



FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Starletta® HEXAL® 2 mg/0,03 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 2,0 mg Dienogest und 0,03 mg Ethinylestradiol.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Jede Filmtablette enthält 51,9 mg Lactose (als Monohydrat), 0,09 mg Glucose (als Monohydrat) und 0,03 mg (3-*sn*-Phosphatidyl)cholin (Soja).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

Starletta HEXAL ist eine cremefarbene, runde und bikonvexe Filmtablette.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Orale Kontrazeption
- Behandlung von mittelschwerer Akne nach Versagen geeigneter topischer Therapien oder einer oralen Antibiotikabehandlung bei Frauen, die sich für die Anwendung eines oralen Kontrazeptivums entscheiden

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Orale Kontrazeption

Täglich 1 Tablette Starletta HEXAL an 21 aufeinander folgenden Tagen.

Die Einnahme sollte jeden Tag etwa zur gleichen Zeit, falls erforderlich mit etwas Flüssigkeit, erfolgen.

Dem mit dem Wochentag des Einnahmebeginns beschrifteten Feld der Blisterpackung wird die erste Tablette entnommen.

Die weitere Einnahme erfolgt in Pfeilrichtung, bis die Blisterpackung aufgebraucht ist.

Während der sich nach 21 Tagen anschließenden 7-tägigen Einnahmepause beginnt gewöhnlich 2-4 Tage nach der Einnahme der letzten Tablette eine Entzugsblutung.

Nach der 7-tägigen Einnahmepause wird die Einnahme aus der nächsten Blisterpackung fortgesetzt, und zwar unabhängig davon, ob die Blutung schon beendet ist oder noch anhält.

Der Empfängnisschutz besteht auch während der 7-tägigen Einnahmepause.

Beginn der Einnahme von Starletta HEXAL

Keine vorangegangene Einnahme von hormonalen Kontrazeptiva (im letzten Monat)

Mit der Einnahme wird am 1. Tag des Zyklus (1. Tag der Monatsblutung) begonnen. Bei korrekter Einnahme besteht Empfängnisschutz vom ersten Tag der Einnahme an.



Wenn die Einnahme zwischen Tag 2 und 5 begonnen wird, sollte zusätzlich während der ersten 7 Tage der Tabletteneinnahme eine nicht-hormonale Methode zur Kontrazeption (Barrieremethode) angewendet werden.

Wechsel von einem anderen Kombinationspräparat (kombiniertes orales Kontrazeptivum, Vaginalring, transdermales Pflaster)

Je nach Art des zuvor angewendeten kombinierten oralen Kontrazeptivums soll die Einnahme von Starletta HEXAL entweder am Tag nach dem üblichen tablettenfreien Intervall, das auf die Anwendung der letzten wirkstoffhaltigen Tablette folgt, oder am Tag nach der Einnahme der letzten wirkstofffreien Tablette des zuvor eingenommenen kombinierten oralen Kontrazeptivums begonnen werden. Wurde zuvor ein Vaginalring oder ein transdermales Pflaster verwendet, so soll mit der Einnahme von Starletta HEXAL am Tag nach dem üblichen ring- bzw. pflasterfreien Intervall begonnen werden.

Wechsel von einem Gestagenmonopräparat (Minipille, Implantat, Injektionspräparat) oder einem Intrauterinpessar

Bei vorheriger Einnahme der Minipille kann an jedem beliebigen Tag gewechselt werden; die Umstellung von einem Implantat oder einem Intrauterinpessar 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 Starletta HEXAL zusätzlich die Anwendung einer nicht-hormonalen Verhütungsmethode (Barrieremethode) erforderlich.

Nach einem Abort im 1. Trimenon

Es kann sofort mit der Einnahme der Tabletten begonnen werden. In diesem Fall sind keine zusätzlichen empfängnisverhütenden Maßnahmen erforderlich.

Nach einer Geburt oder einem Abort im 2. Trimenon (zur Anwendung in der Stillzeit siehe Abschnitt 4.6)

Da in dem unmittelbar auf eine Entbindung folgenden Zeitraum das Risiko thromboembolischer Ereignisse erhöht ist, sollte die Einnahme oraler Kontrazeptiva nicht früher als 21 bis 28 Tage nach einer Geburt bei nicht stillenden Frauen oder nach einem Abort im 2. Trimenon begonnen werden. Während der ersten 7 Einnahmetage soll zusätzlich eine nicht-hormonale Verhütungsmethode (Barrieremethode) angewendet werden. Wenn bereits Geschlechtsverkehr stattgefunden hat, muss vor Beginn der Einnahme eine Schwangerschaft ausgeschlossen oder die erste Monatsblutung abgewartet werden.

Dauer der Anwendung

Starletta HEXAL kann solange angewendet werden, wie eine hormonale Methode der Kontrazeption gewünscht wird und dem keine gesundheitlichen Risiken entgegenstehen (zu regelmäßigen Kontrolluntersuchungen siehe Abschnitt 4.4).

Vorgehen bei vergessener Einnahme

Die kontrazeptive Wirksamkeit kann vermindert sein, wenn die regelmäßige Einnahme von Starletta HEXAL versäumt wird.

Wird die vergessene Tablette **innerhalb von 12 Stunden** nach dem üblichen Einnahmezeitpunkt eingenommen, ist der Konzeptionsschutz nicht eingeschränkt. Alle darauf folgenden Tabletten sollen wieder zur gewohnten Zeit eingenommen werden.

Wenn der Einnahmezeitpunkt um **mehr als 12 Stunden** überschritten wird, ist der Konzeptionsschutz nicht mehr voll gewährleistet. Die Wahrscheinlichkeit einer Schwangerschaft ist umso höher, je näher die vergessene Tablette an dem einnahmefreien Intervall liegt.

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

Für das Vorgehen bei vergessener Einnahme gelten die folgenden 2 Grundregeln:

1. Die Einnahme der Tabletten darf nicht 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:

1. Woche

Die Einnahme der letzten vergessenen Tablette soll so schnell wie möglich nachgeholt werden, auch wenn dadurch 2 Tabletten an einem Tag eingenommen werden müssen. Die weitere Tabletteneinnahme erfolgt dann zur gewohnten Zeit. Zusätzlich soll während der nächsten 7 Tage eine nicht-hormonale Verhütungsmethode (Barrieremethode) angewendet werden. Wenn in den vorausgegangenen 7 Tagen Geschlechtsverkehr stattgefunden hat, sollte die Möglichkeit einer Schwangerschaft in Betracht gezogen werden.

2. Woche

Die Einnahme der vergessenen Tablette soll so schnell wie möglich nachgeholt werden, auch wenn dadurch 2 Tabletten an einem Tag eingenommen werden müssen. Die weitere Tabletteneinnahme erfolgt dann zur gewohnten Zeit. Vorausgesetzt, dass die Einnahme der Tabletten an den 7 Tagen vor der ersten vergessenen Tablette korrekt erfolgt ist, besteht keine Notwendigkeit, zusätzliche Maßnahmen zur Empfängnisverhütung anzuwenden. War dies nicht der Fall oder wurde mehr als 1 Tablette vergessen, soll die Anwendung zusätzlicher kontrazeptiver Maßnahmen über 7 Tage empfohlen werden.

3. Woche

Aufgrund des bevorstehenden 7-tägigen einnahmefreien Intervalls ist ein voller Konzeptionsschutz nicht mehr gewährleistet. Jedoch lässt sich eine Herabsetzung der empfängnisverhütenden Wirkung durch eine Anpassung des Einnahmeschemas verhindern. Bei Einhalten einer der beiden folgenden Vorgehensweisen besteht daher keine Notwendigkeit zusätzlicher kontrazeptiver Maßnahmen, vorausgesetzt, die Tabletteneinnahme an den 7 Tagen vor der ersten vergessenen Tablette erfolgte korrekt. Wenn dies nicht der Fall ist, soll die Anwenderin wie unter Punkt 1 beschrieben vorgehen und außerdem in den nächsten 7 Tagen zusätzliche Maßnahmen zur Empfängnisverhütung anwenden.

1. Die Anwenderin soll die Einnahme der letzten vergessenen Tablette so schnell wie möglich nachholen, auch wenn dies bedeutet, dass 2 Tabletten zur gleichen Zeit eingenommen werden. Die Einnahme der restlichen Tabletten erfolgt dann wieder zur üblichen Zeit. Mit der Einnahme aus der nächsten Blisterpackung wird direkt nach Aufbrauchen der aktuellen Blisterpackung begonnen, d. h. zwischen den beiden Blisterpackungen liegt kein einnahmefreies Intervall. Es ist unwahrscheinlich, dass es bei der Anwenderin vor Aufbrauchen der 2. Blisterpackung zu einer Abbruchblutung kommt, allerdings können noch während der Einnahme Schmier- oder Durchbruchblutungen auftreten.
2. Es ist auch möglich, die Einnahme der Tabletten aus der angebrochenen Blisterpackung abubrechen. Die Anwenderin muss dann ein einnahmefreies Intervall von 7 Tagen (einschließlich der Tage, an denen sie die Tabletten vergessen hat) einhalten und anschließend mit einer neuen Packung fortfahren.

Wenn die Anwenderin mehr als 1 Tablette vergessen hat, sollte bis zur nächsten üblichen Entzugsblutung eine nicht-hormonale Verhütungsmethode angewendet werden.

Verhalten bei Erbrechen oder schwerem Durchfall

Bei Erbrechen oder schwerem Durchfall innerhalb der ersten 4 Stunden nach der Einnahme von Starletta HEXAL werden die Wirkstoffe möglicherweise nicht vollständig aufgenommen und es sollten zusätzliche empfängnisverhütende Maßnahmen angewendet werden. Weiterhin gelten dieselben Anwendungshinweise wie bei einmaliger vergessener Tabletteneinnahme (siehe unter „Vorgehen bei vergessener Einnahme“). Wenn das gewohnte Einnahmeschema beibehalten werden soll, muss die zusätzlich einzunehmende Tablette aus einer anderen Blisterpackung eingenommen werden. Bei anhaltenden oder wiederkehrenden gastrointestinalen Störungen sollten zusätzlich nicht-hormonale Kontrazeptionsmethoden angewendet und der Arzt informiert werden.

Verschieben der Entzugsblutung

Um die Entzugsblutung nach Einnahme einer Blisterpackung hinauszuschieben, sollte die Anwenderin direkt ohne Einnahmepause mit der Tabletteneinnahme aus der nächsten Blisterpackung Starletta HEXAL fortfahren. Die Entzugsblutung kann so lange hinausgeschoben werden wie gewünscht, maximal bis die 2. Blisterpackung aufgebraucht ist. Während dieser Zeit kann es gehäuft zu Durchbruch- oder Schmierblutungen kommen. Nach der darauf folgenden regulären 7-tägigen Einnahmepause kann die Einnahme von Starletta HEXAL wie üblich fortgesetzt werden.



Akneindikation

In der Regel dauert es mindestens drei Monate bis eine Verbesserung der Akne erkennbar wird, und eine weitere Verbesserung wurde nach sechs Monaten Behandlung berichtet. Frauen sollten 3-6 Monate nach Behandlungsbeginn und in regelmäßigen Abständen danach untersucht werden, um den Bedarf für eine Fortsetzung der Behandlung zu beurteilen.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Kinder und Jugendliche

Starletta HEXAL ist nur nach der Menarche indiziert.

Ältere Patientinnen

Nicht anwendbar. Starletta HEXAL ist nicht nach der Menopause indiziert.

4.3 Gegenanzeigen

Kombinierte hormonale Kontrazeptiva (KHK) dürfen unter den folgenden Bedingungen nicht angewendet werden.

Sollte eine der aufgelisteten Erkrankungen zum ersten Mal während der Einnahme von KHK auftreten, muss die Anwendung sofort abgebrochen werden.

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, Soja, Erdnuss oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- 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, 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
- bestehende oder vorausgegangene Pankreatitis, wenn diese mit schwerer Hypertriglyzeridämie einhergeht
- bestehende oder vorausgegangene schwere Lebererkrankung, solange sich die Leberfunktionswerte nicht normalisiert haben
- bestehende oder vorausgegangene Lebertumoren
- bekannte oder vermutete sexualhormonabhängige, maligne Tumoren (z. B. der Mamma oder des Endometriums)
- nicht abgeklärte vaginale Blutungen
- nicht abgeklärte Amenorrhö

Starletta 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

Bei vermuteter oder bestätigter VTE oder ATE ist das KHK abzusetzen. Bei Beginn einer Therapie mit Antikoagulanzen ist wegen der Teratogenität der antikoagulatorischen Therapie (Cumarine) auf eine geeignete alternative Empfängnisverhütung umzusteigen.

Die Eignung von Starletta 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 Starletta HEXAL beendet werden sollte.

Kreislaufkrankungen

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 Dienogest/Ethinylestradiol, können ein bis zu 1,6-fach 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 Starletta 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).

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

Es wird geschätzt, dass im Verlauf eines Jahres zwischen 8 und 11² von 10.000 Frauen, die ein Dienogest- und Ethinylestradiol-haltiges KHK anwenden, eine VTE erleiden.

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.

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

² Daten einer Metaanalyse schätzen, dass das Risiko für eine VTE bei Dienogest- und Ethinylestradiol-Anwenderinnen geringfügig erhöht ist im Vergleich zu Anwenderinnen von Levonorgestrel-haltigen KOK (Risikoverhältnis [Hazard Ratio] von 1,57 mit einem Risiko im Bereich von 1,07 bis 2,30).

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).

Starletta 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 der Tablette (bei einer geplanten Operation mindestens vier Wochen vorher) zu unterbrechen und erst zwei Wochen nach der kompletten Mobilisierung wieder aufzunehmen. Es ist eine andere Verhütungsmethode anzuwenden, um eine ungewollte Schwangerschaft zu verhindern.
Hinweis: Eine vorübergehende Immobilisierung einschließlich einer Flugreise von > 4 Stunden Dauer kann ebenfalls einen Risikofaktor für eine VTE darstellen, insbesondere bei Frauen mit weiteren Risikofaktoren.	Eine antithrombotische Therapie muss erwogen werden, wenn Starletta 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 Hämoptyspe
- 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). Starletta 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 Jahre, die weiterhin rauchen, ist dringend zu empfehlen, eine andere Verhütungsmethode anzuwenden.
Hypertonie	
Adipositas (Body-Mass-Index über 30 kg/m ²)	Das Risiko nimmt mit steigendem BMI deutlich zu. Besonders wichtig bei Frauen mit zusätzlichen Risikofaktoren.
familiäre Vorbelastung (jede arterielle Thromboembolie bei einem Geschwister oder Elternteil, insbesondere in relativ jungen Jahren, d. h. jünger als 50 Jahre)	Bei Verdacht auf eine genetische Prädisposition ist die Frau zur Beratung an einen Spezialisten zu überweisen, bevor eine Entscheidung über die Anwendung eines KHKs getroffen wird.
Migräne	Ein Anstieg der Häufigkeit oder des Schweregrads der Migräne während der Anwendung von KHK (die einem zerebrovaskulären Ereignis vorausgehen kann) kann ein Grund für ein sofortiges Absetzen sein.
andere Erkrankungen, die mit unerwünschten Gefäßereignissen verknüpft sind	Diabetes mellitus, Hyperhomocysteinämie, Erkrankung der Herzklappen und Vorhofflimmern, Dyslipoproteinämie und systemischer Lupus erythematoses

Symptome einer ATE

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

Bei einem apoplektischen Insult können folgende Symptome auftreten:

- plötzliches Taubheitsgefühl oder Schwäche in Gesicht, Arm oder Bein, besonders auf einer Körperseite
- plötzliche Gehschwierigkeiten, Schwindelgefühl, Gleichgewichtsverlust oder Koordinationsstörungen
- plötzliche Verwirrtheit, Sprech- oder Verständnisschwierigkeiten
- plötzliche Sehstörungen in einem oder beiden Augen
- plötzliche, schwere oder länger anhaltende Kopfschmerzen unbekannter Ursache
- Verlust des Bewusstseins oder Ohnmacht mit oder ohne Krampfanfall

Vorübergehende Symptome deuten auf eine transitorische ischämische Attacke (TIA) hin.

Bei einem Myokardinfarkt (MI) können folgende Symptome auftreten:

- 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

Tumoren

Eine Metaanalyse von 54 epidemiologischen Studien hat ein leicht erhöhtes Brustkrebs-Risiko (RR = 1,24) für Frauen ergeben, die aktuell kombinierte orale Kontrazeptiva anwenden. Dieses erhöhte Risiko geht innerhalb von 10 Jahren nach Absetzen der kombinierten oralen Kontrazeptiva allmählich wieder auf das altersentsprechende Grundrisiko zurück. Da Brustkrebs bei Frauen unter 40 Jahren relativ selten auftritt, ist die Anzahl zusätzlicher Brustkrebserkrankungen bei Anwenderinnen von kombinierten oralen Kontrazeptiva oder solchen, die früher kombinierte orale Kontrazeptiva eingenommen haben, gering im Vergleich zum Gesamtrisiko, an Brustkrebs zu erkranken.

Einige epidemiologische Studien weisen darauf hin, dass die Langzeitanwendung hormonaler Kontrazeptiva bei Frauen, die mit dem humanen Papillomavirus (HPV) infiziert sind, einen Risikofaktor für die Entwicklung eines Zervixkarzinoms darstellt. Es ist jedoch bislang nicht geklärt, in welchem Ausmaß dieses Ergebnis durch andere Faktoren (z. B. Unterschiede in der Anzahl an Sexualpartnern oder in der Anwendung mechanischer Verhütungsmethoden) beeinflusst wird (siehe auch „Ärztliche Untersuchung/Beratung“).

In seltenen Fällen wurde über benigne Lebertumoren und noch seltener über maligne Lebertumoren bei Anwenderinnen von KOK berichtet. In Einzelfällen rupturierten diese und führten zu lebensbedrohlichen intraabdominellen Blutungen. 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.

Maligne Tumoren können lebensbedrohend oder tödlich sein.

Sonstige Erkrankungen

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

Obwohl bei vielen Frauen, die KOK einnehmen, von einem geringen Blutdruckanstieg berichtet wurde, sind klinisch relevante Blutdruckerhöhungen selten. Wenn sich jedoch während der Anwendung eines KOK eine anhaltende, klinisch signifikante Erhöhung des Blutdrucks entwickelt, sollte der Arzt das Absetzen des KOK in Erwägung ziehen und den Bluthochdruck behandeln. Wenn es angemessen erscheint, kann die Einnahme des KOK wieder aufgenommen werden, wenn sich die Blutdruckwerte unter der antihypertensiven Therapie normalisiert haben. Wenn jedoch unter der Anwendung eines KOK bei vorbestehender Hypertonie anhaltend erhöhte Blutdruckwerte oder ein signifikanter Blutdruckanstieg nicht adäquat auf eine blutdrucksenkende Therapie ansprechen, muss das KOK abgesetzt werden.

Insbesondere bei Frauen mit anamnestisch bekanntem Chloasma gravidarum kann es zu einem Chloasma kommen. Bei Chloasma-Neigung sind daher unter der Anwendung von kombinierten oralen Kontrazeptiva Sonnenlicht und UV-Strahlung zu meiden.

Exogene Östrogene können die Symptome eines hereditären und erworbenen Angioödems auslösen oder verschlimmern.

Akute oder chronische Leberfunktionsstörungen machen eine Unterbrechung der Einnahme des KOK erforderlich, bis die Marker für die Leberfunktion wieder im Normalbereich liegen. Auch ein Rezidiv eines in einer vorausgegangenen Schwangerschaft oder während einer früheren Anwendung von steroidal Geschlechtshormonen aufgetretenen cholestatischen Ikterus und/oder Cholestase-bedingten Pruritus macht das Absetzen von KOK erforderlich.

Obwohl KOK einen Einfluss auf die periphere Insulinresistenz und Glucosetoleranz haben können, liegen keinerlei Hinweise auf die Notwendigkeit einer Änderung der Dosierung bei Diabetikerinnen vor, die niedrig dosierte KOK (< 0,05 mg Ethinylestradiol) anwenden. Diabetikerinnen müssen jedoch, insbesondere in der ersten Zeit der Anwendung eines KOK, sorgfältig überwacht werden.

Unter der Anwendung von KOK wurde über eine Verschlechterung endogener Depressionen, von Epilepsie, Morbus Crohn sowie Colitis ulcerosa berichtet.

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.

Unregelmäßige Blutungen

Durchbruch- oder Schmierblutungen wurden bei Anwenderinnen von kombinierten oralen Kontrazeptiva beobachtet, insbesondere in den ersten Monaten der Einnahme. Eine Beurteilung dieser Zwischenblutungen ist deshalb erst nach einer Einnahmedauer von ungefähr 3 Monaten sinnvoll. Bei anhaltenden Blutungsunregelmäßigkeiten oder erneutem Auftreten nach zuvor regelmäßigen Zyklen sollten nicht-hormonale Ursachen in Betracht gezogen und, wie bei jeder ungewöhnlichen vaginalen Blutung, geeignete diagnostische Maßnahmen zum Ausschluss einer malignen Erkrankung und einer Schwangerschaft ergriffen werden. Dies kann auch eine Kürettage beinhalten. Wenn beides ausgeschlossen wurde, kann Starletta HEXAL weiter eingenommen oder zu einem anderen hormonalen Kontrazeptivum gewechselt werden.

Bei einigen Anwenderinnen kann die Entzugsblutung während der Einnahmepause ausbleiben. Wenn Starletta HEXAL vor der ersten ausbleibenden Entzugsblutung nicht gemäß den Anweisungen im Abschnitt 4.2 eingenommen wurde oder die Entzugsblutung in 2 aufeinander folgenden Zyklen ausbleibt, muss vor der weiteren Anwendung eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden.

Verminderte Wirksamkeit

Die kontrazeptive Wirksamkeit von Starletta HEXAL kann beeinträchtigt sein

- wenn Tabletten vergessen werden (siehe Abschnitt 4.2)
- bei Erbrechen oder schwerem Durchfall (siehe Abschnitt 4.2)
- wenn gleichzeitig bestimmte andere Arzneimittel eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.5).

Ärztliche Untersuchung/Beratung

Vor der Einleitung oder Wiederaufnahme der Behandlung mit Starletta 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 Starletta 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.

Es wurde berichtet, dass die folgenden Erkrankungen, für die ein Zusammenhang mit der Einnahme von KOK nicht eindeutig nachgewiesen ist, sowohl bei Schwangerschaft als auch bei Anwendung von KOK auftreten oder sich verschlechtern können: Gelbsucht und/oder Juckreiz im Zusammenhang mit Cholestase; Gallensteine; Porphyrie; systemischer Lupus erythematodes; hämolytisch-urämisches Syndrom; Sydenham-Chorea; Herpes gestationis; Otosklerose-bedingter Hörverlust.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Starletta HEXAL nicht einnehmen.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Filmtablette d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Hinweis: Die Fachinformationen der jeweiligen Arzneimittel sollten auf mögliche Wechselwirkungen hin überprüft werden.

Einfluss anderer Arzneimittel auf Ethinylestradiol/Dienogest

Wechselwirkungen können mit Arzneimitteln auftreten, die mikrosomale Enzyme induzieren. Dies kann eine erhöhte Clearance von Sexualhormonen zur Folge haben und zu Durchbruchblutungen und/oder Verlust der kontrazeptiven Wirksamkeit 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 verwendet 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

Für Frauen, die längerfristig Leberenzym-induzierende Arzneimittel einnehmen müssen, wird eine andere verlässliche nicht-hormonale Empfängnisverhütung empfohlen.

Die folgenden Wechselwirkungen wurden in der Literatur beschrieben.

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

Barbiturate, Bosentan, Carbamazepin, Phenytoin, Primidon, Rifampicin und die zur Behandlung einer HIV-Infektion verwendeten Arzneimittel Ritonavir, Nevirapin und Efavirenz, und möglicherweise auch Felbamat, Griseofulvin, Oxcarbazepin, Topiramat und Johanniskraut [*Hypericum perforatum*]-haltige pflanzliche Arzneimittel.

Substanzen mit unterschiedlicher Wirkung auf die Clearance von KOK

Viele HIV/HCV-Proteaseinhibitoren und nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Hemmer sowie auch Kombinationen von beiden 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 Barrieremethode zur Empfängnisverhütung verwendet werden.

Substanzen, die die Clearance von KOK verringern (Enzyminhibitoren)

Die klinische Relevanz von potentiellen Interaktionen mit Enzyminhibitoren bleibt unklar.

Gleichzeitige Anwendung von starken CYP3A4-Enzyminhibitoren kann die Plasmakonzentration von Estrogen oder Gestagen oder beiden erhöhen.

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

Einfluss von Ethinylestradiol/Dienogest auf andere Arzneimittel

KOK können die Metabolisierung anderer Wirkstoffe beeinflussen. Entsprechend können Plasma- und Gewebekonzentrationen entweder erhöht (z. B. Ciclosporin) oder erniedrigt (z. B. Lamotrigin) werden. Basierend auf *In-vitro*-Daten ist eine Inhibition von CYP-Enzymen durch Dienogest unwahrscheinlich bei Anwendung in therapeutischen Dosierungen.

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 Wechselwirkungen

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

Deshalb müssen Starletta 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 Starletta HEXAL wieder begonnen werden.

Andere Formen von Wechselwirkungen

Laboruntersuchungen

Unter Anwendung von kombinierten oralen Kontrazeptiva 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. Im Allgemeinen bleiben diese Veränderungen jedoch innerhalb des Normbereichs.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Ethinylestradiol/Dienogest darf während der Schwangerschaft nicht eingenommen werden.

Tritt unter der Anwendung von Ethinylestradiol/Dienogest eine Schwangerschaft ein, ist das Arzneimittel sofort abzusetzen. In umfangreichen epidemiologischen Untersuchungen fand sich weder ein erhöhtes Risiko für Missbildungen bei Kindern, deren Mütter vor der Schwangerschaft KOK eingenommen hatten, noch eine teratogene Wirkung bei versehentlicher Einnahme von kombinierten oralen Kontrazeptiva in der Schwangerschaft.

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

Die verfügbaren Daten zur Anwendung von Ethinylestradiol/Dienogest während der Schwangerschaft sind zu begrenzt, um Schlussfolgerungen hinsichtlich negativer Auswirkungen von Ethinylestradiol/Dienogest auf die Schwangerschaft und die Gesundheit des Fötus oder des Neugeborenen zu ermöglichen. Bisher sind keine einschlägigen epidemiologischen Daten verfügbar.

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 Laktation kann durch KOK beeinflusst werden, da diese zu einer Reduktion der Milchmenge und einer veränderten Zusammensetzung der Muttermilch führen können. Geringe Mengen steroidaler Wirkstoffe von Kontrazeptiva und/oder ihrer Metaboliten können unter der Anwendung von KOK in die Muttermilch übergehen und Auswirkungen auf das Kind haben. Daher sollte die Einnahme von KOK bis zum vollständigen Abstillen des Kindes generell nicht empfohlen werden.

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

Starletta HEXAL hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.



4.8 Nebenwirkungen

Schwere unerwünschte Wirkungen bei der Anwendung siehe Abschnitt 4.4.

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Häufigkeiten von Nebenwirkungen bei der Anwendung von Ethinylestradiol/Dienogest zur oralen Kontrazeption und zur Behandlung von mittelschwerer Akne in klinischen Studien (N = 4.942) sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

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 verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Systemorganklasse (MedDRA Version 12.0)	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Vaginitis/Vulvovaginitis, vaginale Candidiasis oder vulvovaginale Pilzinfektionen	Salpingo-Oophoritis, Harnwegsinfektionen, Zystitis, Mastitis, Zervizitis, Pilzinfektionen, Candidiasis, Lippenherpes, Influenza, Bronchitis, Sinusitis, Infektionen der oberen Atemwege, virale Infektionen	
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)			uterines Leiomyom, Brustlipom	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Anämie	
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeit	Verschlimmerung der Symptome eines hereditären und erworbenen Angioödems
Endokrine Erkrankungen			Virilismus	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		erhöhter Appetit	Anorexie	
Psychiatrische Erkrankungen		depressive Verstimmungen	Depression, mentale Störungen, Schlaflosigkeit, Schlafstörungen, Aggression	Stimmungsveränderungen, verminderte Libido, erhöhte Libido
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Schwindel, Migräne	ischämischer Schlaganfall, zerebrovaskuläre Störungen, Dystonie	
Augenerkrankungen			trockenes Auge, Augenirritationen, Oscillopsie, Verschlechterung der Sehfähigkeit	Kontaktlinsenunverträglichkeit



Systemorganklasse (MedDRA Version 12.0)	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			plötzlicher Hörsturz, Tinnitus, Vertigo, Verschlechterung der Hörfähigkeit	
Herzerkrankungen			kardiovaskuläre Störungen, Tachykardie ¹	
Gefäßerkrankungen		Hypertonie, Hypotonie	VTE/ATE/Thrombose/ Lungenembolie, Thrombophlebitis, diastolische Hypertonie, orthostatische Dysregulation, Hitzewallungen, Venenvarikose, Venenbeschwerden, Venenschmerzen	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			Asthma, Hyperventilation	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Abdominalschmerzen ² , Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö	Gastritis, Enteritis, Dyspepsie	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		Akne, Alopezie, Ausschlag ³ , Pruritus ⁴	allergische Dermatitis, atopische Dermatitis/Neurodermitis, Ekzem, Psoriasis, Hyperhidrose, Chloasma, Pigmentstörungen/ Hyperpigmentation, Seborrhö, Kopfschuppen, Hirsutismus, Hautveränderungen, Hautreaktionen, Orangerhaut, Spidernävus	Urtikaria, Erythema nodosum, Erythema multiforme
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen			Rückenschmerzen, muskuloskelettale Beschwerden, Myalgie, Schmerzen in den Extremitäten	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Brustschmerzen ⁵	irreguläre Abbruchblutung ⁶ , Zwischenblutungen ⁷ , Brustvergrößerung ⁸ , Brustödem, Dysmenorrhö, vaginaler Ausfluss, Ovarialzyste, Beckenschmerzen	zervikale Dysplasie, Zysten der Adnexa uteri, Schmerzen der Adnexa uteri, Brustzyste, fibrozystische Mastopathie, Dyspareunie, Galaktorrhö, Menstruationsstörungen	Brustsekretion
Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen			Manifestation einer asymptomatischen akzessorischen Brust	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Müdigkeit ⁹	Brustkorbschmerzen, periphere Ödeme, influenzaähnliche Erkrankungen, Entzündungen, Pyrexie, Reizbarkeit	Flüssigkeitsretention



Systemorganklasse (MedDRA Version 12.0)	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
Untersuchungen		Gewichtszunahme	Erhöhung der Bluttriglyzeride, Hypercholesterolämie, Gewichtsabnahme, Gewichtsveränderung	

¹ einschließlich Erhöhung der Herzfrequenz

² einschließlich Schmerzen im oberen und unteren Abdomen, abdominale Beschwerden, Blähungen

³ einschließlich makuläres Exanthem

⁴ einschließlich generalisierter Pruritus

⁵ einschließlich Brustbeschwerden und Brustspannen

⁶ einschließlich Menorrhagie, Hypomenorrhö, Oligomenorrhö und Amenorrhö

⁷ bestehend aus vaginaler Hämorrhagie und Metrorrhagie

⁸ einschließlich Brustdrüsenanschwellung/Brustschwellung

⁹ einschließlich Asthenie und Unwohlsein

Um eine bestimmte Nebenwirkung zu beschreiben, sind jeweils die am besten zutreffenden MedDRA-Ausdrücke (Version 12.0) aufgelistet worden. Synonyme oder verwandte Erkrankungen sind nicht aufgeführt, sollten aber dennoch in Betracht gezogen werden.

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.

Tumoren

- Die Diagnosehäufigkeit von Brustkrebs ist bei Anwenderinnen von KOK geringfügig erhöht. Da Brustkrebs bei Frauen unter 40 Jahren selten auftritt, ist das zusätzliche Risiko im Verhältnis zum Gesamtrisiko, an Brustkrebs zu erkranken, gering. Die Kausalität mit der Anwendung von KOK ist nicht bekannt. Für weitere Informationen siehe Abschnitt 4.3 und 4.4.
- Lebertumoren (gutartig und bösartig)
- Gebärmutterhalskrebs (Zervixkarzinom)

Andere Erkrankungen

- Frauen mit Hypertriglyceridämie (erhöhtes Risiko einer Pankreatitis bei Anwendung von KOK)
- Hypertonie
- Auftreten oder Verschlechterung von Erkrankungen, für die ein Zusammenhang mit der Einnahme von KOK nicht eindeutig nachgewiesen ist: cholestatischer Ikterus und/oder Pruritus, Gallensteinbildung, Porphyrie, systemischer Lupus erythematodes, hämolytisch-urämisches Syndrom, Sydenham-Chorea, Herpes gestationis, Otosklerose-bedingter Hörverlust
- bei Frauen mit hereditärem Angioödem können exogen zugeführte Estrogene Symptome eines Angioödems auslösen oder verschlimmern
- Leberfunktionsstörungen
- Änderung der Glucosetoleranz oder Einfluss auf die periphere Insulinresistenz
- Morbus Crohn, Colitis ulcerosa
- Chloasma

Wechselwirkungen

Durchbruchblutungen und/oder Versagen der kontrazeptiven Wirkung können aufgrund von Wechselwirkungen oraler Kontrazeptiva mit anderen Arzneimitteln (Enzyminduktoren) auftreten (siehe Abschnitt 4.5).

(3-*sn*-Phosphatidyl)cholin (Soja) kann allergische Reaktionen hervorrufen.



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

Die akute orale Toxizität von Ethinylestradiol und Dienogest ist sehr gering. Wenn z. B. ein Kind mehrere Ethinylestradiol/Dienogest-Tabletten gleichzeitig einnimmt, sind toxische Symptome deshalb unwahrscheinlich. Symptome einer Überdosierung mit kombinierten oralen Kontrazeptiva bei Erwachsenen und Kindern können umfassen: Übelkeit, Erbrechen, Brustspannen, Benommenheit, Bauchschmerzen, Schläfrigkeit/Müdigkeit; bei Frauen und Mädchen können vaginale Blutungen auftreten. Es gibt kein spezifisches Gegenmittel. Die Behandlung erfolgt symptomatisch.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Gestagene und Estrogene, fixe Kombinationen

ATC-Code: G03AA16

Starletta HEXAL ist ein antiandrogen wirksames Kombinationspräparat zur oralen Kontrazeption, bestehend aus dem Estrogen Ethinylestradiol und dem Gestagen Dienogest.

Wirkmechanismus

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

Pharmakodynamische Wirkungen

Die antiandrogene Wirkung der Kombination von Ethinylestradiol und Dienogest beruht unter anderem auf der Senkung der Androgenkonzentration im Serum. In einer multizentrischen Studie mit Ethinylestradiol/Dienogest konnte eine wesentliche Besserung bei Symptomen von leichter bis mittelschwerer Akne sowie eine günstige Beeinflussung der Seborrhö nachgewiesen werden.

Ethinylestradiol

Ethinylestradiol ist ein potentes oral wirksames synthetisches Estrogen. Wie das natürlich vorkommende Estradiol wirkt Ethinylestradiol auf die Epithelien der weiblichen Genitalorgane proliferativ. Es stimuliert die Produktion des Zervixschleims, vermindert seine Viskosität und steigert seine Spinnbarkeit. Ethinylestradiol fördert das Wachstum der Ductus lactiferi und hemmt die Laktation. Ethinylestradiol stimuliert die extrazelluläre Flüssigkeitsretention. Ethinylestradiol beeinflusst Parameter des Fett- und Kohlenhydratstoffwechsels, der Hämostase, des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems sowie die Serumbindungsproteine.

Dienogest

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/Tag bestimmt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Ethinylestradiol

Resorption

Ethinylestradiol wird nach der Einnahme rasch und vollständig resorbiert. Maximale Serumkonzentrationen von etwa 67 pg/ml werden ca. 1,5-4 Stunden nach Einnahme einer Ethinylestradiol/Dienogest-Tablette 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 Metaboliten gebildet, die als freie Metaboliten oder als Glucuronid- oder Sulfat-Konjugate im Serum nachweisbar sind. Ethinylestradiol unterliegt einem enterohepatischen Kreislauf.

Elimination

Die Serumspiegel von Ethinylestradiol sinken in 2 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.

Dienogest

Resorption

Dienogest wird nach oraler Gabe rasch und nahezu vollständig resorbiert. Maximale Serumkonzentrationen von 51 ng/ml werden nach ca. 2,5 Stunden nach einmaliger Einnahme einer Tablette 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 corticosteroidbindendes Globulin (CBG). Ungefähr 10 % der Gesamtserumwirkstoffkonzentrationen liegen als freies Steroid vor. 90 % sind unspezifisch an Albumin gebunden. Das scheinbare Verteilungsvolumen von Dienogest liegt im Bereich von 37-45 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 1,5-Fache und erreichen nach 4-tägiger Verabreichung den *Steady-State*.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Das Toxizitätsprofil von Ethinylestradiol ist gut bekannt.

Wegen ausgeprägter Speziesunterschiede besitzen tierexperimentelle Untersuchungsergebnisse mit Estrogenen nur einen beschränkten prädiktiven Wert für die Anwendung beim Menschen.



Bei Versuchstieren zeigte Ethinylestradiol bereits in relativ geringer Dosierung einen embryolethalen Effekt; Missbildungen des Urogenitaltrakts und Feminisierung männlicher Feten wurden beobachtet.

Reproduktionstoxikologische Untersuchungen mit Dienogest ergaben die typischen Gestagenwirkungen, wie z. B. erhöhte Prä- und Postimplantationsverluste, Verlängerung der Trächtigkeit und erhöhte neonatale Mortalität bei den Nachkommen. Nach hohen Dosen von Dienogest in der späten Trächtigkeit und während der Laktation war die Fertilität der Nachkommen beeinträchtigt.

Die im Rahmen von konventionellen Studien erhobenen präklinischen Daten zur Toxizität nach wiederholter Gabe, Genotoxizität und Karzinogenität zeigen kein spezielles Risiko für den Menschen, abgesehen von den Informationen, die bereits in anderen Abschnitten dieser Fachinformation aufgeführt sind und generell für eine Einnahme von Kombinationspräparaten zur oralen Kontrazeption zutreffen. Es sollte jedoch berücksichtigt werden, dass Sexualsteroidoide das Wachstum bestimmter hormonabhängiger Gewebe und Tumoren fördern können.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

- Lactose-Monohydrat
- Maisstärke
- Povidon K 30
- Talkum
- Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]

Tablettenüberzug

- Carmellose-Natrium (Ph.Eur.)
- Maltodextrin
- Glucose-Monohydrat (Ph.Eur.)
- (3-*sn*-Phosphatidyl)cholin (Soja)
- Natriumcitrat

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

Die Filmtabletten sind in PVC/PVDC/Aluminium-Blisterpackungen verpackt und in eine Faltschachtel eingeschoben.

Packungsgrößen:

1 x 21, 3 x 21, 4 x 21, 6 x 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

Hexal AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Telefon: (08024) 908-0
Telefax: (08024) 908-1290
E-Mail: medwiss@hexal.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

84069.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 17. August 2012
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 05. Februar 2019

10. STAND DER INFORMATION

November 2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig