ENG) umgewandelt. Unter Steady-state Bedingungen werden maximale Plasmaspiegel 1,8 Stunden nach der Tabletteneinnahme erreicht. Die absolute Bioverfügbarkeit von ENG beträgt ungefähr 70 %.

Verteilung
ENG wird zu 95,5–99 % an Serumproteine gebunden, vorwiegend an Albumin und, in geringerem Maße, auch an SHBG.

Biotransformation
DSG wird über Hydroxylierung und Dehydrogenierung in den aktiven Metaboliten ENG umgewandelt. ENG wird primär über das cytochrome P450 3A (CYP3A) Isoenzym metabolisiert und anschließend mit Sulfat- und Glucuronid konjugiert.

Elimination
ENG wird mit einer Halbwertszeit von ungefähr 30 Stunden eliminiert, wobei zwischen einmaliger und wiederholter Einnahme kein Unterschied besteht. Ein Steady state wird nach 4–5 Tagen erreicht. Die Plasmaclearance von ENG nach intravenöser Gabe beträgt ca. 10 l pro Stunde. Die Ausscheidung von ENG und seiner Metaboliten in Form freier Steroide oder als Konjugate, erfolgt über den Urin und die Faeces (Verhältnis 1,5:1).

Bei stillenden Frauen wird ENG in einem Milch/Serum-Verhältnis von 0,37–0,55 in die Muttermilch ausgeschieden. Auf der Grundlage dieser Daten und einer geschätzten Milchaufnahme von 150 ml/kg/Tag könnte der Säugling 0,01–0,05 µg ENG pro Tag aufnehmen.

Spezielle Patientengruppen

Auswirkung einer Nierenfunktionsstörung
Es wurden keine Studien zur Bewertung der Auswirkung einer Nierenerkrankung auf die Pharmakokinetik von Desogestrel durchgeführt.

Auswirkung einer Leberfunktionsstörung
Es wurden keine Studien zur Bewertung der Auswirkung einer Leberfunktionsstörung auf die Pharmakokinetik von Desogestrel durchgeführt. Jedoch könnten Steroidhormone bei Frauen mit eingeschränkter Leberfunktion möglicherweise unzureichend metabolisiert werden.

Ethnische Gruppen
Es wurden keine Studien zur Beurteilung der Pharmakokinetik in ethnischen Gruppen durchgeführt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die in toxikologischen Studien aufgetretenen Wirkungen entsprechen den durch die hormonellen Eigenschaften von Desogestrel zu erklärenden Wirkungen.

Beurteilung der Risiken für die Umwelt (Environmental Risk Assessment [ERA])
Der Wirkstoff Etonogestrel bedeutet ein Umweltrisiko für Fische.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:
Lactose-Monohydrat
Maisstärke
Povidon K27-32
Stearinsäure (Ph.Eur.) [pflanzlich]
All-rac-alpha-Tocopherol
Hochdisperses Siliciumdioxid

Filmüberzug:
Hypromellose
Macrogol 400
Talkum
Titandioxid (E 171)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ohne Folienbeutel: 24 Monate
Im Folienbeutel verpackt: 36 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Ohne Folienbeutel:
Nicht über 25 °C lagern.

Im Folienbeutel verpackt:
Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/TE/PVdC/Aluminium-Blisterpackungen mit 28 Filmtabletten
Kalenderpackungen mit 1 x 28, 3 x 28 und 6 x 28 Filmtabletten
Die Blisterpackungen können in Folienbeuteln verpackt sein.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER

79460.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 25. Mai 2012
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 4. Dezember 2018

10. STAND DER INFORMATION

September 2026

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

ZUSÄTZLICHE ANGABEN ZUR BIOVERFÜGBARKEIT

Für *Yvette-ratiopharm® Filmtabletten* wurde im Jahr 2009 eine Bioverfügbarkeitsstudie an 36 Probandinnen im Vergleich zu einem Referenzpräparat durchgeführt. Die Studie brachte folgende Ergebnisse:

Pharmakokinetische Parameter von Etonogestrel (aktiver Metabolit) nach Einmalgabe von 1 Filmtablette *Yvette-ratiopharm® Filmtablette* bzw. Referenzpräparat:

	Yvette-ratiopharm® Filmtabletten (MW ± SD)	**Referenzpräparat** (MW ± SD)
C_{max} [ng/ml]	0,79 ± 0,31	0,74 ± 0,27
AUC_{0-} [h x ng/ml]	8,78 ± 13,64	9,99 ± 15,61

C_{max} maximale Plasmakonzentration
AUC Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve
MW Mittelwert
SD Standardabweichung

Yvette-ratiopharm® 75 Mikrogramm Filmtabletten

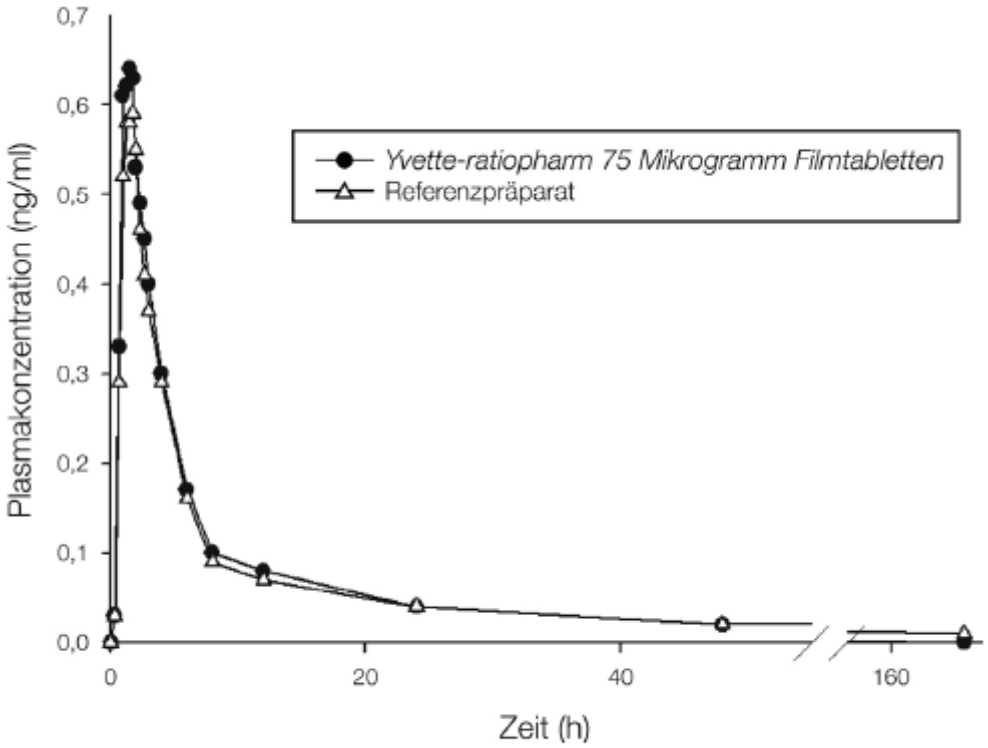

Abb. 1: Mittelwerte und Standardabweichungen der Plasmakonzentration von Etonogestrel (aktiver Metabolit) nach Einmalgabe von einer ***Yvette-ratiopharm® 75 Mikrogramm Filmtablette*** und Referenzpräparat

Die mittlere relative Bioverfügbarkeit von *Yvette-ratiopharm® 75 Mikrogramm Filmtabletten* im Vergleich zum Referenzpräparat beträgt für Etonogestrel 100,6%. Die statistische Bewertung der pharmakokinetischen Zielgrößen AUC und C_{max} dieser Studie beweist Bioäquivalenz zum Referenzpräparat.