

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.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
 1 Filmtablette enthält 36,56 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Filmtablette

Weiß bis beigefarbene, runde, konvexe Filmtabletten.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Zur oralen Kontrazeption.

Bei der Entscheidung, Estelle zu verschreiben, sollten die aktuellen, individuellen Risikofaktoren der einzelnen Frauen, insbesondere im Hinblick auf venöse Thromboembolien (VTE), berücksichtigt werden. Auch sollte das Risiko für eine VTE bei Anwendung von Estelle mit dem anderer kombinierter hormonaler Kontrazeptiva (KHK) verglichen werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Art der Anwendung: zum Einnehmen.

Dosierung

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 hormonaler Kontrazeptiva (im letzten Monat) Mit der Einnahme wird am 1. Tag des Zyklus (1. Tag der Monatsblutung) begonnen. Wenn die Einnahme zwischen Tag 2 und 5 begonnen wird, sollte zusätzlich während der ersten 7 Tage der Tabletteneinnahme eine nicht hormonale Methode zur Kontrazeption angewendet werden.

- Wechsel von einem anderen Kombinationspräparat (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 wird, 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-freisetzenden 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

Da in dem unmittelbar auf eine Entbindung folgenden Zeitraum das Risiko thromboembolischer Ereignisse erhöht ist, sollte die Einnahme oraler Kontrazeptiva nicht früher als 28 Tage nach einer Geburt bei nicht stillenden Frauen oder nach einem Abort im zweiten Trimenon begonnen werden. Während der ersten 7 Einnahmetage soll zusätzlich eine nicht-hormonale Verhütungsmethode angewendet werden. Wenn jedoch 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.

Dauer der Anwendung

Estelle kann solange angewendet werden, wie eine hormonale Methode der Kontrazeption gewünscht wird und die Vorteile einer hormonalen Kontrazeption die gesundheitlichen Risiken überwiegen (zu regelmäßigen Kontrolluntersuchungen siehe Abschnitt 4.4).

Vorgehen bei vergessener Einnahme

Estelle enthält eine niedrige Dosierung der beiden Hormone und demzufolge ist die Spanne der kontrazeptiven Wirksamkeit eng, wenn eine Tablette vergessen wurde.

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.

Wenn die auf die vergessene Einnahme folgende übliche Entzugsblutung ausbleibt, muss eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden, bevor mit einer neuen Blisterpackung begonnen wird.

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 wurden 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 Einnahmeverbote 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 Einnahmeverbote befolgt und es 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, muss die Möglichkeit einer Schwangerschaft in Betracht gezogen werden.

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 empfangnisverhütende 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, maximal 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 Entzugsblutung) während der Einnahme der nächsten Packung nicht zu einer Entzugsblutung, aber zu Durchbruch- und Schmierblutungen kommt.

4.3 Gegenanzeigen

Kombinierte orale Kontrazeptiva (KOK) dürfen bei Vorliegen einer der folgenden Erkrankungen nicht angewendet werden. Wenn eine dieser Erkrankungen während der Anwendung des KOK zum ersten Mal auftritt, muss das Arzneimittel sofort abgesetzt werden.

- Vorliegen einer oder Risiko für eine venöse Thromboembolie (VTE)
 - Venöse Thromboembolie – bestehende VTE (auch unter Therapie mit Antikoagulantien) oder VTE in der Vorgeschichte (z. B. tiefe Venenthrombose [TVT] oder Lungenembolie [LE])
 - Bekannte erbliche oder erworbene Prädisposition für eine venöse Thromboembolie, wie z. B. APC-Resistenz (einschließlich Faktor-V-Leiden), Antithrombin-III-Mangel, Protein-C-Mangel oder Protein-S-Mangel
 - Größere Operationen mit längerer Immobilisierung (siehe Abschnitt 4.4)
 - Hohes Risiko für eine venöse Thromboembolie aufgrund mehrerer Risikofaktoren (siehe Abschnitt 4.4)
- Vorliegen einer oder Risiko für eine arterielle Thromboembolie (ATE)
 - Arterielle Thromboembolie – bestehende ATE, ATE in der Vorgeschichte (z. B. Myokardinfarkt) oder Erkrankung im Prodromalstadium (z. B. Angina pectoris)
 - Zerebrovaskuläre Erkrankung – bestehender Schlaganfall, Schlaganfall oder prodromale Erkrankung (z. B. transitorische ischämische Attacke [TIA]) in der Vorgeschichte
 - Bekannte erbliche oder erworbene Prädisposition für eine arterielle Thromboembolie, wie z. B. Hyperhomocysteinämie und Antiphospholipid-Antikörper (Anticardiolipin-Antikörper, Lupusantikoagulans), eine thrombogene Valvulopathie oder thrombogene Herzrhythmusstörungen
 - 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
 - Rauchen (siehe Abschnitt 4.4)
- bestehende oder vorausgegangene Pankreatitis, wenn diese mit schwerer Hypertriglyceridämie einhergeht
- bestehende oder vorausgegangene schwere Lebererkrankung, solange sich die Leberfunktionswerte nicht wieder normalisiert haben
- bestehende oder vorausgegangene Lebertumoren (gut- oder bösartig)
- bekannte oder vermutete sexualhormonabhängige maligne Tumoren (z. B. der Genitalien oder der Brust)
- diagnostisch nicht abgeklärte vaginale Blutungen
- Amenorrhö unbekannter Ursache
- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Estelle ist kontraindiziert für die gleichzeitige Anwendung mit Arzneimitteln, die Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir enthalten, mit Arzneimitteln, die Glecaprevir/Pibrentasvir oder Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir enthalten (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Gründe für die sofortige Beendigung der Einnahme von Estelle (siehe Abschnitt 4.3):

- eingetretene Schwangerschaft oder Verdacht darauf
- erste Anzeichen von Venenentzündungen bzw. Anzeichen für eine mögliche Thrombose (auch Netzhautthrombose), Embolie oder Myokardinfarkt (siehe „Warnhinweise“ weiter unten)
- ständig erhöhter Blutdruck auf Werte über 140/90 mmHg. Die neuerliche Einnahme von KOK kann erwogen werden, sobald sich die Blutdruckwerte unter antihypertensiver Behandlung normalisiert haben.
- geplante Operation (mindestens 4 Wochen vorher) und/ oder längere Immobilisation (z. B. nach Unfällen). Die Einnahme sollte frühestens 2 Wochen nach vollständiger Remobilisierung wieder aufgenommen werden.
- erstmaliges Auftreten oder Verschlechterung einer Migräne
- wenn Kopfschmerzen ungewohnt häufig, anhaltend oder stark auftreten bzw. sich plötzlich fokale neurologische Symptome entwickeln (mögliche erste Anzeichen eines Schlaganfalls)
- starke Oberbauchschmerzen, Lebervergrößerung oder Anzeichen einer intraabdominellen Blutung (mögliche Hinweise auf einen Lebertumor)
- Auftreten von Ikterus, Hepatitis, generalisiertem Pruritus, Cholestase sowie auffälligen Leberfunktionswerten. Bei eingeschränkter Leberfunktion werden Steroidhormone vermindert metabolisiert.
- akute Entgleisung eines Diabetes mellitus
- Neu- oder Wiederauftreten einer Porphyrie

Erkrankungen/ Risikofaktoren, die eine besondere ärztliche Überwachung erfordern:

- Rauchen
- Frauen ab 35 Jahre (siehe „Warnhinweise“ weiter unten)

Warnhinweise

Die Eignung von Estelle 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 sollte sich die Anwenderin an ihren Arzt wenden, um zu entscheiden, ob die Anwendung von Estelle beendet werden sollte.

Risiko für eine venöse Thromboembolie (VTE)

Die Anwendung jedes kombinierten hormonalen Kontrazeptivums (KHK) erhöht das Risiko für eine venöse Thromboembolie (VTE) im Vergleich zur Nichtanwendung. Arzneimittel, die Levonorgestrel, Norgesti-

mat oder Norethisteron enthalten, sind mit dem geringsten Risiko für eine VTE verbunden. Das Risiko für VTE ist im allerersten Jahr der Anwendung am höchsten. Es gibt zudem Hinweise, dass das Risiko erhöht ist, wenn die Anwendung von KHK nach einer Unterbrechung von 4 oder mehr Wochen wieder aufgenommen wird.

Ungefähr 2 von 10.000 Frauen, die kein KHK anwenden und nicht schwanger sind, erleiden im Verlauf eines Jahres eine VTE. Bei jeder einzelnen Frau kann das Risiko jedoch in Abhängigkeit von ihren zugrunde liegenden Risikofaktoren bedeutend höher sein (siehe unten).

Ungefähr 6¹ von 10.000 Frauen, die ein Levonorgestrel-haltiges KHK anwenden und nicht schwanger sind, erleiden im Verlauf eines Jahres eine VTE.

Die Anzahl an VTE pro Jahr ist geringer als die erwartete Anzahl während der Schwangerschaft oder in der Zeit nach der Geburt. VTE verlaufen in 1–2 % der Fälle tödlich.

Siehe Abbildung

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

Risikofaktoren für VTE

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

Estelle 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 erachtet wird, darf kein KHK verschrieben werden (siehe Abschnitt 4.3).

Es besteht kein Konsens über die mögliche Rolle von Varizen und oberflächlicher Thrombophlebitis bezüglich des Beginns oder Fortschreitens einer Venenthrombose.

Das erhöhte Risiko einer Thromboembolie in der Schwangerschaft und insbesondere während der 6-wöchigen Dauer des Wochenbetts muss berücksichtigt werden (Informationen zur „Schwangerschaft und Stillzeit“ siehe Abschnitt 4.6).

Symptome einer VTE (tiefe Beinvenenthrombose und Lungenembolie)

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

Jährliche Anzahl an VTE-Ereignissen pro 10.000 Frauen

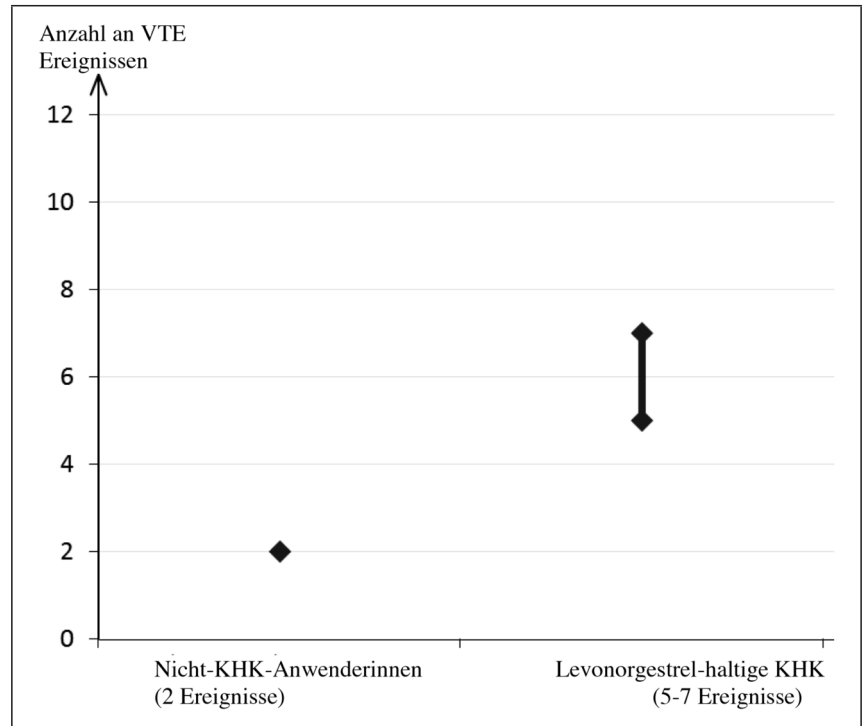


Tabelle: Risikofaktoren für VTE

Risikofaktor	Anmerkung
Adipositas (Body-Mass-Index über 30 kg/m ²)	Das Risiko nimmt mit steigendem BMI deutlich zu. Besonders wichtig, wenn weitere Risikofaktoren vorliegen.
Längere Immobilisierung, größere Operationen, jede Operation an Beinen oder Hüfte, neurochirurgische Operation oder schweres Trauma	In diesen Fällen ist es ratsam, die Anwendung der Tablette (bei einer geplanten Operation mindestens vier Wochen vorher) zu unterbrechen und erst zwei Wochen nach der kompletten Mobilisierung wieder aufzunehmen. Es ist eine andere Verhütungsmethode anzuwenden, um eine ungewollte Schwangerschaft zu verhindern.
Hinweis: Eine vorübergehende Immobilisierung einschließlich einer Flugreise von > 4 Stunden Dauer kann ebenfalls einen Risikofaktor für eine VTE darstellen, insbesondere bei Frauen mit weiteren Risikofaktoren.	Eine antithrombotische Therapie muss erwogen werden, wenn Estelle nicht vorab abgesetzt wurde.
Familiäre Vorbelastung (jede venöse Thromboembolie bei einem Geschwister oder Elternteil, insbesondere in relativ jungen Jahren, z. B. jünger als 50 Jahre).	Bei Verdacht auf eine genetische Prädisposition ist die Frau zur Beratung an einen Spezialisten zu überweisen, bevor eine Entscheidung über die Anwendung eines KHKs getroffen wird.
Andere Erkrankungen, die mit einer VTE verknüpft sind.	Krebs, systemischer Lupus erythematodes, hämolytisches urämisches Syndrom, chronisch entzündliche Darmerkrankung (Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa) und Sichelzellerkrankheit
Zunehmendes Alter	Insbesondere älter als 35 Jahre
Die ersten 4 Wochen nach einer Geburt oder einer Fehlgeburt im 2. Trimenon	siehe auch Abschnitt 4.2

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.

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

Einige dieser Symptome (z. B. „Kurzatmigkeit“, „Husten“) sind unspezifisch und können als häufiger vorkommende und weniger schwerwiegende Ereignisse fehlinterpretiert werden (z. B. als Atemwegsinfektionen).

Andere Anzeichen für einen Gefäßverschluss können plötzlicher Schmerz sowie Schwellung und leicht bläuliche Verfärbung einer Extremität sein.

Tritt der Gefäßverschluss im Auge auf, können die Symptome von einem schmerzlosen verschwommenen Sehen bis zu einem Verlust des Sehvermögens reichen. In manchen Fällen tritt der Verlust des Sehvermögens sehr plötzlich auf.

Risiko für eine arterielle Thromboembolie (ATE)

Epidemiologische Studien haben die Anwendung von KHK mit einem erhöhten Risiko für arterielle Thromboembolie (Myokardinfarkt) oder apoplektischen Insult (z. B. transitorische ischämische Attacke, Schlaganfall) in Verbindung gebracht. Arterielle thromboembolische Ereignisse können tödlich verlaufen.

Risikofaktoren für ATE

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

Symptome einer ATE

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

Bei einem apoplektischen Insult können folgende Symptome auftreten:

- plötzliches Taubheitsgefühl oder Schwäche in Gesicht, Arm oder Bein, besonders auf einer Körperseite;
- plötzliche Gehschwierigkeiten, Schwindelgefühl, Gleichgewichtsverlust oder Koordinationsstörungen;
- plötzliche Verwirrtheit, Sprech- oder Verständnisschwierigkeiten;
- 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:

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 30 Jahren, die weiterhin rauchen, ist dringend zu empfehlen, eine andere Verhütungsmethode anzuwenden.
Hypertonie	
Adipositas (Body-Mass-Index über 30 kg/m ²)	Das Risiko nimmt mit steigendem BMI deutlich zu. Besonders wichtig bei Frauen mit zusätzlichen Risikofaktoren.
Familiäre Vorbelastung (jede arterielle Thromboembolie bei einem Geschwister oder Elternteil, insbesondere in relativ jungen Jahren, d. h. jünger als 50 Jahre).	Bei Verdacht auf eine genetische Prädisposition ist die Frau zur Beratung an einen Spezialisten zu überweisen, bevor eine Entscheidung über die Anwendung eines KHKs getroffen wird.
Migräne	Ein Anstieg der Häufigkeit oder des Schweregrads der Migräne während der Anwendung von KHK (die einem zerebrovaskulären Ereignis vorausgehen kann) kann ein Grund für ein sofortiges Absetzen sein.
Andere Erkrankungen, die mit unerwünschten Gefäßereignissen verknüpft sind.	Diabetes mellitus, Hyperhomocysteinämie, Erkrankung der Herzklappen und Vorhofflimmern, Dyslipoproteinämie und systemischer Lupus erythematoses.

- Schmerz, Unbehagen, Druck, Schweregefühl, Enge- oder Völlegefühl in Brust, Arm oder unterhalb des Sternums;
- in den Rücken, Kiefer, Hals, Arm, Magen ausstrahlende Beschwerden;
- Völlegefühl, Indigestion oder Erstickungsgefühl;
- Schwitzen, Übelkeit, Erbrechen oder Schwindelgefühl;
- extreme Schwäche, Angst oder Kurzatmigkeit;
- schnelle oder unregelmäßige Herzschläge.

Tumorerkrankungen

Einige epidemiologische Studien weisen auf ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Zervixkarzinoms unter Langzeitanwendung (> 5 Jahre) von KOK hin. Es besteht aber noch immer Unstimmigkeit darüber, in welchem Ausmaß dies auch auf Unterschiede im Sexualverhalten und andere Faktoren wie Infektionen mit dem humanen Papillomavirus (HPV) zurückzuführen ist.

Eine Metaanalyse von 54 epidemiologischen Studien zeigte ein geringfügig erhöhtes relatives Risiko (RR = 1,24) für die Diagnose Brustkrebs bei Frauen, die derzeit KOK einnehmen. Dieses erhöhte Risiko geht innerhalb von 10 Jahren nach Absetzen des KOK allmählich zurück. Da Brustkrebs bei Frauen unter 40 Jahren selten auftritt, ist die Anzahl zusätzlicher Brustkrebsfälle bei ehemaligen oder momentanen Anwenderinnen oraler Kontrazeptiva klein im Vergleich zum Gesamtrisiko für Brustkrebs. Diese Studien liefern keinen Nachweis der Ursachen.

Das beobachtete erhöhte Risiko ist möglicherweise auf eine frühzeitigere Diagnose des Brustkrebses bei Anwenderinnen, die biologischen Wirkungen der KOK oder auch eine Kombination von beiden zurückzuführen. Die bei Anwenderinnen diagnostizierten Tumore scheinen in einem früheren klinischen Stadium zu sein als die bei Nicht-Anwenderinnen diagnostizierten Tumore.

Selten wurde bei KOK-Anwenderinnen über gutartige Lebertumoren und noch seltener über bösartige Lebertumoren berichtet. In Einzelfällen führten diese Tumoren zu lebensbedrohlichen intraabdominellen Blutungen. Wenn starke Oberbauchbeschwerden, eine Lebervergrößerung oder Anzeichen einer intraabdominellen Blutung bei Anwenderinnen oraler Kontrazeptiva auftreten, soll ein Lebertumor in die differentialdiagnostischen Überlegungen einbezogen werden.

Die Anwendung höher dosierter KOK (50 µg Ethinylestradiol) senkt das Risiko für Endometrium- und Ovarialkarzinome. Ob dies auch auf niedriger dosierte KOK zutrifft, muss noch geklärt werden.

Sonstige Erkrankungen

Frauen mit Hypertriglyceridämie oder einer diesbezüglich positiven Familienanamnese können ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Pankreatitis unter der Einnahme von KOK haben.

Obwohl bei vielen Frauen unter Anwendung von KOK leichte Blutdruckanstiege beobachtet wurden, sind klinisch relevante Blutdruckerhöhungen 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; Porphyrurie; systemischer Lupus erythematoses; hämolytisch-urämisches Syndrom; Sydenham-Chorea; Herpes gestationis; otosklerotisch bedingter Hörverlust.

Exogen verabreichte Estrogene können Symptome eines hereditären und erworbenen Angioödems auslösen oder verschlimmern.

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, macht das Absetzen des KOK erforderlich.

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

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.

Unter Anwendung von KOK wurde über 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 und UV-Strahlung zu meiden.

Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Estelle nicht einnehmen.

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 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 Estelle

im Vergleich zu anderen KHK, die Symptome einer VTE und ATE, die bekannten Risikofaktoren und darauf, was im Falle einer vermuteten Thrombose zu tun ist.

Die Anwenderin ist zudem darauf hinzuweisen, die Gebrauchsinformation sorgfältig zu lesen und den darin gegebenen Empfehlungen zu folgen. Häufigkeit und Art der Untersuchungen richten sich nach den gängigen Untersuchungsleitlinien und sollten individuell auf die Frau abgestimmt werden.

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

Verminderte Wirksamkeit

Die kontrazeptive Wirksamkeit von KOK kann vermindert sein, wenn Tabletten vergessen werden (siehe Abschnitt 4.2), bei Magen-Darm-Beschwerden (siehe Abschnitt 4.2) oder wenn gleichzeitig andere Arzneimittel eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.5).

Wenn KOK und Johanniskraut gleichzeitig eingenommen werden, wird eine zusätzliche nichthormonale Verhütungsmethode empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

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.

Wenn beides ausgeschlossen wurde, kann Estelle weiter eingenommen oder zu einem anderen Präparat gewechselt werden. Wenn das KOK nicht regelmäßig eingenommen wurde oder in Kombination mit bestimmten anderen Arzneimitteln, können Zwischenblutungen auftreten, die Hinweis auf eine reduzierte kontrazeptive Wirksamkeit sein können (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5).

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

Nach dem Absetzen von hormonalen Kontrazeptiva kann es längere Zeit dauern, bis wieder ein normaler Zyklus abläuft. Bei einigen Frauen kann es zu Amenorrhö (möglicherweise mit Anovulation) oder Oligo-

menorrhö kommen, insbesondere wenn diese Zyklusstörungen früher schon aufgetreten waren.

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 Estelle

Wechselwirkungen können mit Arzneimitteln vorkommen, die mikrosomale Enzyme induzieren. Dies kann eine erhöhte Clearance von Sexualhormonen zur Folge haben und zu Durchbruchblutungen und/oder kontrazeptivem Versagen führen.

Handhabung

Die Enzyminduktion kann bereits nach wenigen Behandlungstagen beobachtet werden. Eine maximale Enzyminduktion wird im Allgemeinen innerhalb von einigen Wochen beobachtet. Nach Behandlungsende kann die Enzyminduktion ca. 4 Wochen erhalten bleiben.

Kurzzeitbehandlung

Frauen, die mit einem enzym-induzierenden Arzneimittel behandelt werden, sollten vorübergehend eine Barrieremethode oder eine andere Verhütungsmethode zusätzlich zu dem KOK anwenden. Die Barrieremethode muss während der gesamten Dauer der gleichzeitigen Anwendung der Arzneimittel und bis zu 28 Tage nach Absetzen der Behandlung verwendet werden. Wenn eines dieser Arzneimittel auch dann noch weiter eingenommen werden muss, wenn eine Blisterpackung des KOK aufgebraucht ist, sollte direkt ohne das übliche einnahmefreie Intervall mit der Einnahme aus der nächsten Blisterpackung des KOK begonnen werden.

Langzeitbehandlung

Bei Frauen unter längerfristiger Behandlung mit Leberenzym-induzierenden Wirkstoffen wird die Anwendung einer anderen zuverlässigen, nichthormonalen Verhütungsmethode empfohlen.

Die folgenden Wechselwirkungen wurden in der Literatur beschrieben.

Substanzen, die die Clearance von KOK erhöhen (verminderte Wirksamkeit von KOK durch Enzyminduktion) wie z. B.:

Barbiturate, Bosentan, Carbamazepin, Phenytoin, Primidon, Rifampicin und HIV-Arzneimittel Ritonavir, Nevirapin, Efavirenz und möglicherweise auch Felbamate, Griseofulvin, Oxcarbazepin, Topiramate und Arzneimittel mit dem pflanzlichen Wirkstoff aus Johanniskraut (*Hypericum perforatum*).

Pflanzliche Präparate, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten, sollen nicht gleichzeitig mit Estelle verwendet werden, da sie die kontrazeptive Wirksamkeit von Estelle reduzieren können. Über Durchbruchblutungen und unbeabsichtigte Schwangerschaften wurde berichtet. Er enzyminduzierende Effekt kann bis zu 2 Wochen nach Beendigung der Behandlung mit Johanniskraut anhalten.

Substanzen mit unterschiedlicher Wirkung auf die Clearance von KOK:

Viele HIV-Proteaseinhibitoren und nicht-nukleosidale Reverse-Transkriptase-Hemmer, einschließlich HCV-Inhibitoren, können bei gleichzeitiger Verabreichung mit KOK die Plasmakonzentrationen von Estrogenen und Gestagenen erhöhen oder senken. Diese Veränderungen können in einigen Fällen klinisch relevant sein.

Daher sollte die Fachinformation von gleichzeitig verabreichten HIV/HCV-Arzneimitteln zu Rate gezogen werden, um potentielle Wechselwirkungen und etwaige damit in Zusammenhang stehende Empfehlungen festzustellen. Im Zweifelsfall sollten Frauen, die unter einer Therapie mit Proteasehemmern oder nicht-nukleosidischen Reverse Transkriptase-Hemmern stehen, immer eine zusätzliche Barriere-methode zur Verhütung anwenden.

Folgende Wirkstoffe können die Serumkonzentration der in Estelle enthaltenen Sexualsteroiden erhöhen (Enzyminhibitoren)

- Wirkstoffe, die die Sulfatierungen von Ethinylestradiol in der Magen-Darm-Wand hemmen, z.B. Ascorbinsäure oder Paracetamol
- Atorvastatin (Erhöhung der AUC von Ethinylestradiol um 20 %)
- Wirkstoffe, die die mikrosomalen Enzyme in der Leber hemmen (starke und moderate CYP 3A4-Inhibitoren), wie Imidazol-Antimykotika (z.B. Itraconazol, Voriconazol, Fluconazol), Verapamil, Makrolide (z.B. Clarithromycin, Erythromycin, Troleandomycin), Diltiazem und Grapefruitsaft können die Plasmakonzentrationen von Estrogenen und Gestagenen von beiden erhöhen.

Substanzen, die die Wirkstoffkonzentrationen von KOK erhöhen (Enzyminhibitoren):

Die klinische Relevanz potentieller Wechselwirkungen mit Enzyminhibitoren bleibt unbekannt.

Eine gleichzeitige Einnahme von starken CYP3A4-Inhibitoren kann den Plasmaspiegel des Östrogenen oder des Gestagenen von beiden erhöhen.

Für Etoricoxib in Dosierungen von 60 bis 120 mg/Tag wurde gezeigt, dass es die Plasmakonzentrationen von Ethinylestradiol 1,4- bis 1,6fach erhöht, wenn gleichzeitig KOK genommen werden, die 35 Mikrogramm Ethinylestradiol enthalten.

Einfluss von Estelle auf andere Arzneimittel

Troleandomycin kann bei gleichzeitiger Gabe mit KOKs das Risiko einer intrahepatischen Cholestase erhöhen.

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).

Levonorgestrel/ Ethinylestradiol kann die Metabolisierung anderer Wirkstoffe beeinflussen:

- über die Hemmung hepatisch-mikrosomaler Enzyme mit der Folge erhöhter Serumkonzentrationen von Wirkstoffen

wie z.B. Diazepam (und einigen anderen Benzodiazepinen), Ciclosporin, Theophyllin, Melatonin, Tizanidin und Glukokortikoide

- über die Induktion der hepatischen Glukuronidierung mit der Folge erniedrigter Serumkonzentrationen z.B. von Clofibrat, Morphin, Lorazepam (sowie einigen anderen Benzodiazepinen) und Lamotrigin

In vitro ist Ethinylestradiol ein reversibler Inhibitor von CYP 2C19, CYP 1A1 und CYP 1A2 sowie ein Mechanismus basierter Inhibitor von CYP 3A4/5, CYP 2C8 und CYP 2J2. In klinischen Studien führte die Anwendung eines hormonalen Kontrazeptivums, das Ethinylestradiol enthält, nicht zu einem erhöhten oder nur zu einem schwachen Anstieg der Plasmakonzentrationen von CYP 3A4-Substraten (z.B. Midazolam), während die Plasmakonzentrationen von CYP 1A2-Substraten schwach (z.B. Theophyllin) oder mäßig (z.B. Tizanidin) erhöht sein konnten.

Der Bedarf an Insulin oder oralen Antidiabetika kann infolge einer Beeinflussung der Glukosetoleranz verändert sein.

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Während klinischer Studien mit Patienten, deren Hepatitis-C-Virus-Infektionen (HCV) mit Arzneimitteln behandelt wurden, die Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir mit oder ohne Ribavirin enthielten, traten Erhöhungen der Transaminase (ALT) bis über das 5-Fache des oberen normalen Grenzwertes (Upper Limit of Normal, ULN) signifikant häufiger bei Frauen auf, die ethinylestradiolhaltige kombinierte hormonelle Kontrazeptiva(KHK) verwendeten. Außerdem wurden ALT-Erhöhungen auch bei Frauen beobachtet, die ethinylestradiolhaltige Arzneimittel wie KHK verwendeten und mit Glecaprevir/Pibrentasvir oder mit Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.3).

Deshalb müssen Anwenderinnen von Estelle auf eine alternative Verhütungsmethode (z.B. Verhütungsmittel, die nur ein Gestagen enthalten oder nichthormonelle Methoden) wechseln, bevor sie mit der Behandlung mit diesen dieser Arzneimittelkombinationen beginnen. Zwei Wochen nach Beendigung der Behandlung mit diesen dieser Arzneimittelkombinationen kann mit Estelle wieder begonnen werden.

Labortests

Die Anwendung von steroidal Kontrazeptiva kann die Ergebnisse bestimmter Labortests beeinflussen, 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. Im Allgemeinen bleiben diese Veränderungen jedoch innerhalb des Normbereichs. Art und Ausmaß sind zum Teil abhängig von der Dosis der angewendeten Hormone.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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. Allgemeine Erfahrungen mit KOK während einer Schwangerschaft geben jedoch keinen Hinweis auf einen tatsächlichen unerwünschten Effekt beim Menschen.

Die zur Anwendung von Ethinylestradiol/Levonorgestrel 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. Bislang sind keine relevanten epidemiologischen Daten verfügbar.

Das erhöhte VTE-Risiko in der Zeit nach der Geburt sollte vor der erneuten Anwendung nach einer Anwendungspause beachtet werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Stillzeit

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 vollständig abgestillt 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

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

4.8 Nebenwirkungen

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen
Die Einnahme von kombinierten oralen Kontrazeptiva ist verbunden mit einem erhöhten Risiko für:

- arterielle und venöse thromboembolische Erkrankungen (z.B. venöse Thrombosen, Lungenembolien, zerebrovaskuläre Ereignisse [ischämischer und hämorrhagischer Schlaganfall,

transitorische ischämische Attacke], Herzinfarkt)

- gutartige Lebertumoren (z. B. fokale noduläre Hyperplasie, hepatische Adenome)
- intraepitheliale zervikale Neoplasien und Zervixkarzinom
- Mammakarzinom

Die häufigsten ($\geq 1/10$) mit der Anwendung von Estelle verbundenen Nebenwirkungen sind Kopfschmerzen (einschließlich Migräne), Schmier- und Zwischenblutungen.

Weiterhin wurden die folgenden Nebenwirkungen unter Anwendung von Ethinylestradiol/Levonorgestrel-haltigen kombinierten oralen Kontrazeptiva beobachtet. Bei den Häufigkeitsangaben werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

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

Siehe Tabelle auf Seite 8

Weiterhin wurden unter Anwendung kombinierter oraler Kontrazeptiva folgende Nebenwirkungen berichtet. Die Häufigkeit dieser Nebenwirkungen lässt sich aus den Berichten nicht berechnen.

- Sehnervenentzündung (kann zu teilweisem oder vollständigem Verlust des Sehvermögens führen), Thrombose der Retinageschichten,
- Verschlechterung einer Varikosis,
- Pankreatitis bei gleichzeitig bestehender, schwerer Hypertriglyceridämie,
- Ischämische Kolitis,
- Leberschaden (z. B. Hepatitis, Leberfunktionsstörung),
- Gallenblasenerkrankung, einschließlich Gallensteine (KOK können zum Auftreten einer Gallenblasenerkrankung führen oder eine vorbestehende Gallenblasenerkrankung verschlechtern),
- Hämolytisch-urämisches Syndrom,
- Herpes gestationis,
- Otosklerose,
- Verschlechterung eines systemischen Lupus erythematodes,
- Verschlechterung einer Porphyrie,
- Verschlechterung einer Chorea minor (Sydenham),
- Verschlechterung einer Depression,
- Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen (Morbus Crohn und Colitis ulcerosa),
- Endometriose, Uterusmyom
- Epilepsie

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: <http://www.bfarm.de> anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es liegen keine Berichte über eine Überdosierung mit Ethinylestradiol/Levonorgestrel vor. Gestützt auf die allgemeinen Erfahrungen mit kombinierten 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

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).

Wirkmechanismus:
Die kontrazeptive Wirkung der Kombination Ethinylestradiol/Levonorgestrel beruht auf der Wechselwirkung verschiedener Faktoren. Die wichtigsten dieser Faktoren sind die Hemmung der Ovulation und die Veränderungen des Zervikalschleims.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Levonorgestrel

Resorption

Levonorgestrel wird nach oraler Gabe rasch und vollständig resorbiert. Maximale Levonorgestrel-Serumkonzentrationen von etwa 4,9 ng/ml werden etwa 1–2 Stunden nach der Einnahme erreicht. Die relative Bioverfügbarkeit im Vergleich zu einer wässrigen Lösung beträgt 101 %.

Verteilung

Die Serumspiegel von Levonorgestrel sinken in zwei Phasen. Die terminale Phase ist durch eine Halbwertszeit von etwa 25 Stunden gekennzeichnet.

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 albumingebundenen Fraktion. Das scheinbare Verteilungsvolumen von Levonorgestrel beträgt nach einer einmaligen Dosis 129 l.

Biotransformation

Levonorgestrel wird vornehmlich durch Reduktion an der Δ^4 -3-oxo-Gruppe und Hydroxylierung an Position 2 α , 1 β und 16 β und anschließender Konjugation verstoffwechselt. Die Mehrzahl der Metaboliten, die im Blut zirkulieren, sind Sulfate des 3 α , 5 β -Tetrahydrolevonorgestrel, während die Ausscheidung vorwiegend in Form von Glucuroniden erfolgt. Ein Teil des unveränderten Levonorgestrels zirkuliert auch als

1 β -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

Levonorgestrel und seine Metaboliten werden hauptsächlich mit dem Urin (40–68 %) und zu ca. 16–48 % mit den Faeces ausgeschieden.

Fließgleichgewicht (Steady-state)

Während der kontinuierlichen Anwendung von Ethinylestradiol/Levonorgestrel steigen die Levonorgestrel-Spiegel im Serum etwa um das Dreifache und erreichen während der zweiten Hälfte des Behandlungszyklus ihr Fließgleichgewicht (Steady-state). Die Pharmakokinetik von Levonorgestrel wird beeinflusst durch die SHBG-Spiegel im Serum, die während der Anwendung von Estradiol um das 1,5- bis 1,6fache erhöht sind. Deshalb sind beim Fließgleichgewicht die Clearance-Rate aus dem Serum und das Verteilungsvolumen leicht vermindert (0,7 ml/min/kg bzw. etwa 100 l).

Ethinylestradiol

Resorption

Ethinylestradiol wird nach oraler Gabe rasch und vollständig resorbiert. Maximale Serumkonzentrationen von etwa 54 pg/ml werden innerhalb der ersten 2 Stunden nach Tabletteneinnahme erreicht. Während der Resorption und des First-pass-Leberstoffwechsels wird Ethinylestradiol umfassend metabolisiert, was zu einer mittleren oralen Bioverfügbarkeit von etwa 40 bis 45 % führt. Die relative Bioverfügbarkeit im Vergleich zu einer wässrigen Lösung beträgt 99 %.

Verteilung

Die Serumspiegel von Ethinylestradiol sinken in zwei Phasen, die durch Halbwertszeiten von etwa 1 Stunde bzw. 10 bis 20 Stunden gekennzeichnet sind.

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

Biotransformation

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 Metabolite gebildet, die als freie Metaboliten oder als Glucuronid- oder Sulfat-Konjugate nachweisbar sind. Ethinylestradiol unterliegt einem enterohepatischen Kreislauf.

Elimination

Ethinylestradiol wird nicht in unveränderter Form ausgeschieden. Die Metaboliten werden über den Urin und die Galle in einem Verhältnis von 4:6 ausgeschieden.

Fließgleichgewicht (Steady-state) Nach der kontinuierlichen Anwendung von Ethinylestradiol/Levonorgestrel steigt die Ethinylestradiol-Konzentration im Serum etwa um das Zweifache. Auf Grund der täglichen Anwendung und der variablen Halbwertszeit in

Organsystem	Häufigkeitsangabe					
	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Vaginitis, einschließlich Candidiasis				
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)					hepatozelluläre Karzinome	
Erkrankungen des Immunsystems				allergische Reaktionen, Angioödem, schwere anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktionen mit Atem- und Kreislaufsymptomen		Verschlimmerung der Symptome eines hereditären und erworbenen Angioödems
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			Änderungen des Appetits (Zunahme oder Abnahme), Glukoseintoleranz			
Psychiatrische Erkrankungen		Stimmungsschwankungen, einschließlich Depression; Änderungen der Libido				
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerz (inkl. Migräne)	Nervosität und Schwindel				
Augenerkrankungen				Kontaktlinsenunverträglichkeit		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen	Bauchkrämpfe, Blähungen, Durchfall			
Leber- und Gallenerkrankungen				cholestatischer Ikterus		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Akne	Hautausschlag, Chloasma (Melasma), möglicherweise persistierend, Hirsutismus, Alopezie, Urtikaria	Erythema nodosum, Erythema multiforme		
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Schmier- und Zwischenblutungen	Brustschmerzen, Brustschwellung, Empfindlichkeit der Brüste, Brustvergrößerung, Brustdrüsensekretion, Dysmenorrhoe, Veränderungen des Menstruationsflusses, Veränderungen am Gebärmutterhals und der zervikalen Sekretion, Amenorrhoe				
Allgemeine Erkrankungen		Flüssigkeitsretention/Ödeme				
Gefäß-erkrankungen				Venöse Thromboembolie (VTE), Arterielle Thromboembolie (ATE)		
Untersuchungen		Gewichtsveränderungen (Zunahme oder Abnahme)	Blutdruckerhöhung, Veränderungen der Serumlipidspiegel, einschließlich Hypertriglyceridämie	Abnahme der Serumfolsäurespiegel (Serumfolsäurespiegel können durch KOK-Therapie vermindert sein. Im Falle einer Schwangerschaft, die kurz nach Absetzen des oralen Kontrazeptivums eintritt, können erniedrigte Serumfolatspiegel von klinischer Relevanz sein.)		

der terminalen Phase der Serum-Clearance wird das Fließgleichgewicht nach etwa 1 Woche erreicht.

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. Präklinische Daten für Ethinylestradiol und Levonorgestrel aus konventionellen Studien zur chronischen Toxizität, Genotoxizität und zum karzinogenen Potential zeigen keine relevanten Risiken für den Menschen außer denen, die bereits in anderen Abschnitten der Fachinformation beschrieben sind.

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-Blisterepackungen oder PP/KOK/PP-Aluminiumpackungen mit 21 Filmtabletten (Kalenderpackungen).

Packungsgrößen:

21 Filmtabletten
3 × 21 Filmtabletten
6 × 21 Filmtabletten

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 Germany GmbH
Lütticher Straße 5
53842 Troisdorf

Mitvertrieb:
Viatrix Healthcare GmbH
Lütticher Straße 5
53842 Troisdorf

8. Zulassungsnummer

71722.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/ Verlängerung der Zulassung

19.07.2010/29.01.2019

10. Stand der Information

Oktober 2022

11 Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt