

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Alessia® HEXAL® 0,06 mg/0,015 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede blassgelbe Filmtablette (wirkstoffhaltige Tablette) enthält 0,06 mg Gestoden und 0,015 mg Ethinylestradiol.

Die weißen Filmtabletten enthalten keinen Wirkstoff (Placebotabletten).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede blassgelbe Filmtablette (wirkstoffhaltige Tablette) enthält 35,4 mg Lactose (als Monohydrat).

Jede weiße Filmtablette (Placebotablette) enthält 35,5 mg Lactose (als Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Die wirkstoffhaltige Tablette ist eine blassgelbe, runde, beidseitig gewölbte Filmtablette.

Die Placebotablette ist eine weiße, runde, beidseitig gewölbte Filmtablette.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Orale hormonale Kontrazeption

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Frauen sollten über 28 aufeinander folgende Tage regelmäßig eine Tablette täglich zur gleichen Tageszeit einnehmen und darauf achten, dass sie die Einnahme nicht vergessen (jeweils eine wirkstoffhaltige blassgelbe Tablette an den ersten 24 Tagen und jeweils eine weiße Placebotablette an den nächsten 4 Tagen), ohne zwischen zwei Blisterpackungen eine Einnahmepause einzulegen.

Die Entzugsblutung beginnt üblicherweise 2 bis 3 Tage nach Einnahme der letzten wirkstoffhaltigen Tablette und kann auch nach Beginn der nächsten Blisterpackung noch anhalten.

Beginn der Behandlung mit Alessia HEXAL:

- Keine hormonale Kontrazeption im vorausgegangenen Monat:
Die Frauen sollten die erste Tablette am ersten Tag ihrer Periode einnehmen.
- Wechsel von einem anderen kombinierten hormonalen Kontrazeptivum (KHK), Vaginalring oder transdermalem Pflaster:
Die Frauen sollten die erste Tablette vorzugsweise am Tag nach der Einnahme der letzten wirkstoffhaltigen Tablette des vorherigen KHK einnehmen, spätestens jedoch am Tag nach der üblichen tablettenfreien oder Placebotabletten-Phase des vorherigen KHK. Falls ein Vaginalring oder transdermales Pflaster angewendet wurde, sollten die Frauen vorzugsweise am Tag der Entfernung mit der Einnahme von Alessia HEXAL beginnen, spätestens jedoch dann, wenn die nächste Applikation fällig wäre.

- Wechsel von einer reinen Gestagen-Methode („Minipille“, Injektion, Implantat) oder einem Gestagen-freisetzenden Intrauterin-System (IUS):
Die Umstellung von einer Gestagen-Pille kann an jedem beliebigen Tag erfolgen (die Umstellung von einem Implantat bzw. IUS am Tag von dessen Entfernung, die Umstellung von einem Injektionspräparat zum Zeitpunkt der nächsten fälligen Injektion), aber in allen Fällen sind die Frauen anzuweisen, an den ersten 7 Tagen der Tabletteneinnahme zusätzlich eine Barrieremethode anzuwenden.
- Nach einem Abort im ersten Trimenon:
Mit der Einnahme von Alessia HEXAL kann sofort begonnen werden. Eine zusätzliche Verhütungsmethode ist nicht erforderlich.
- Nach einer Entbindung oder nach einem Abort im zweiten Trimenon:
Den Frauen sollte empfohlen werden, 21 bis 28 Tage nach der Entbindung bzw. einem Abort im zweiten Trimenon mit der Einnahme zu beginnen. Wenn mit der Einnahme später begonnen wird, sollten die Frauen in den ersten 7 Tagen zusätzlich eine Barrieremethode anwenden. Falls jedoch bereits Geschlechtsverkehr stattgefunden hat, sollte vor dem Beginn der Einnahme von KHK eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden bzw. die Frauen sollten ihre erste Menstruationsblutung abwarten.

Informationen zur Stillzeit siehe Abschnitt 4.6.

Wenn eine oder mehrere Tabletten vergessen wurden

Die Zuverlässigkeit der Kontrazeption kann herabgesetzt sein, wenn die Einnahme der blassgelben Tabletten vergessen wurde, vor allem, wenn es sich um die ersten Tabletten der Blisterpackung handelt.

Wenn die versäumte Einnahme einer blassgelben Tablette innerhalb von 12 Stunden nach dem geplanten Einnahmezeitpunkt bemerkt wird, sollte die vergessene Tablette sofort eingenommen werden. Die Behandlung kann dann ganz normal durch Einnahme der nächsten Tablette zum gewohnten Zeitpunkt fortgeführt werden.

Wenn die versäumte Einnahme einer blassgelben Tablette mehr als 12 Stunden nach dem geplanten Einnahmezeitpunkt bemerkt wird, kann der Empfängnischutz beeinträchtigt sein. Für die Vorgehensweise im Fall von vergessenen Tabletten gelten die beiden folgenden grundsätzlichen Regeln:

- Die Tabletteneinnahme darf niemals länger als 7 Tage unterbrochen werden.
- Es ist eine ununterbrochene Tabletteneinnahme über 7 Tage erforderlich, um eine angemessene Suppression der Hypothalamus-Hypophysen-Ovar-Achse zu erreichen.

Dementsprechend kann die folgende Empfehlung für die tägliche Praxis gegeben werden:

Die letzte vergessene Tablette sollte sofort eingenommen werden, selbst wenn dadurch zwei Tabletten am selben Tag einzunehmen sind. Die Kontrazeptionsbehandlung wird dann bis zum Ende der Blisterpackung weiterhin fortgeführt. Während der nächsten 7 Tage sollte gleichzeitig eine mechanische Kontrazeption (Kondome, Spermizide) angewendet werden.

Falls in Woche 1 des Zyklus Tabletten vergessen wurden und innerhalb von 7 Tagen davor Geschlechtsverkehr stattgefunden hat, sollte an die Möglichkeit einer Schwangerschaft gedacht werden. Je mehr Tabletten vergessen wurden und je näher die vergessene Tabletteneinnahme zeitlich am regulären Placebotabletten-Intervall liegt, desto höher ist das Risiko einer Schwangerschaft.

Wenn die aktuelle Packung weniger als 7 blassgelbe Tabletten enthält, sollten die weißen Tabletten verworfen werden. Stattdessen sollte am Tag nach Einnahme der letzten blassgelben Tablette der aktuellen Packung mit der nächsten Blisterpackung begonnen werden. Es ist unwahrscheinlich, dass es bei der Anwenderin vor der Einnahme der wirkstofffreien Tabletten aus der zweiten Blisterpackung zu einer Entzugsblutung kommt, es können jedoch Schmier- oder Durchbruchblutungen auftreten.

Sollte die Patientin am Ende der zweiten Blisterpackung keine Entzugsblutung bekommen, muss die Möglichkeit einer Schwangerschaft ausgeschlossen werden, bevor die Behandlung fortgeführt wird.

Wenn die Einnahme von einer oder mehreren weißen Tabletten vergessen wurde, bleibt dies ohne Folgen, sofern der Zeitraum zwischen der Einnahme der letzten blassgelben Tablette aus der aktuellen Blisterpackung und der ersten blassgelben Tablette aus der folgenden Blisterpackung nicht mehr als 4 Tage beträgt.

Bei gastrointestinalen Erkrankungen:

Das Auftreten von zusätzlichen Erkrankungen des Verdauungstrakts, wie Erbrechen und starken Durchfällen, innerhalb von 4 Stunden nach Einnahme der Tabletten kann infolge einer verminderten Hormonaufnahme zu einer vorübergehenden Unwirksamkeit der Pille führen und erfordert die Maßnahmen, die empfohlen werden, nachdem die Einnahme vor weniger als 12 Stunden vergessen wurde. Zusätzliche Tabletten sollten einer Reservepackung entnommen werden. Wenn sich derartige Episoden an mehreren Tagen wiederholen, ist eine nicht-hormonale Kontrazeption (Kondom, Spermizide usw.) erforderlich, bis mit der nächsten Blisterpackung begonnen wird.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen

4.3 Gegenanzeigen

Kombinierte hormonale Kontrazeptiva (KHK) dürfen unter den folgenden Bedingungen nicht angewendet werden. Wenn eine dieser Erkrankungen während der Anwendung des KHK zum 1. Mal auftritt, muss das Arzneimittel sofort abgesetzt werden.

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- 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)
 - 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:
 - o Diabetes mellitus mit Gefäßschädigung
 - o schwere Hypertonie
 - o schwere Dyslipoproteinämie
- Vorliegen einer oder Risiko für eine venöse Thromboembolie (VTE)
 - venöse Thromboembolie – bestehende VTE (auch unter Therapie mit Antikoagulanzen) oder VTE in der Vorgeschichte (z. B. tiefe Venenthrombose [TVT] oder Lungenembolie [LE])
 - bekannte erbliche oder erworbene Prädisposition für 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)
- Leberadenome oder -tumoren oder aktive Lebererkrankung, solange sich die Leberfunktionswerte nicht normalisiert haben
- bekannte oder vermutete Malignome, die durch Geschlechtshormone beeinflusst werden (z. B. der Genitalorgane oder der Brust)
- diagnostisch nicht abgeklärte Vaginalblutungen

Alessia HEXAL 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**Warnhinweise**

Die Eignung von Alessia HEXAL sollte mit der Frau besprochen werden, falls eine der im Folgenden aufgeführten Erkrankungen oder Risikofaktoren vorliegt.

Bei einer Verschlechterung oder dem ersten Auftreten einer dieser Erkrankungen oder Risikofaktoren ist der Anwenderin anzuraten, sich an Ihren Arzt zu wenden, um zu entscheiden, ob die Anwendung von Alessia HEXAL 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, Norgestimat oder Norethisteron enthalten, sind mit dem geringsten Risiko für eine VTE verbunden. Andere Arzneimittel, wie Alessia HEXAL, können ein bis zu doppelt so hohes Risiko aufweisen. Die Entscheidung, ein Arzneimittel anzuwenden, das nicht zu denen mit dem geringsten VTE Risiko gehört, sollte nur nach einem Gespräch mit der Frau getroffen werden, bei dem sicherzustellen ist, dass sie Folgendes versteht:**

- das Risiko für eine VTE bei Anwendung von Alessia HEXAL,
- wie ihre vorliegenden individuellen Risikofaktoren dieses Risiko beeinflussen,
- und dass ihr Risiko für VTE in ihrem allerersten Anwendungsjahr am höchsten ist.
- Es gibt zudem Hinweise, dass das Risiko erhöht ist, wenn die Anwendung eines KHK nach einer Unterbrechung von 4 oder mehr Wochen wieder aufgenommen wird.

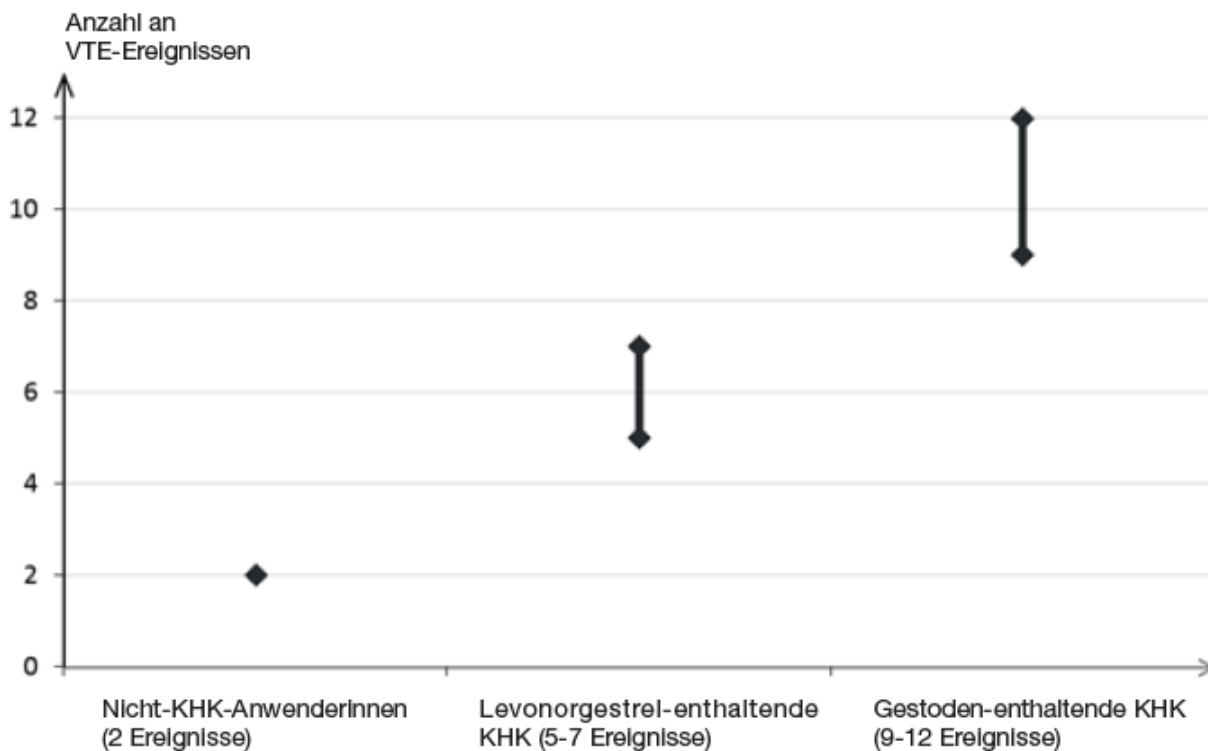
Ungefähr 2 von 10.000 Frauen, die kein KHK anwenden und nicht schwanger sind, erleiden im Verlauf eines Jahres eine VTE. Bei einer einzelnen Frau kann das Risiko jedoch in Abhängigkeit von ihren zugrunde liegenden Risikofaktoren bedeutend höher sein (siehe unten).

Es wird geschätzt¹, dass im Verlauf eines Jahres 9 bis 12 von 10.000 Frauen, die ein Gestoden-haltiges KHK anwenden, eine VTE erleiden; im Vergleich hierzu kommt es pro Jahr bei ungefähr 6² von 10.000 Frauen, die ein Levonorgestrel-haltiges KHK anwenden, zu einer VTE.

In beiden Fällen ist die Anzahl an VTE pro Jahr geringer als die erwartete Anzahl während der Schwangerschaft oder in der Zeit nach der Geburt.

VTE verlaufen in 1-2 % der Fälle tödlich.

Jährliche Anzahl an VTE-Ereignissen pro 10.000 Frauen



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

²Mittelwert 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

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).

Alessia HEXAL 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 ein KHK nicht verschrieben werden (siehe Abschnitt 4.3).

Tabelle: Risikofaktoren für VTE

Risikofaktor	Anmerkung
Adipositas (Body-Mass-Index über 30 kg/m ²)	Das Risiko nimmt mit steigendem BMI deutlich zu. Besonders wichtig, wenn weitere Risikofaktoren vorliegen.
Längere Immobilisierung, größere Operationen, jede Operation an Beinen oder Hüfte, neurochirurgische Operation oder schweres Trauma	In diesen Fällen ist es ratsam, die Anwendung des Pflasters/der Tablette/des Rings (bei einer geplanten Operation mindestens vier Wochen vorher) zu unterbrechen und erst zwei Wochen nach der kompletten Mobilisierung wieder aufzunehmen. Es ist eine andere Verhütungsmethode anzuwenden, um eine ungewollte Schwangerschaft zu verhindern.
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 Alessia HEXAL 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 erythematoses, hämolytisch-urämisches Syndrom, chronisch entzündliche Darmerkrankung (Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa) und Sichelzellerkrankheit
Zunehmendes Alter	Insbesondere älter als 35 Jahre

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

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

Symptome einer VTE (tiefe Beinvenenthrombose und Lungenembolie)

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

Bei einer tiefen Beinvenenthrombose (TVT) können folgende Symptome auftreten:

- unilaterale Schwellung des Beins und/oder Fußes oder entlang einer Beinvene
- Schmerz oder Druckschmerz im Bein, der möglicherweise nur beim Stehen oder Gehen bemerkt wird
- Erwärmung des betroffenen Beins; gerötete oder entfärbte Haut am Bein

Bei einer Lungenembolie (LE) können folgende Symptome auftreten:

- plötzliches Auftreten unerklärlicher Kurzatmigkeit oder schnellen Atmens
- plötzlich auftretender Husten möglicherweise in Verbindung mit Hämoptyse
- stechender Brustschmerz
- starke Benommenheit oder Schwindelgefühl
- schneller oder unregelmäßiger Herzschlag

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

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

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

Risiko für eine arterielle Thromboembolie (ATE)

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

Risikofaktoren für ATE

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

Tabelle: Risikofaktoren für ATE

Risikofaktor	Anmerkung
Zunehmendes Alter	Insbesondere älter als 35 Jahre
Rauchen	Frauen ist anzuraten, nicht zu rauchen, wenn sie ein KHK anwenden möchten. Frauen über 35 Jahren, die weiterhin rauchen, ist dringend zu empfehlen, eine andere Verhütungsmethode anzuwenden.
Hypertonie	
Adipositas (Body-Mass-Index über 30 kg/m ²)	Das Risiko nimmt mit steigendem BMI deutlich zu. Besonders wichtig bei Frauen mit zusätzlichen Risikofaktoren.
Familiäre Vorbelastung (jede arterielle Thromboembolie bei einem Geschwister oder Elternteil, insbesondere in relativ jungen Jahren, d. h. jünger als 50 Jahre).	Bei Verdacht auf eine genetische Prädisposition ist die Frau zur Beratung an einen Spezialisten zu überweisen, bevor eine Entscheidung über die Anwendung eines KHKs getroffen wird.
Migräne	Ein Anstieg der Häufigkeit oder des Schweregrads der Migräne während der Anwendung von KHK (die einem zerebrovaskulären Ereignis vorausgehen kann) kann ein Grund für ein sofortiges Absetzen sein.
Andere Erkrankungen, die mit unerwünschten Gefäßereignissen verknüpft sind.	Diabetes mellitus, Hyperhomocysteinämie, Erkrankung der Herzklappen und Vorhofflimmern, Dyslipoproteinämie und systemischer Lupus erythematodes.

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 weisen auf eine transitorische ischämische Attacke (TIA) hin.

Bei einem Myokardinfarkt (MI) können folgende Symptome auftreten:

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

Gynäkologische Tumoren

Eine Metaanalyse von 54 internationalen Studien hat ein leicht erhöhtes Brustkrebsrisiko bei Anwenderinnen von oralen Kontrazeptiva ergeben. Dieses erhöhte Risiko scheint nicht abhängig von der Anwendungsdauer zu sein. Der Einfluss von Risikofaktoren wie Nulliparität oder Brustkrebs in der Familienanamnese ist nicht bewiesen. Dieses erhöhte Risiko ist vorübergehend und verschwindet innerhalb von 10 Jahren nach dem Absetzen des oralen Kontrazeptivums wieder. Es ist möglich, dass die regelmäßigeren Untersuchungen der Frauen, die orale Kontrazeptiva anwenden, mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit einer früheren Diagnose, eine wichtige Rolle bei der höheren Anzahl von Brustkrebsdiagnosen spielen.

Da Brustkrebs bei Frauen unter 40 Jahren selten auftritt, ist die Zahl zusätzlicher Brustkrebserkrankungen bei Anwenderinnen von KOK oder solchen, die früher KOK eingenommen haben, gering im Vergleich zum Gesamtrisiko an Brustkrebs zu erkranken. Brustkrebs, der bei Frauen diagnostiziert wird, die irgendwann einmal ein KOK angewendet haben, scheint klinisch weniger weit fortgeschritten zu sein als Krebs bei Frauen, die noch nie ein KOK angewendet haben.

Epidemiologische Studien deuten darauf hin, dass die Langzeiteinnahme von KOK das Risiko für ein Zervixkarzinom erhöht. Es ist allerdings noch ungewiss, inwieweit dieser Befund durch andere Faktoren wie z. B. Sexualverhalten oder den humanen Papillomavirus (HPV) beeinflusst wird.

Die veröffentlichten Daten stellen die Verwendung von oralen Kontrazeptiva nicht in Frage, da die Vorteile offenbar gegenüber den potenziellen Risiken überwiegen.

Außerdem vermindern orale Kontrazeptiva das Risiko für Ovarial- und Endometriumkrebs.

Hepatische Neoplasien/Lebererkrankungen

Bei Frauen, die KHK anwendeten, wurden in seltenen Fällen gutartige Lebertumoren (wie z. B. fokale noduläre Hyperplasie oder Leberadenome) und in noch selteneren Fällen bösartige Lebertumoren festgestellt. In Einzelfällen haben diese Tumoren zu lebensbedrohlichen intraabdominalen Hämorrhagien geführt. Differentialdiagnostisch sollte an einen Lebertumor gedacht werden, wenn bei Frauen, die kombinierte orale Kontrazeptiva anwenden, starke Schmerzen im Oberbauch, Lebervergrößerung oder Zeichen intraabdomineller Blutungen auftreten.

Akute oder chronische Leberfunktionsstörungen können eine Unterbrechung der KOK-Anwendung nötig machen, bis die Leberfunktion sich wieder normalisiert hat. Auch ein Rezidiv eines in einer vorausgegangenen Schwangerschaft oder während einer früheren Anwendung von steroidalen Geschlechtshormonen aufgetretenen cholestatischen Ikterus und/oder Cholestase-bedingten Pruritus macht das Absetzen von KOK erforderlich.

Kopfschmerzen

Das Auftreten oder die Verschlimmerung von Migräne oder die Entwicklung von Kopfschmerzen mit neuem, persistierendem oder schwerem Ausmaß erfordern das Absetzen der KOK und die Untersuchung der Ursachen.

Bluthochdruck

Obwohl unter der Anwendung von KOK relativ häufig über einen geringfügigen Blutdruckanstieg berichtet wurde, sind klinisch relevante Blutdruckanstiege selten. Lediglich in diesen seltenen Fällen ist ein unverzügliches Absetzen der KOK gerechtfertigt. Wenn während der Anwendung eines KOK bei vorbestehender Hypertonie, dauerhaft erhöhten Blutdruckwerten oder einem signifikanten Blutdruckanstieg kein angemessenes Ansprechen auf eine Behandlung mit Antihypertensiva erfolgt, ist das KOK abzusetzen. Die neuerliche Anwendung von KOK kann erwogen werden, sobald sich die Blutdruckwerte unter antihypertensiver Behandlung normalisiert haben.

Sonstige Erkrankungen

- Vorsicht ist geboten bei Frauen mit:
 - Stoffwechselerkrankungen wie z. B. unkompliziertem Diabetes
 - Hyperlipidämie (Hypertriglyceridämie, Hypercholesterinämie). Frauen, die auf Grund einer Hyperlipidämie behandelt werden, sollten engmaschig überwacht werden, wenn sie sich entscheiden, KOK anzuwenden. Eine persistierende Hypertriglyceridämie kann bei einer geringen Anzahl an KOK-Anwenderinnen auftreten.
 - Frauen mit Hypertriglyceridämie oder einer entsprechenden Familienanamnese können ein erhöhtes Risiko für eine Pankreatitis haben, wenn sie KOK einnehmen.
 - Übergewicht (Body Mass Index $[\text{Gewicht}/\text{Körpergröße}^2] \geq 30$)
 - gutartige Tumoren der Brust und uterine Dystrophie (Hyperplasie, Fibrom)
 - Hyperprolactinämie mit oder ohne Galactorrhö
- Eine enge Überwachung sollte sichergestellt sein bei Erkrankungen, von denen beschrieben wurde, dass sie während einer Schwangerschaft oder einer KOK-Anwendung auftreten oder sich verschlimmern können, insbesondere bei Patientinnen mit einer bestehenden oder in der Vergangenheit aufgetretenen Epilepsie, Migräne, Otosklerose, Asthma, Gefäßerkrankungen in der Familiengeschichte, Krampfadern, Herpes gestationis, Gallensteinen, systemischer Lupus erythematoses, kardiale, renale oder hepatische Dysfunktion, Depression, Bluthochdruck, Chorea, haemolytisch-urämisches Syndrom.
- Exogene Östrogene können die Symptome eines hereditären und erworbenen Angioödems auslösen oder verschlimmern.
- In klinischen Studien trat eine Amenorrhö, die nicht mit einer Schwangerschaft in Zusammenhang stand, in 7 % der Zyklen auf (bei 24 % der Frauen über die gesamte Dauer der klinischen Studien) und bei 3,6 % der Frauen traten aufeinanderfolgende amenorrhöische Zyklen auf. Nur 1 % der Frauen brachen die Therapie auf Grund von Amenorrhö in den klinischen Studien ab.

Wenn Alessia HEXAL beim Auftreten eines amenorrhöischen Zyklus entsprechend den Vorgaben eingenommen wurde, gibt es keinen Grund die Behandlung zu unterbrechen und einen Schwangerschaftstest durchzuführen. Wenn Alessia HEXAL nicht entsprechend den Vorgaben eingenommen wurde oder wenn die Amenorrhö nach einer langen Zeit regelmäßiger Menstruationsblutungen auftritt, sollte eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden.

Bei einigen Frauen kann eine „Post-Pill-Amenorrhö“ (möglicherweise mit Anovulation) oder eine Oligomenorrhö auftreten, vor allem wenn solche Beschwerden schon vorher bestanden haben. Diese verschwinden normalerweise spontan wieder. Wenn der Zustand länger andauert, sollten Untersuchungen durchgeführt werden, um die Möglichkeit einer Hypophysenerkrankung vor der weiteren Verordnung auszuschließen.

Wie bei allen KOK können Blutungsunregelmäßigkeiten (Durchbruchblutungen oder Schmierblutungen) auftreten, vor allem in den ersten Monaten der Anwendung. Daher ist eine Untersuchung von Blutungsunregelmäßigkeiten erst nach einer Anpassungszeit von ca. 3 Monaten sinnvoll.

Wenn die Blutungsunregelmäßigkeiten fortbestehen oder nach regulären Zyklen wieder auftreten, sollten nicht-hormonale Gründe in Betracht gezogen und adäquate Untersuchungen durchgeführt werden, um eine Malignität oder Schwangerschaft auszuschließen. Weitere diagnostische Maßnahmen können eine Kürettage enthalten.

- Fälle von Depressionen sind während der KOK-Anwendung berichtet worden. Frauen mit einer Depression in der Anamnese, die KOK anwenden, sollten sorgfältig überwacht werden. Depressive Verstimmung und Depression stellen bei der Anwendung hormonaler 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.
- Wenn Melasma/Chloasma während einer Schwangerschaft oder einer früheren KOK-Anwendung aufgetreten ist, sollte Sonnenlicht vermieden werden, um eine Exazerbation dieser Erkrankung zu verringern.
- Diarrhö und/oder Erbrechen können die Resorption der KOK-Hormone vermindern (siehe Abschnitt 4.2).

Ärztliche Untersuchung/Beratung

Vor der Einleitung oder Wiederaufnahme der Behandlung mit Alessia HEXAL muss eine vollständige Anamnese (inklusive Familienanamnese) erhoben und eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden. Der Blutdruck sollte gemessen und eine körperliche Untersuchung durchgeführt werden, die sich an den Gegenanzeigen (siehe Abschnitt 4.3) und Warnhinweisen (siehe Abschnitt 4.4) orientiert. Es ist wichtig, die Frau auf die Informationen zu venösen und arteriellen Thrombosen hinzuweisen, einschließlich des Risikos von Alessia HEXAL 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 anzuweisen, die Packungsbeilage sorgfältig zu lesen und die darin gegebenen Ratschläge zu befolgen. Die Häufigkeit und Art der Untersuchungen sollte den gängigen Untersuchungsleitlinien entsprechen und individuell auf die Frau abgestimmt werden.

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

Dieses Arzneimittel enthält Lactose

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Hinweis: Die Fachinformationen der gleichzeitig verabreichten Arzneimittel sollten berücksichtigt werden, um mögliche Interaktionen zu identifizieren.

Wirkungen von anderen Arzneimitteln auf Alessia HEXAL

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

Vorgehensweise

Eine Enzyminduktion kann bereits nach wenigen Tagen der Behandlung beobachtet werden. Der maximale enzyminduzierende Effekt wird üblicherweise innerhalb weniger Wochen beobachtet. Nach Beendigung der Therapie kann der enzyminduzierende Effekt noch bis zu 4 Wochen anhalten.

Kurzzeitige Behandlung

Frauen, die mit enzyminduzierenden Arzneimitteln 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 28 Tage nach Absetzen der Behandlung angewendet werden.

Wenn eines dieser Arzneimittel auch dann noch weiter eingenommen werden muss, wenn die 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, die längerfristig mit enzyminduzierenden Wirkstoffen behandelt werden, wird die Anwendung einer anderen zuverlässigen, nicht-hormonalen Verhütungsmethode empfohlen.

In der Literatur sind folgende Wechselwirkungen beschrieben:

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

Barbiturate, Bosentan, Carbamazepin, Phenytoin, Primidon, Rifampicin und die zur Behandlung einer HIV-Infektion verwendeten Arzneimittel Ritonavir, Nevirapin und Efavirenz und möglicherweise auch Felbamat, Griseofulvin, Oxcarbazepin, Topiramat und Produkte, die das pflanzliche Heilmittel Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten.

Substanzen mit unterschiedlicher Wirkung auf die Clearance von KOK:

Viele Kombinationen von HIV-Proteaseinhibitoren und nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Hemmer, einschließlich Kombinationen mit 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 sollten die Fachinformationen der gleichzeitig verordneten HIV/HCV-Arzneimittel auf mögliche Wechselwirkungen und damit verbundene Empfehlungen überprüft werden. Im Zweifelsfall sollte von Frauen während einer Therapie mit Proteaseinhibitoren oder nicht-nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Hemmern eine zusätzliche Barriermethode zur Empfängnisverhütung verwendet werden.

Substanzen, die die Clearance von KOK verringern (Enzymhemmer)

Die klinische Relevanz potenzieller Wechselwirkungen mit Enzymhemmern ist bislang nicht bekannt. Eine gleichzeitige Anwendung von starken CYP3A4-Hemmern kann die Serumkonzentrationen von Estrogenen oder Gestagenen oder beiden erhöhen.

Bei gemeinsamer Anwendung von KOK, die 0,035 mg Ethinylestradiol enthalten, mit Etoricoxib in Dosen von 60 bis 120 mg/Tag wurde eine 1,4- bis 1,6-fach erhöhte Plasmakonzentration von Ethinylestradiol beobachtet.

Wirkungen von Alessia HEXAL auf andere Arzneimittel

Orale Kontrazeptiva können den Stoffwechsel bestimmter anderer Wirkstoffe beeinflussen. Entsprechend können die Konzentrationen in Plasma und Gewebe entweder erhöht (z. B. Ciclosporin) oder verringert sein (z. B. Lamotrigin).

Klinische Daten lassen vermuten, dass Ethinylestradiol die Clearance von CYP1A2-Substraten hemmt, und zu einer schwachen (z. B. Theophyllin) oder moderaten (z. B. Tizanidin) Erhöhung der Plasmakonzentrationen führt.

Pharmakodynamische Gegenanzeigen

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 Alessia HEXAL-Anwenderinnen auf eine alternative Verhütungsmethode (z. B. Verhütungsmittel, die nur ein Gestagen enthalten oder nicht-hormonale Methoden) wechseln, bevor sie mit der Behandlung mit diesen Arzneimittelkombinationen beginnen. Zwei Wochen nach Beendigung der Behandlung mit diesen Arzneimittelkombinationen kann mit Alessia HEXAL wieder begonnen werden.

Andere Wechselwirkungen

Laboruntersuchungen

Die Anwendung von steroidalen Kontrazeptiva kann die Ergebnisse bestimmter Labortests beeinflussen, u. a. die biochemischen Parameter der Leber-, Schilddrüsen-, Nebennieren- und Nierenfunktion sowie die Plasmaspiegel von (Träger-)Proteinen, z. B. des kortikosteroidbindenden Globulins und der Lipid-/Lipoprotein-Fraktionen, die Parameter des Kohlenhydratstoffwechsels sowie die Gerinnungs- und Fibrinolyseparameter.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Dieses Arzneimittel ist während einer Schwangerschaft nicht indiziert.

Im aktuellen klinischen Gebrauch, und im Gegensatz zu Diethylstilbestrol, haben es die Ergebnisse vieler epidemiologischer Studien möglich gemacht, das Risiko für Missbildungen durch die Anwendung von Östrogen alleine oder in Kombination in der Frühschwangerschaft als vernachlässigbar einzustufen.

Zusätzlich können die Risiken die fötale Geschlechtsdifferenzierung betreffend (insbesondere die weibliche), die bei früheren stark androgenartig wirkenden Gestagenen beschrieben wurden, nicht extrapoliert werden auf die neueren Gestagene (wie das in dem hier vorliegenden Arzneimittel enthaltene), die deutlich weniger oder keinerlei androgene Effekte haben.

Folglich begründet die Feststellung einer Schwangerschaft bei einer Frau, die eine Östrogen-Gestagen-Kombination anwendet, keinen Schwangerschaftsabbruch.

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

Stillzeit

Die Anwendung dieses Arzneimittels wird während der Stillzeit nicht empfohlen, da Östrogene und Gestagene in der Muttermilch gefunden werden können und über einige wenige Nebenwirkungen bei den Kindern berichtet wurde einschließlich Gelbsucht und Brustvergrößerung.

Die Laktation kann durch KHK beeinflusst werden, da sie die Quantität reduzieren und die Zusammensetzung der Muttermilch verändern können.

Während der Stillzeit sollte eine andere Kontrazeptionsmethode empfohlen werden.

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

Ethinylestradiol/Gestoden hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Während der Behandlung mit kombinierten oralen Kontrazeptiva wurden die folgenden Nebenwirkungen beobachtet.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Bei Anwenderinnen von KHK wurde ein erhöhtes Risiko für arterielle und venöse thrombotische und thromboembolische Ereignisse einschließlich Myokardinfarkt, Schlaganfall, transitorische ischämische Attacken, Venenthrombose und Lungenembolie beobachtet, die in Abschnitt 4.4 eingehender behandelt werden.

Die Anwendung von KHK ist verbunden mit:

- erhöhtem Risiko für zervikale intraepitheliale Neoplasien und Gebärmutterhalskrebs
- erhöhtem Risiko für Brustkrebs
- erhöhtem Risiko für gutartige Lebertumoren (z. B. fokale knötchenförmige Hyperplasie, Leberadenom)

Im Rahmen von klinischen Studien wurde bei 15 % der Patientinnen eine Amenorrhö beobachtet (siehe Abschnitt 4.4). Die von Patientinnen während der klinischen Phase-III-Studien sowie nach Markteinführung am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen (> 10 %) waren Kopfschmerzen einschließlich Migräne sowie Durchbruchblutungen/Schmierblutungen.

Bei der Anwendung von KHK wurden auch andere Nebenwirkungen berichtet.

Systemorganklasse	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)	Sehr selten (< 1/10.000)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der ver- fügbaren Daten nicht abschätzbar)
Infektionen und para- sitäre Erkrankungen		Vaginitis ein- schließlich va- ginaler Candi- dose				
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (ein- schließlich Zysten und Polypen)					hepatisches Adenom, he- patozellulä- res Karzinom	
Erkrankungen des Immunsystems				anaphylakti- sche/anaphylak- toide Reaktionen mit sehr seltenen Fällen von Urtikaria, schweren Kreis- lauf- und respi- ratorischen Stö- rungen	Verschlim- merung eines systemischen Lupus eryth- ematodes	Verschlimmerung der Symptome ei- nes hereditären und erworbenen Angioödems
Stoffwechsel- und Er- nährungsstörungen			Appetit-verän- derungen (Zu- nahme oder Verminderung)	Glucoseintole- ranz	Verschlech- terung einer Porphyrie	
Psychiatrische Er- krankungen		Stimmungs- veränderungen einschließlich Depression, veränderte Li- bido				
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmer- zen einschließ- lich Migräne	Nervosität, Schwindel			Verschlim- merung einer Chorea	
Augenerkrankungen				Reizung durch Kontaktlinsen	optische Neuritis*, re- tinale vasku- läre Throm- bose	
Gefäßerkrankungen				venöse Throm- boembolie (VTE), arterielle Throm- boembolie (ATE)	Verschlech- terung von Varikosen	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Übelkeit, Erb- rechen, abdo- minale Schmer- zen	abdominale Krämpfe, Flatu- lenz		Pankreatitis, ischämische Colitis	entzündliche Ma- gen-Darm-Erkran- kungen (Morbus Crohn, Colitis ulcerosa)
Leber- und Gallener- krankungen				cholestatischer Ikterus	Gallenbla- senerkran- kungen (bili- äre Lithiasis, Cho- lestase**)	hepatozelluläre Er- krankung (z. B. Hepatitis, anor- male Leberfunk- tion)

Systemorganklasse	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)	Sehr selten (< 1/10.000)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der ver- fügbaren Daten nicht abschätzbar)
Erkrankungen der Haut und des Unter- hautzellgewebes		Akne	Hautaus- schläge, Chloasma (Me- lasma) mit Ri- siko einer Per- sistenz, Hirsu- tismus, Alope- zie	Erythema nodo- sum	Erythema multiforme	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege					hämolytisch- urämisches Syndrom	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Durchbruch- blutun- gen/Schmier- blutungen	Brustschmer- zen, Brust- empfindlich- keit, Vergröße- rung der Brust, Sekretion aus der Brustdrüse, Dysmenorrhö, Änderung der Stärke der Menstruations- blutung, Verän- derung der zer- vikalischen Um- wandlungszone und Sekretion, Amenorrhö				
Allgemeine Erkrän- kungen und Be- schwerden am Verab- reichungsort		Flüssigkeitsein- lagerun- gen/Ödem				
Untersuchungen		Gewichtsverän- derungen (Zu- nahme oder Verminderung)	Blutdruckan- stieg, Verände- rungen der Lip- idspiegel im Plasma ein- schließlich Hy- pertriglyceridä- mie	Abnahme des Serumfolatspie- gels***		

* Eine optische Neuritis kann zu einem partiellen oder vollständigen Sehverlust führen.

** Kombinierte orale Kontrazeptiva können eine bereits bestehende biliäre Lithiasis und Cholestase verschlimmern.

*** Der Serumfolatspiegel kann unter einer KHK-Therapie abnehmen. Dies kann klinisch signifikant werden, wenn die Frau kurz nach Absetzen des KHKs schwanger wird.

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

Nach Einnahme hoher Dosen von KHK wurden keine schwerwiegenden Nebenwirkungen beobachtet. Symptome einer Überdosierung mit oralen Kontrazeptiva bei Erwachsenen und Kindern können Übelkeit, Erbrechen und unerwartete Blutungen einschließen. Vaginale Blutungen können sogar bei Mädchen vor deren erster Menstruation auftreten, wenn sie versehentlich das Arzneimittel einnehmen. Es gibt kein spezifisches Antidot und die weitere Therapie einer Überdosierung, falls notwendig, richtet sich nach den Symptomen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Gestagene und Östrogene, fixe Kombinationen
ATC-Code: G03AA10

Einphasige Östrogen-Gestagen-Kombination.

Unkorrigierter Pearl-Index: 0,24 (21.521 Zyklen), 95 %-KI [0,04;0,57]

Die kontrazeptive Wirksamkeit von Alesia HEXAL beruht auf drei komplementären Wirkungen:

- in der Hypothalamus-Hypophysen-Achse durch Hemmung der Ovulation
- in der zervikalen Mukosa, die für Spermien unpassierbar wird
- im Endometrium, das für eine Nidation ungeeignet wird.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Ethinylestradiol

Resorption

Nach oraler Einnahme wird Ethinylestradiol rasch und vollständig resorbiert.

Nach Gabe von 15 µg wird der Spitzenspiegel im Plasma von 30 pg/ml innerhalb von 1 bis 1,5 Stunden erreicht. Ethinylestradiol unterliegt einem starken hepatischen First-Pass-Effekt mit erheblichen interindividuellen Schwankungen. Die absolute Bioverfügbarkeit liegt bei ungefähr 45 %.

Verteilung

Das scheinbare Verteilungsvolumen von Ethinylestradiol beträgt 15 l/kg, und die Bindung an Plasmaproteine beläuft sich auf etwa 98 %. Ethinylestradiol induziert eine hepatische Synthese von geschlechtshormonbindenden Globulinen (SHBG) und kortikoidbindenden Globulinen (CBG). Unter Behandlung mit 15 µg Ethinylestradiol steigt die Plasmakonzentration von SHBG von 86 auf ungefähr 200 nmol/l an.

Biotransformation

Ethinylestradiol wird vollständig metabolisiert (die Plasma-Clearance der Metaboliten liegt bei rund (10 ml/min/kg). Die Metaboliten werden im Urin (40 %) und in den Fäzes (60 %) ausgeschieden.

Elimination

Die Eliminationshalbwertszeit von Ethinylestradiol beträgt ungefähr 15 Stunden. Nur ein kleiner Anteil von Ethinylestradiol wird unverändert ausgeschieden. Die Metaboliten von Ethinylestradiol werden im Verhältnis 4:6 urinär und biliär ausgeschieden.

Steady-State-Bedingungen

Steady-State-Bedingungen werden in der zweiten Zyklushälfte erreicht, wobei die Serumspiegel von Ethinylestradiol um einen Faktor von 1,4 bis 2,1 kumulieren.

Gestoden

Resorption

Nach oraler Einnahme wird Gestoden rasch und vollständig resorbiert. Die absolute Bioverfügbarkeit liegt bei ungefähr 100 %. Nach einer oralen Einzeldosis von 60 µg wird die Spitzenkonzentration von 2 ng/ml innerhalb von etwa 1 Stunde erreicht. Die Plasmakonzentrationen hängen stark von den SHBG-Konzentrationen ab.

Verteilung

Das scheinbare Verteilungsvolumen nach einer Einzeldosis von 60 µg liegt bei 1,4 l/kg. Gestoden bindet zu 30 % an Plasmaalbumin und zu 50 bis 70 % an SHBG.

Biotransformation

Gestoden wird vollständig metabolisiert. Die metabolische Clearance nach einer Einzeldosis von 60 µg liegt bei etwa 0,8 ml/min/kg. Die nichtaktiven Metaboliten werden im Urin (60 %) und in den Fäzes (40 %) ausgeschieden.

Elimination

Die scheinbare Eliminationshalbwertszeit beträgt ungefähr 13 Stunden. Sie verlängert sich auf 20 Stunden, wenn Gestoden zusammen mit Ethinylestradiol verabreicht wird.

Steady-State-Bedingungen

Nach Mehrfachgabe zusammen mit Ethinylestradiol steigen die Plasmakonzentrationen um einen Faktor von etwa 2 bis 4 an.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Es sind Toxizitätsstudien für alle Bestandteile getrennt und in Kombination durchgeführt worden.

Akute Tiertoizitätsstudien zeigten kein Risiko schwerer Nebenwirkungen bei versehentlicher Überdosierung.

Allgemeine Sicherheitsstudien mit wiederholter Gabe ergaben keine Belege für unerwartete Risiken bei Männern. Langzeit-Karzinogenitätsstudien und Karzinogenitätsstudien mit wiederholter Gabe haben kein Karzinogenitätspotential gezeigt; aber es ist wichtig zu bedenken, dass Sexualsteroid die Entwicklung von bestimmten Geweben in hormonabhängigen Tumoren fördern.

Teratogenitätsstudien haben kein spezielles Risiko gezeigt, wenn Östrogen-Gestagen-Kombinationen korrekt angewendet werden. Es ist jedoch wichtig, die Behandlung sofort abubrechen, wenn das Arzneimittel versehentlich zu Beginn einer Schwangerschaft eingenommen wurde.

Mutagenitätsstudien haben kein mutagenes Potential für Etinylestradiol oder Gestoden gezeigt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Blassgelbe (wirkstoffhaltige) Filmtablette

Tablettenkern: Lactose-Monohydrat, Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich], Maisstärke, Povidon K 25

Filmüberzug: Hypromellose, Macrogol 400, Macrogol 8000, Titandioxid (E 171), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172)

Weiß (Placebo-) Filmtablette

Tablettenkern: Lactose-Monohydrat, Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich], Maisstärke, Povidon K 25

Filmüberzug: Hypromellose, Macrogol 400, Macrogol 8000, Titandioxid (E 171)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Die Filmtabletten sind in PVDC-(PVC/PE/PVDC)-Aluminium-Blisterpackungen verpackt, die in eine Faltschachtel eingeschoben sind.

Packungsgrößen:

1 x 28, 3 x 28 und 6 x 28 Filmtabletten.

Eine Blisterpackung enthält 24 blassgelbe Filmtabletten (wirkstoffhaltige Tabletten) und 4 weiße Filmtabletten (Placebotabletten).

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Hexal AG

Industriestraße 25

83607 Holzkirchen

Telefon: (08024) 908-0

Telefax: (08024) 908-1290

E-Mail: medwiss@hexal.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

78488.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 12. Juli 2010

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 15. Juni 2018

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2022

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig