

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Stella STADA® 0,03 mg/2,0 mg Filmtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Ethinylestradiol, Dienogest

1 Filmtablette enthält:
Ethinylestradiol 0,03 mg
Dienogest 2,0 mg

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

1 Filmtablette enthält 46,92 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Filmtablette.

Weißer, runde bikonvexe Filmtablette.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

- orale Kontrazeption

Bei der Entscheidung, Stella STADA® 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 Stella STADA® 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

Wie ist Stella STADA® einzunehmen

Die Einnahme muss jeden Tag etwa zur gleichen Zeit in der auf der Blisterpackung angegebenen Reihenfolge, falls erforderlich mit etwas Flüssigkeit, erfolgen. Es wird jeden Tag eine Tablette an 21 aufeinanderfolgenden Tagen eingenommen. Mit der Einnahme aus der nächsten Blisterpackung wird jeweils nach einem 7-tägigen einnahmefreien Intervall begonnen, in dem es gewöhnlich zu einer Entzugsblutung kommt. Die Entzugsblutung beginnt gewöhnlich 2 bis 3 Tage nach der Einnahme der letzten Tablette und kann zu Beginn der nächsten Packung noch anhalten.

Wie wird mit der Einnahme von Stella STADA® begonnen

Keine vorangegangene Einnahme von hormonalen Kontrazeptiva im letzten Monat.

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

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

Die Einnahme von Stella STADA® sollte vorzugsweise am Tag nach Anwendung der letzten wirkstoffhaltigen Tablette, spätestens jedoch am Tag nach der Einnahme der letzten wirkstofffreien Tablette des zuvor ein-

genommenen KHK oder nach dem einnahmefreien Intervall begonnen werden. Wurde zuvor ein Vaginalring oder ein transdermales Pflaster verwendet, so soll mit der Einnahme von Stella STADA® vorzugsweise am Tag der Entfernung des Vaginalrings oder des Pflasters, spätestens jedoch nach dem üblichen ring- beziehungsweise pflasterfreien Intervall begonnen werden.

Wechsel von einem Gestagenmonoparaparat (Minipille, Injektionspräparat, Implantat) oder einem Intrauterinpeessar (IUP)

Bei vorheriger Einnahme der Minipille kann an jedem beliebigen Tag gewechselt werden; die Umstellung von einem Implantat oder einem IUP muss am Tag der Entfernung und von einem Injektionspräparat zu dem Zeitpunkt erfolgen, an dem die nächste Injektion fällig wäre. In jedem Fall ist während der ersten 7 Tage der Einnahme von Stella STADA® zusätzlich die Anwendung einer nichthormonalen Verhütungsmethode (Barrieremethode) erforderlich.

Nach einem Abort im ersten Trimenon

Es kann sofort mit der Einnahme von Stella STADA® begonnen werden. In diesem Fall sind keine zusätzlichen empfängnisverhütenden Maßnahmen erforderlich.

Nach einer Geburt oder einem Abort im zweiten Trimenon

Die Einnahme sollte 21 bis 28 Tage nach einer Geburt oder nach einem Abort im zweiten Trimenon begonnen werden. Bei einem späteren Einnahmebeginn sollte während der ersten 7 Einnahmetage zusätzlich eine nichthormonale Verhütungsmethode (Barrieremethode) angewendet werden. Wenn bereits Geschlechtsverkehr stattgefunden hat, muss vor Beginn der Einnahme eine Schwangerschaft ausgeschlossen oder die erste Monatsblutung abgewartet werden.

Zur Anwendung in der Stillzeit siehe Abschnitt 4.6.

Vorgehen bei vergessener Einnahme

Wenn der Einnahmezeitpunkt um **weniger als 12 Stunden** überschritten wird, ist der Konzeptionsschutz nicht eingeschränkt. Die Einnahme sollte nachgeholt werden, sobald das Versäumnis bemerkt wird und alle darauf folgenden Tabletten sollen wieder zur gewohnten Zeit eingenommen werden.

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

1. Die Einnahme der Tabletten darf niemals länger als 7 Tage unterbrochen werden.
2. Eine regelmäßige Einnahme der Tabletten über mindestens 7 Tage ist erforderlich, um wirkungsvoll die Hypothalamus-Hypophysen-Ovar-Achse zu unterdrücken.

Daraus ergeben sich bei vergessener Tabletteneinnahme folgende Vorgehensweisen:

Woche 1

Die Einnahme der letzten vergessenen Tablette soll so schnell wie möglich nachgeholt

werden, auch wenn dadurch 2 Tabletten zur gleichen Zeit eingenommen werden müssen. Die weitere Tabletteneinnahme erfolgt dann zur gewohnten Zeit. Zusätzlich soll während der nächsten 7 Tage eine nicht-hormonale Verhütungsmethode (Barrieremethode wie z.B. ein Kondom) angewendet werden. Wenn in den vergangenen 7 Tagen bereits Geschlechtsverkehr stattgefunden hat, ist an eine mögliche Schwangerschaft zu denken. 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 zur gleichen Zeit eingenommen werden müssen. Die weitere Tabletteneinnahme erfolgt dann zur gewohnten Zeit. Wenn die Einnahme der Tabletten an den 7 Tagen vor der ersten vergessenen Einnahme korrekt erfolgte, sind keine zusätzlichen empfängnisverhütenden Maßnahmen erforderlich. Wurde mehr als eine Einnahme vergessen, sollten über 7 Tage zusätzliche empfängnisverhütende Maßnahmen angewendet werden.

Woche 3

Aufgrund des bevorstehenden 7-tägigen einnahmefreien Intervalls besteht das Risiko eines eingeschränkten Kontrazeptionsschutzes. Durch eine Anpassung des Einnahmeschemas kann eine Einschränkung des Kontrazeptionsschutzes jedoch noch vermieden werden. Bei Einhaltung einer der folgenden Möglichkeiten sind deshalb keine zusätzlichen empfängnisverhütenden Maßnahmen erforderlich, vorausgesetzt, dass die Einnahme der Tabletten an den 7 Tagen vor der ersten vergessenen Einnahme korrekt erfolgte. Ist dies nicht der Fall, sollte die Anwenderin die erste der folgenden Möglichkeiten befolgen und außerdem zusätzliche empfängnisverhütende Maßnahmen anwenden.

1. Die Einnahme der letzten vergessenen Tablette sollte so schnell wie möglich nachgeholt werden, auch wenn dadurch 2 Tabletten zur gleichen Zeit eingenommen werden müssen. Die weitere Tabletteneinnahme erfolgt dann zur gewohnten Zeit. Mit der Einnahme aus der nächsten Blisterpackung wird begonnen, sobald die aktuelle Blisterpackung aufgebraucht ist, d.h. ohne Einnahmepause. Es wird dabei wahrscheinlich nicht zur üblichen Entzugsblutung bis zum Aufbrauchen dieser zweiten Blisterpackung kommen. Es können aber Durchbruch- bzw. Schmierblutungen an den Einnahmetagen auftreten.
2. Alternativ kann die Einnahme weiterer Tabletten aus der aktuellen Blisterpackung abgebrochen werden. Nach einer Einnahmepause von bis zu 7 Tagen, einschließlich jener Tage, an denen die Einnahme vergessen wurde, wird die Einnahme der Tabletten aus der nächsten Blisterpackung fortgesetzt.

Wenn die auf die vergessene Einnahme folgende übliche Entzugsblutung während der ersten regulären Einnahmepause aus-

bleibt, ist an eine mögliche Schwangerschaft zu denken.

Verhalten bei gastrointestinalen Störungen
Bei schweren gastrointestinalen Störungen (z.B. Erbrechen oder Durchfall) werden die Wirkstoffe möglicherweise nicht vollständig aufgenommen und es sollten zusätzliche empfangnisverhütende Maßnahmen angewendet werden. Kommt es innerhalb der ersten 3 bis 4 Stunden nach der Einnahme von Stella STADA® zu Erbrechen, sollte so bald wie möglich eine neue Tablette (Ersatztablette) eingenommen werden. Die Einnahme dieser Tablette sollte nach Möglichkeit innerhalb von 12 Stunden der üblichen Einnahmezeit erfolgen. Nach mehr als 12 Stunden gelten dieselben Anwendungshinweise wie bei vergessener Tabletteneinnahme weiter oben unter „Vorgehen bei vergessener Einnahme“ beschrieben. Wenn das gewohnte Einnahmeschema beibehalten werden soll, muss die zusätzlich einzunehmende Tablette bzw. müssen die zusätzlich einzunehmenden Tabletten aus einer anderen Blisterpackung eingenommen werden.

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

Um die Monatsblutung auf einen anderen als den im aktuellen Einnahmeschema gewohnten Wochentag zu verschieben, kann die Anwenderin die anschließende Einnahmepause um so viele Tage wie sie möchte verkürzen. Je kürzer die Einnahmepause, je höher ist die Wahrscheinlichkeit, dass es nicht zu einer Entzugsblutung und zu Durchbruch- und Schmierblutungen während der Einnahme der Tabletten aus der nächsten Blisterpackung kommt (wie bei Verschieben der Entzugsblutung).

4.3 Gegenanzeigen

Kombinierte hormonale Kontrazeptiva (KHK) dürfen unter den folgenden Bedingungen nicht angewendet werden. Tritt eine der genannten Bedingungen während der Anwendung zum ersten Mal auf, muss die Einnahme von Stella STADA® sofort beendet werden.

- Vorliegen einer oder Risiko für eine venöse Thromboembolie (VTE)
 - Venöse Thromboembolie – bestehende VTE (auch unter Therapie mit Antikoagulanzen) oder VTE in der Vorgeschichte (z.B. tiefe Venenthrombose [TVT] oder Lungenembolie [LE])
 - Bekannte erbliche oder erworbene Prädisposition für 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, Lupusantikogulans)
 - 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
- bestehende oder vorausgegangene Pankreatitis, wenn diese mit schwerer Hypertriglyzeridämie einhergeht,
- bestehende oder vorausgegangene schwere Lebererkrankungen, solange sich die Leberfunktion nicht normalisiert hat
- bestehende oder vorausgegangene Lebertumoren (gutartig oder bösartig),
- bekannte oder vermutete sexualhormonabhängige, maligne Tumoren (z.B. der Geschlechtsorgane oder Mamma),
- nicht abgeklärte vaginale Blutungen,
- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Stella STADA® ist kontraindiziert für die gleichzeitige Anwendung mit Arzneimitteln, die Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir enthalten, oder Arzneimitteln, die Glecaprevir/Pibrentasvir enthalten (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Warnhinweise

Die Eignung von Stella STADA® 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 Stella STADA® 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, Nor-**

gestimat oder Norethisteron enthalten, sind mit dem geringsten Risiko für eine VTE verbunden. Bisher ist nicht bekannt, wie hoch das Risiko mit Stella STADA® im Vergleich zu diesen Arzneimitteln mit dem geringsten Risiko ist. 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 Stella STADA®, 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 Frauen kann das Risiko jedoch in Abhängigkeit von ihren zugrunde liegenden Risikofaktoren bedeutend höher sein (siehe unten).

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

Es wird geschätzt, dass im Verlauf eines Jahres ungefähr 6¹ von 10.000 Frauen, die ein Levonorgestrel-haltiges KHK anwenden, eine VTE erleiden.

(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)

Begrenzte epidemiologische Daten lassen vermuten, dass das Risiko für eine VTE bei Dienogest-haltigen KHK ähnlich wie bei Levonorgestrel-haltigen KHK ist.

Diese Anzahl an jährlichen VTE ist niedriger als die erwartete Anzahl während der Schwangerschaft oder in der Zeit nach der Geburt.

VTE verlaufen in 1–2% der Fälle tödlich.

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 auf Seite 3 oben).

Stella STADA® ist kontraindiziert, wenn bei einer Frau mehrere Risikofaktoren gleichzeitig bestehen, die sie insgesamt einem ho-

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 Stella STADA® 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 |

hen 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).

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 unten). Stella STADA® 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 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:

- plötzliche 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:

- 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 KHK hin. Es ist jedoch bislang nicht geklärt, in welchem Ausmaß dieses Ergebnis auf das Sexualverhalten und andere Faktoren wie eine Infektion mit dem humanen Papillomavirus (HPV) zurückzuführen ist.

Eine Metaanalyse von 54 epidemiologischen Studien hat ein leicht erhöhtes Brustkrebs-Risiko (RR = 1,24) für Frauen ergeben, die aktuell KHK anwenden. Dieses erhöhte Risiko geht innerhalb von 10 Jahren nach Absetzen der KHK allmählich wieder zurück. Da Brustkrebs bei Frauen unter 40 Jahren selten auftritt, ist die Anzahl zusätzlicher Brustkrebserkrankungen bei Anwenderinnen von KHK oder solchen, die vor kurzem ein KHK eingenommen haben, gering im Vergleich zum Gesamtrisiko, an Brustkrebs zu erkranken. In diesen Studien zeigte sich kein Hinweis auf einen kausalen Zusammenhang. Das beobachtete erhöhte Risiko kann auf eine frühere Brustkrebsdiagnose bei KHK-Anwenderinnen, biologische Effekte der KHK oder eine Kombination aus beiden zurückzuführen sein. Die bei Frauen, die früher ein KHK angewendet haben, diagnostizierten Brustkrebserkrankungen sind tendenziell klinisch weniger

fortgeschritten als bei Frauen, die noch nie ein KHK angewendet haben.

Selten wurde über benigne Lebertumoren und noch seltener über maligne Lebertumoren bei KHK-Anwenderinnen berichtet. In Einzelfällen führten diese zu lebensbedrohlichen intraabdominellen Blutungen. Differentialdiagnostisch sollte an einen Lebertumor gedacht werden, wenn bei Frauen, die KHK anwenden, starke Schmerzen im Oberbauch, Lebervergrößerung oder Zeichen intraabdomineller Blutungen auftreten.

Anstieg der ALT

Während klinischer Studien mit Patienten, deren Hepatitis-C-Virus-Infektionen (HCV) mit Arzneimitteln behandelt wurden, die Omnitavir/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 Ethinylestradiol-haltige kombinierte hormonelle Verhütungsmittel (KHK) verwendeten. ALT-Erhöhungen wurden zudem auch bei mit Glecaprevir/Pibrentasvir behandelten Patientinnen beobachtet, die Ethinylestradiol-haltige Arzneimittel, wie KHK, anwendeten (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).

Sonstige Erkrankungen

Das Risiko für eine Pankreatitis bei Frauen mit bestehender Hypertriglyceridämie, auch in der Familiengeschichte, während der Anwendung eines KHK erhöht sein.

Obwohl über eine leichte Erhöhung des Blutdrucks bei vielen Anwenderinnen von KHK berichtet wurde, sind klinisch relevante Erhöhungen selten. Ein sofortiges Absetzen des KHK ist nur in diesen seltenen Fällen gerechtfertigt. Wenn während der Anwendung eines KHK bei vorbestehender Hypertonie ständig erhöhte Blutdruckwerte oder ein bedeutender Anstieg des Blutdrucks nicht adäquat auf eine blutdrucksenkende Behandlung ansprechen, muss das KHK abgesetzt werden. Die neuerliche Einnahme von KHK kann ggf. erwogen werden, sobald sich die Blutdruckwerte unter antihypertensiver Behandlung normalisiert haben.

Auftreten und Verschlechtern der folgenden Erkrankungen wurden sowohl bei Schwangerschaft als auch unter Anwendung eines KHK beobachtet. Ein möglicher Zusammenhang mit der KHK-Anwendung ist jedoch nicht abschließend geklärt: Ikterus und/oder Pruritus im Zusammenhang mit Cholestase, Porphyrie; systemischer Lupus erythematosus; hämolytisch urämisches Syndrom; Chorea Sydenham; Herpes gestationis; otosklerosebedingter Hörverlust.

Exogene Estrogene können Symptome eines hereditären oder erworbenen Angioödems auslösen oder verschlimmern.

Bei akuten oder chronischen Leberfunktionsstörungen kann es notwendig sein, das KHK abzusetzen, bis sich die Leberfunktionswerte wieder normalisiert haben. Bei erneutem Auftreten eines Ikterus und/oder Pruritus im Zusammenhang mit Cholestase, die zuvor während einer Schwangerschaft oder einer früheren Anwendung von Sexualsteroiden aufgetreten sind, muss das KHK abgesetzt werden.

Obwohl KHK die periphere Insulinresistenz und die Glucosetoleranz beeinflussen können, gibt es bei Diabetikerinnen keinen Beleg für eine notwendige Anpassung des Behandlungsschemas für niedrig dosierte KHK (Ethinylestradiolgehalt <0,05 mg). Diabetikerinnen sollten jedoch vor allem zu Beginn der Anwendung eines KHK 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 KHK wurde über eine Verschlechterung von endogener Depression, Epilepsie, Morbus Crohn und Colitis ulcera 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 KHK Sonnenlicht und UV-Strahlung zu meiden.

Ärztliche Untersuchung/Beratung

Vor der Einleitung oder Wiederaufnahme der Behandlung mit Stella STADA® 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 Stella STADA® 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.

Eine regelmäßige medizinische Untersuchung ist auch deshalb wichtig, da Gegenanzeigen (z.B. transitorisch ischämische Attacke) oder Risikofaktoren (z.B. venöse oder arterielle Thrombosen in der Familiengeschichte) erstmalig unter Anwendung von KHK auftreten können. Der Umfang und die Häufigkeit dieser Kontrollen sollten den etablierten Praxisleitlinien entsprechen und individuell festgelegt werden. Insbesondere sollten dabei Untersuchungen des Blutdrucks, der Mammae, des Abdomens und der Beckenorgane einschließlich Zervixzytologie durchgeführt werden.

Die Anwenderinnen sind darüber aufzuklären, dass hormonale Kontrazeptiva nicht vor

HIV-Infektionen (AIDS) und anderen sexuell übertragbaren Krankheiten schützen.

Verminderte Wirksamkeit

Die kontrazeptive Wirksamkeit von KHK kann vermindert sein, wenn Tabletten vergessen werden (siehe Abschnitt 4.2), bei gastrointestinalen Störungen (siehe Abschnitt 4.2) oder wenn gleichzeitig andere Arzneimittel eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.5).

Unregelmäßige Blutungen

Wie bei allen KHK, kann es zu unregelmäßigen Blutungen (Durchbruch- oder Schmierblutungen) kommen, insbesondere in den ersten Monaten der Einnahme. Eine Beurteilung einer Zwischenblutung ist deshalb erst nach einer Einnahmedauer von ungefähr drei Monaten sinnvoll.

Bei anhaltenden Blutungsunregelmäßigkeiten oder erneutem Auftreten nach zuvor regelmäßigen Zyklen, sollten nichthormonale Ursachen in Betracht gezogen und geeignete diagnostische Maßnahmen ergriffen werden zum Ausschluss einer malignen Erkrankung und einer Schwangerschaft. Dies schließt auch eine Curettage ein.

Bei einigen Anwenderinnen kann die Entzugsblutung während der Einnahmepause ausbleiben. Wenn das KHK gemäß den Anweisungen im Abschnitt 4.2 eingenommen wurde, ist eine Schwangerschaft unwahrscheinlich. Wenn das KHK vor der ersten ausbleibenden Entzugsblutung nicht gemäß den Anweisungen eingenommen wurde oder die Entzugsblutung in zwei aufeinander folgenden Zyklen ausbleibt, muss vor der weiteren Anwendung eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden.

Patientinnen mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Stella STADA® nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Hinweis: Die Fachinformationen der jeweils verordneten Arzneimittel sollten auf mögliche Wechselwirkungen mit Stella STADA® hin überprüft werden.

Einfluss anderer Arzneimittel auf Stella STADA®

Wechselwirkungen zwischen Kontrazeptiva und anderen Arzneimitteln können zu Durchbruchblutungen und/oder Versagen der kontrazeptiven Wirkung führen. Die folgenden Wechselwirkungen wurden in der Literatur beschrieben.

Hepatischer Metabolismus

Es können Wechselwirkungen mit Arzneimitteln auftreten, die Enzyme in der Leber induzieren, wie z.B. Phenytoin, Barbiturate, Primidon, Carbamazepin, Rifampicin und möglicherweise auch Oxcarbazepin, Topiram, Felbam, Griseofulvin, Rifabutin und Arzneimittel, die das pflanzliche Mittel Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten. Dies kann zu einer erhöhten Clearance von Sexualhormonen führen. Im Allgemeinen kommt es nach etwa 10 Tagen zur maximalen Enzyminduktion, die jedoch über

mindestens 4 Wochen nach Absetzen der Behandlung anhalten kann.

Es wurde berichtet, dass sowohl HIV-Proteaseinhibitoren (z.B. Ritonavir) und Nicht-Nukleoside Reverse Transkriptase Inhibitoren (z.B. Nevirapin) als auch Kombinationen von Beiden, möglicherweise den hepatischen Metabolismus beeinflussen.

Beeinflussung des enterohepatischen Kreislaufs

Die Ergebnisse einiger klinischer Studien legen nahe, dass bestimmte Antibiotika (z.B. Penicilline, Tetracycline) den enterohepatischen Kreislauf von Estrogenen und so möglicherweise die Ethinylestradiol-Konzentration herabsetzen.

Bei einer Kurzzeitbehandlung mit einer der oben beschriebenen Substanzklassen muss während der Behandlung zusätzlich zum KHK eine andere Barriere- oder Verhütungsmethode angewendet werden. Für Wirkstoffe, die mikrosomale Enzyme in der Leber induzieren, ist während der Behandlung und bis zu 28 Tagen nach deren Absetzen eine nichthormonale Verhütungsmethode zusätzlich anzuwenden. Frauen, die mit Antibiotika (neben Rifampicin und Griseofulvin) behandelt werden, sollten über 7 Tage nach Absetzen dieser Arzneimittel die Barriere- oder Verhütungsmethode anwenden. Wenn die gleichzeitige Einnahme von Arzneimitteln mit diesen Wirkstoffen über die letzte Tablette in der Blisterpackung hinausgeht, soll nach der letzten Tablette der angefangenen Blisterpackung ohne die übliche Einnahmepause sofort mit der neuen Blisterpackung begonnen werden.

Ist eine Langzeittherapie mit enzyminduzierenden Wirkstoffen erforderlich, wird die Anwendung einer anderen zuverlässigen, nichthormonalen Verhütungsmethode empfohlen.

Die Hauptmetaboliten von Dienogest werden ohne Beteiligung des Cytochrom-P450-Systems gebildet. Hemmstoffe dieses Enzymsystems haben daher wahrscheinlich keinen Einfluss auf die Metabolisierung von Dienogest.

Einfluss von Stella STADA® auf andere Arzneimittel

Orale Kontrazeptiva können den Stoffwechsel bestimmter anderer Wirkstoffe beeinflussen. Dies kann zu einem Anstieg (z.B. Ciclosporin) oder einer Minderung (z.B. Lamotrigin) der Plasma- und Gewebekonzentrationen dieser Wirkstoffe führen.

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Anwendung mit Arzneimitteln, die Orbitsavir/Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir mit oder ohne Ribavirin enthalten oder die Glecaprevir/Pibrentasvir enthalten, kann das Risiko von ALT-Erhöhungen steigern (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4). Deshalb müssen Stella STADA®-Anwenderinnen auf eine alternative Verhütungsmethode (z.B. Verhütungsmittel, die nur ein Progestin enthalten oder nicht-hormonelle Methoden) wechseln, bevor sie mit der Behandlung mit dieser Arzneimittelkombination beginnen. Zwei Wochen nach Beendigung der Behandlung mit dieser Arzneimittelkombination kann mit Stella STADA® wieder begonnen werden.

Laboruntersuchungen

Unter Anwendung kontrazeptiver Steroide können die Ergebnisse bestimmter Labortests verändert werden, einschließlich derer zur Bestimmung der Leber-, Nebennierenrinden-, Nieren- und Schilddrüsenfunktion, der Plasmaspiegel von Trägerproteinen (z.B. sexualhormonbindendes Globulin [SHBG], Lipoproteine), Parameter des Kohlenhydratstoffwechsels, der Gerinnung und der Fibrinolyse. Veränderungen dieser Parameter bleiben in der Regel innerhalb der Normgrenzen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Stella STADA® darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden.

Tritt unter der Anwendung eine Schwangerschaft ein, ist das Arzneimittel sofort abzusetzen. In umfangreichen epidemiologischen Untersuchungen fand sich kein erhöhtes Risiko für Missbildungen bei Kindern, deren Mütter vor der Schwangerschaft KHK eingenommen hatten und keine teratogene Wirkung bei versehentlicher Einnahme von KHK in der Schwangerschaft.

Tierstudien zeigten unerwünschte Wirkungen während der Trächtigkeit und Lactation (siehe Abschnitt 5.3). Aufgrund dieser Versuchsergebnisse bei Tieren kann eine unerwünschte hormonelle Wirkung der Wirkstoffe nicht ausgeschlossen werden. Allgemeine Erfahrungen mit KHK während der Schwangerschaft ergaben jedoch keine Hinweise auf unerwünschte Wirkungen beim Menschen.

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

KHK können die Stillzeit beeinflussen, da sie die Produktion und die Zusammensetzung der Muttermilch vermindern bzw. verändern können. Geringe Mengen der kontrazeptiven Steroide und/oder ihrer Metaboliten können in die Muttermilch übergehen und Auswirkungen auf den gestillten Säugling haben. Bis zum vollständigen Abstillen des Kindes wird die Anwendung von KHK deshalb nicht empfohlen.

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

Stella STADA® hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Schwerwiegende unerwünschte Wirkungen bei der Anwenderin siehe Abschnitt 4.4.

Die Nebenwirkungen von Stella STADA® sind in der folgenden Tabelle auf Seite 6 nach Häufigkeit zusammengefasst. Die Tabelle stützt sich auf die in klinischen Studien mit der Kombination Ethinylestradiol/Dienogest (3.590 Frauen) beobachteten Häufigkeiten von Nebenwirkungen, deren Zusam-

menhang mit der Anwendung als zumindest möglich eingestuft wurde. Da alle beobachteten Nebenwirkungen mit einer Häufigkeit von weniger als 1 von 10 Anwenderinnen auftraten, ist keine der Nebenwirkungen als sehr häufig einzustufen.

Die am häufigsten dokumentierten Nebenwirkungen sind Kopf-, Abdominal- und Brustkorbschmerzen.

Die folgenden Nebenwirkungen wurden in klinischen Studien unter Anwendung von

der Kombination Ethinylestradiol/Dienogest berichtet.

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 folgenden schwerwiegenden Nebenwirkungen wurden bei Frauen, die KHK anwenden, berichtet, welche in Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ diskutiert werden:

- Hypertonie
- Lebertumoren
- Auftreten oder Verschlechtern von Erkrankungen, deren Zusammenhang mit der Anwendung von KHK nicht geklärt ist: Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, Epilep-

| Systemorganklasse | Häufigkeit der Nebenwirkungen | | | |
|--|--------------------------------|---|---|---|
| | Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10) | Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100) | Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000) | Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar) |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | | Vaginale Candidiasis oder andere Pilzinfektionen | | |
| Erkrankungen des Immunsystems | | | Allergische Reaktionen | Verschlimmerung der Symptome eines hereditären oder erworbenen Angioödems |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen | | Erhöhung des Appetits | | |
| Psychiatrische Erkrankungen | | Depressive Verstimmung | Verminderte Libido, Aggression, Teilnahmslosigkeit | |
| Erkrankungen des Nervensystems | Kopfschmerzen | Migräne, Schläfrigkeit, Nervosität | Anorexie | |
| Augenerkrankungen | | Augenbeschwerden | Abnormes Sehvermögen, Konjunktivitis | |
| Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths | | | Verschlechterung der Hörfähigkeit | |
| Gefäßerkrankungen | | Hypertonie, Hypotonie, Venenbeschwerden | Phlebitis, Lungenembolie, Tachykardie, Herzbeschwerden, Hämatome, Apoplexie, Anämie, venöse oder arterielle Thrombose | |
| Erkrankungen der Atemwege | | | Sinusitis, Asthma, Infektionen der oberen Atemwege | |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | Abdominalschmerzen | Gastrointestinale Störungen/Beschwerden, Übelkeit, Erbrechen | Diarrhoe | |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes | | Akne/akneähnliche Dermatitis, Exanthem, Ekzem, Hautveränderungen, Hyperpigmentation, Haarverlust | Erythema multiforme, Pruritus, Hypertrichose, Virilismus | |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen | | Beinkrämpfe | | |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege | | Harnwegsinfektionen | | |
| Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse | Brustkorbschmerzen | Zwischenblutungen, Ausbleiben der Abbruchblutung (stille Menstruation), Dysmenorrhoe, Brustvergrößerung, Ovarialzyste, Dyspareunie, Vaginitis/Vulvovaginitis, Veränderungen der vaginalen Sekretion | Hypomenorrhoe, Mastitis, fibrozystische Mastopathie, Brustsekretion, Leiomyom, Endometritis, Salpingitis | |
| Allgemeine Erkrankungen | | Hitzewallungen, Müdigkeit/Schwäche, Rückenschmerzen, Gewichtsänderungen, Ödeme | influenzaähnliche Symptome | |

sie, Migräne, Uterus myomatosus, Porphyrie, systemischer Lupus erythematosus, Herpes gestationis, Chorea Sydenham, hämolytisch urämisches Syndrom, Ikterus im Zusammenhang mit Cholestase

- Chloasma
- Akute oder chronische Leberfunktionsstörungen, die einen Abbruch der Anwendung von KHK erforderlich machen können bis sich die Leberwerte wieder normalisiert haben.
- Bei Frauen mit hereditärem Angioödem können exogen zugeführte Estrogene die Symptome eines Angioödems auslösen oder verstärken.

Die Häufigkeit der Diagnose von Brustkrebs ist bei Anwenderinnen oraler Kontrazeptiva geringfügig erhöht. Da Brustkrebs bei Frauen unter 40 Jahren selten auftritt, ist die Zahl der zusätzlichen Erkrankungen im Vergleich zum Gesamtrisiko klein. Ein kausaler Zusammenhang mit der Anwendung von KHK ist nicht bekannt. Für weitere Informationen siehe Abschnitte 4.3 und 4.4.

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

Ethinylestradiol und Dienogest haben eine sehr geringe akute orale Toxizität. Wenn beispielsweise ein Kind gleichzeitig mehrere Filmtabletten Stella STADA® einnimmt, sind toxische Symptome daher unwahrscheinlich. Symptome, die in einem solchen Fall auftreten können, sind Übelkeit und Erbrechen, leichte vaginale Blutungen bei Mädchen. Im Allgemeinen ist eine spezifische Behandlung nicht notwendig. Sollte eine Behandlung notwendig sein, erfolgt diese symptomatisch.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Hormonelle Kontrazeptiva zur systemischen Anwendung, Gestagene und Estrogene, fixe Kombinationen
ATC-Code: G03AA

Alle hormonalen Kontrazeptiva haben bei korrekter Anwendung eine sehr niedrige Versagerate. Die Versagerate kann sich jedoch bei nicht anweisungsgemäßer Anwendung (z.B. vergessene Tabletteneinnahme) erhöhen.

In klinischen Studien mit der Kombination Ethinylestradiol/Dienogest wurde der folgende Pearl Index berechnet:

Nichtadjustierter Pearl Index: 0,454 (obere Grenze des 95% Konfidenzintervalls: 0,701).

Adjustierter Pearl Index: 0,182 (oberer Grenze des 95% Konfidenzintervalls: 0,358).

Stella STADA® ist ein Kombinationspräparat zur oralen Kontrazeption, bestehend aus dem Estrogen Ethinylestradiol und dem Gestagen Dienogest.

Die kontrazeptive Wirkung von Stella STADA® beruht auf dem Zusammenwirken verschiedener Faktoren, wobei die Ovulationshemmung und Veränderung der vaginalen Sekretion als die wichtigsten anzusehen sind.

Dienogest ist ein 19-Nortestosteronderivat mit einer im Vergleich zu anderen synthetischen Gestagenen 10- bis 30-mal geringeren *in-vitro*-Affinität zum Progesteronrezeptor. *In-vivo*-Daten bei Tieren zeigten eine starke gestagene Wirkung und eine antiandrogene Wirkung. Dienogest hat *in vivo* keine signifikante androgene, mineralokortikoide oder glukokortikoide Wirkung

Die Ovulationshemmdosis von Dienogest allein wurde mit 1 mg/d bestimmt.

Die Anwendung höher dosierter KHK (50 Mikrogramm Ethinylestradiol) senkt das Risiko für Endometrium- und Ovarialkarzinome. Ob dies auch für niedrig dosierte KHK gilt, muss noch geklärt werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Ethinylestradiol

Resorption

Ethinylestradiol wird nach der Einnahme rasch und vollständig resorbiert. Maximale Serumkonzentrationen von etwa 67 pg/ml werden ca. 1,5 bis 4 Stunden nach Einnahme einer Filmtablette der Kombination Ethinylestradiol/Dienogest erreicht. Während der Resorption und des *First-pass*-Effektes in der Leber wird Ethinylestradiol umfassend metabolisiert, was zu einer mittleren oralen Bioverfügbarkeit von ca. 44% führt.

Verteilung

Ethinylestradiol wird ausgeprägt (etwa 98%), aber nicht-spezifisch an Serumalbumin gebunden und induziert einen Anstieg der Serumkonzentrationen von sexualhormonbindendem Globulin (SHBG). Das absolute Verteilungsvolumen von Ethinylestradiol beträgt 2,8–8,6 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 im Serum nachweisbar sind.

Die Clearance liegt bei ca. 2,3 bis 7 ml/min/kg.

Elimination

Die Serumspiegel von Ethinylestradiol sinken in zwei Phasen, die durch Halbwertszeiten von etwa 1 Stunde bzw. 10–20 Stunden gekennzeichnet sind. Ethinylestradiol wird nicht in unveränderter Form ausgeschieden. Die Metaboliten werden über den Urin und

die Galle in einem Verhältnis von 4 : 6 ausgeschieden.

Die Eliminationshalbwertszeit des Metaboliten beträgt etwa einen Tag.

Fließgleichgewicht (steady state)

Steady-State-Konzentrationen werden innerhalb der zweiten Hälfte eines Einnahmezyklus erreicht. Die Serumkonzentration ist dann zweifach höher verglichen mit einer Einzelgabe.

Dienogest

Resorption

Dienogest wird nach oraler Gabe rasch und nahezu vollständig resorbiert. Maximale Serumkonzentrationen von ca. 51 ng/ml werden nach ca. 2,5 Stunden nach einmaliger Einnahme einer Filmtablette der Kombination Ethinylestradiol/Dienogest erreicht. Eine absolute Bioverfügbarkeit von ca. 96% wurde in Kombination mit Ethinylestradiol nachgewiesen.

Verteilung

Dienogest wird an das Serumalbumin gebunden und bindet nicht an SHBG oder cortikosteroidbindendes Globulin (CBG). Ungefähr 10% der Gesamtserum-Wirkstoffkonzentrationen liegen als freies Steroid vor. 90% sind unspezifisch an Albumin gebunden. Das scheinbare Verteilungsvolumen von Dienogest liegt im Bereich von 37 bis 45 l.

Biotransformation

Dienogest wird vorwiegend durch Hydroxylierung und durch Konjugation zu endokrinologisch weitgehend inaktiven Metaboliten abgebaut. Diese Metaboliten werden sehr schnell aus dem Plasma eliminiert, sodass neben dem unveränderten Dienogest im menschlichen Plasma kein wesentlicher Metabolit gefunden wurde. Die totale Clearance (Cl/F) nach einmaliger Gabe liegt bei 3,6 l/h.

Elimination

Die Dienogestserumspiegel sinken mit einer Halbwertszeit von ca. 9 Stunden ab. Nur vernachlässigbare Mengen Dienogest werden renal in unveränderter Form ausgeschieden. Nach oraler Gabe von 0,1 mg Dienogest pro kg Körpergewicht beträgt das Verhältnis von renaler zu fäkaler Exkretion 3 : 2. Innerhalb von 6 Tagen werden ca. 86% der applizierten Dosis eliminiert, wobei der Hauptteil, d.h. 42% in den ersten 24 Stunden hauptsächlich über den Urin ausgeschieden wird.

Fließgleichgewicht (Steady State)

Die Pharmakokinetik von Dienogest wird nicht durch den SHBG-Spiegel beeinflusst. Bei täglicher Einnahme steigen die Serum-Wirkstoffspiegel ungefähr um das 1,5fache und erreichen nach 4-tägiger Verabreichung den *steady state*.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Studien mit Ethinylestradiol und Dienogest bestätigten die erwarteten Estrogen- und Gestagenwirkungen.

Die im Rahmen von konventionellen Studien erhobenen präklinischen Daten zur Toxizität nach wiederholter Gabe, Genotoxizität, Karzinogenität und Reproduktionstoxizität zeigen kein spezielles Risiko für den Menschen. Es ist daran zu denken, dass Sexualsteroid das Wachstum verschiede-

ner hormonabhängiger Gewebe und Tumoren fördern können.

In tierexperimentellen Studien zeigte Ethinyl-estradiol einen embryoletalen Effekt bei relativ niedrigen Dosierungen. Es wurden Missbildungen des Urogenitaltrakts und eine Feminisierung von männlichen Feten beobachtet.

Reproduktionstoxikologische Studien mit Dienogest zeigten die typischen gestagenen Effekte wie erhöhte prä- und post-Einnistungsabgänge, eine Verlängerung der Gestation und eine erhöhte neonatale Sterblichkeit der Nachkommen. Nach hohen Dosen Dienogest in späten Abschnitten der Gestation und während der Stillzeit war die Fertilität der Nachkommen reduziert.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kern:

Lactose-Monohydrat

Maisstärke

Magnesiumstearat (Ph.Eur.) (pflanzlich)
(E 470b)

Maltodextrin

Hülle:

Hypromellose (E 464)

Macrogol 6000

Povidon K 25 (E 1201)

Titandioxid (E 171)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/Aluminiumblister mit 21 Filmtabletten in einer Faltschachtel.

Originalpackung mit 1 Blisterpackung zu je 21 Filmtabletten, 3 Blisterpackungen zu je 21 Filmtabletten, 6 Blisterpackungen zu je 21 Filmtabletten und 13 Blisterpackungen zu je 21 Filmtabletten.

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

STADAPHARM GmbH
Stadastraße 2 – 18
61118 Bad Vilbel
Telefon: 06101 603-0
Telefax: 06101 603-3888
Internet: www.stadapharm.de

8. Zulassungsnummer

84154.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/ Verlängerung der Zulassung

Datum der Erteilung der Zulassung:

17. Oktober 2012

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:

30. Januar 2019

10. Stand der Information

Oktober 2021

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin