

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Biviol®, Tablette

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

- jede blaue Tablette enthält 0,025 mg Desogestrel und 0,040 mg Ethinylestradiol
- jede weiße Tablette enthält 0,125 mg Desogestrel und 0,030 mg Ethinylestradiol

Sonstiger Bestandteil:

Lactose-Monohydrat < 100 mg

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Tabletten zum Einnehmen.

Die Tabletten sind rund, flach mit abgeschägten Kanten und haben einen Durchmesser von 6 mm. Die Tabletten sind auf einer Seite mit dem Wort Organon und einem Stern „*“, auf der anderen Seite mit dem Code „TR 8“ (weiße Tabletten) oder „TR 9“ (blaue Tabletten) gekennzeichnet.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Kontrazeption

4.2 Dosierung,

Art und Dauer der Anwendung

4.2.1 Anwendung von Biviol

Die Tabletten sind in der auf der Blisterpackung angegebenen Reihenfolge jeden Tag möglichst zur gleichen Tageszeit mit ausreichend Flüssigkeit einzunehmen. Hierbei wird an 22 aufeinander folgenden Tagen täglich 1 Tablette eingenommen, beginnend mit den blauen Tabletten (7 Tage), gefolgt von den weißen Tabletten (15 Tage). Vor jeder weiteren Blisterpackung ist ein 6-tägiges einnahmefreies Intervall einzulegen, in dem es üblicherweise zu einer Entzugsblutung kommt. Diese beginnt normalerweise 2 bis 3 Tage nach der letzten Tabletteneinnahme und kann noch andauern, wenn bereits mit der nächsten Blisterpackung begonnen wird.

4.2.2 Beginn der Einnahme von Biviol

Frauen, die im letzten Monat keine hormonellen Kontrazeptiva eingenommen haben

Mit der Tabletteneinnahme ist am 1. Tag des normalen Menstruationszyklus (also am 1. Tag der Regelblutung) zu beginnen. Ein Beginn ist auch vom 2. bis 5. Tag an möglich, wobei während der ersten 7 Tage der Tabletteneinnahme im 1. Zyklus die zusätzliche Anwendung eines mechanischen Verhütungsmittels empfohlen wird.

Umstellung von einem kombinierten hormonellen Kontrazeptivum (kombiniertes orales Kontrazeptivum [KOK], Vaginalring oder transdermales Pflaster)

Mit der Einnahme von Biviol ist vorzugsweise am folgenden Tag nach der letzten Einnahme der letzten wirkstoffhaltigen Tablette des bisher eingenommenen kombinierten oralen Kontrazeptivums, spätestens jedoch am Tag nach dem üblichen einnahmefreien Intervall bzw. der Placebophase des vorhergehenden kombinierten oralen

Kontrazeptivums zu beginnen. Wurde bisher ein Vaginalring oder ein transdermales Pflaster verwendet, so sollte mit der Einnahme von Biviol vorzugsweise am Tag der Entfernung begonnen werden, jedoch spätestens dann, wenn die nächste Anwendung fällig wäre.

Wenn die Anwenderin ihre bisherige Methode konsequent und korrekt angewendet hat und wenn eine Schwangerschaft mit Sicherheit ausgeschlossen werden kann, kann sie auch an jedem beliebigen Zyklustag von ihrem bisher angewandten kombinierten hormonellen Kontrazeptivum wechseln. Das hormonfreie Intervall der bisherigen Methode sollte niemals über den empfohlenen Zeitraum hinaus ausgedehnt werden.

Es könnte sein, dass nicht alle kontrazeptiven Methoden (transdermales Pflaster, Vaginalring) in jedem Land der Europäischen Union vermarktet werden.

Umstellung von einem Gestagenmono- präparat (Minipille, Injektion, Implantat) oder einem intrauterinen Gestagen-Freisetzungssystem (IUS)

Die Umstellung von der Minipille kann an jedem beliebigen Tag erfolgen, von einem Implantat oder einem IUS am Tag der Entfernung und von einem Injektionspräparat zum Zeitpunkt, an dem die nächste Injektion fällig wäre. In all diesen Fällen ist während der ersten 7 Tage der Tabletteneinnahme zusätzlich ein mechanisches Verhütungsmittel anzuwenden.

Nach einem Abort im 1. Trimenon

Mit der Einnahme von Biviol kann sofort begonnen werden. Zusätzliche Verhütungsmaßnahmen sind in diesem Fall nicht erforderlich.

Nach einer Geburt oder einem Abort im 2. Trimenon

Hinweise für stillende Frauen siehe Abschnitt 4.6.

Mit der Einnahme von Biviol sollte zwischen dem 21. und 28. Tag nach einer Geburt oder einem Abort im 2. Trimenon begonnen werden. Bei einem späteren Beginn ist an den ersten 7 Tagen der Tabletteneinnahme zusätzlich ein mechanisches Verhütungsmittel anzuwenden. Hat in der Zwischenzeit bereits Geschlechtsverkehr stattgefunden, ist vor dem Beginn der Einnahme eine Schwangerschaft auszuschließen oder die erste Monatsblutung abzuwarten.

4.2.3 Vorgehen bei vergessener Tabletteneinnahme

Wird **innerhalb von 12 Stunden** nach dem üblichen Einnahmezeitpunkt bemerkt, dass die Einnahme einer Tablette vergessen wurde, soll die Tablette sofort eingenommen werden. Alle darauf folgenden Tabletten sind dann wieder zur gewohnten Tageszeit einzunehmen. Der kontrazeptive Schutz ist dann nicht eingeschränkt.

Wurde die Tabletteneinnahme **länger als 12 Stunden** über den üblichen Einnahmezeitpunkt hinaus vergessen, ist möglicherweise kein vollständiger Konzeptionsschutz mehr gegeben.

Für das Vorgehen bei vergessener Tabletteneinnahme gelten die folgenden zwei Grundregeln:

1. Die Einnahme darf nicht länger als 6 Tage unterbrochen werden.
2. Eine regelmäßige Einnahme über mindestens 7 Tage ist erforderlich, um wirkungsvoll die Hypothalamus-Hypophysen-Ovar-Achse zu unterdrücken.

In der täglichen Praxis kann folgende Vorgehensweise empfohlen werden:

1. Einnahmewoche

Die vergessene Tablette soll sofort eingenommen werden, sobald die vergessene Einnahme bemerkt wird – auch dann, wenn dadurch gleichzeitig 2 Tabletten einzunehmen sind. Die darauf folgenden Tabletten sollen zur gewohnten Zeit eingenommen werden. Während der nächsten 7 Tage ist zusätzlich ein mechanisches Verhütungsmittel, wie z. B. ein Kondom, anzuwenden. Hat in den vorausgegangenen 7 Tagen bereits Geschlechtsverkehr stattgefunden, muss die Möglichkeit einer Schwangerschaft berücksichtigt werden. Je mehr Tabletten vergessen wurden und je näher dies am regelmäßigen einnahmefreien Intervall lag, desto größer ist das Risiko einer Schwangerschaft.

2. Einnahmewoche

Die vergessene Tablette soll sofort eingenommen werden, sobald die vergessene Einnahme bemerkt wird – auch dann, wenn dadurch gleichzeitig 2 Tabletten einzunehmen sind. Die darauf folgenden Tabletten sollen zur gewohnten Zeit eingenommen werden. Vorausgesetzt, dass an den 7 vorangegangenen Tagen eine regelmäßige Einnahme erfolgte, ist keine zusätzliche Anwendung eines mechanischen Verhütungsmittels erforderlich. War dies nicht der Fall oder wurde mehr als 1 Tablette vergessen, ist während der nächsten 7 Tage zusätzlich ein mechanisches Verhütungsmittel anzuwenden.

3. Einnahmewoche

Es besteht in Anbetracht des bevorstehenden einnahmefreien Intervalls ein erhöhtes Schwangerschaftsrisiko, das aber bei entsprechender Anpassung des Einnahmemodus verringert werden kann. Wird eine der beiden folgenden Einnahmemöglichkeiten angewendet, sind keine zusätzlichen kontrazeptiven Maßnahmen erforderlich, sofern die Einnahme an den 7 Tagen vor der ersten ausgelassenen Tablette regelmäßig erfolgte. Andernfalls muss die Anwenderin angewiesen werden, die erste der beiden Einnahmemöglichkeiten zu befolgen und während der nächsten 7 Tage zusätzlich ein mechanisches Verhütungsmittel anzuwenden.

1. Die vergessene Tablette soll sofort eingenommen werden, sobald die vergessene Einnahme bemerkt wird – auch dann, wenn dadurch gleichzeitig 2 Tabletten einzunehmen sind. Die weiteren Tabletten sollen zur gewohnten Zeit eingenommen werden. Mit der Einnahme der Tabletten aus der nächsten Blisterpackung ist unmittelbar nach Ende der aktuellen Blisterpackung, d. h. ohne Einhaltung des einnahmefreien Intervalls, fortzufahren. Es wird dabei wahrscheinlich nicht zur üblichen Entzugsblutung bis zum Aufbrauchen dieser zweiten Blisterpackung kommen. Es können aber gehäuft Durchbruchblutungen bzw.

Schmierblutungen während der Tabletteneinnahme auftreten.

- Alternativ kann die weitere Einnahme von Tabletten aus der aktuellen Blisterpackung abgebrochen werden. Nach einem einnahmefreien Intervall von bis zu 6 Tagen, einschließlich jener Tage, an denen die Einnahme vergessen wurde, wird die Einnahme mit Tabletten aus der nächsten Blisterpackung fortgesetzt.

Sollte es nach vergessener Einnahme im nächsten regulären einnahmefreien Intervall zu keiner Entzugsblutung kommen, muss die Möglichkeit einer Schwangerschaft in Betracht gezogen werden.

4.2.4 Verhalten bei gastrointestinalen Beschwerden

Bei schweren gastrointestinalen Beschwerden kann die Resorption möglicherweise unvollständig sein. Es sind dann zusätzliche kontrazeptive Schutzmaßnahmen zu treffen.

Bei Erbrechen innerhalb von 3 bis 4 Stunden nach der Tabletteneinnahme ist gemäß den Anleitungen unter „Vorgehen bei vergessener Tabletteneinnahme“, wie im Abschnitt 4.2.3 beschrieben, zu verfahren. Wenn das gewohnte Einnahmeschema beibehalten werden soll, muss die zusätzlich einzunehmende Tablette aus einer anderen Blisterpackung eingenommen werden.

4.2.5 Verschiebung oder Verzögerung der Menstruation

Die Verschiebung der Menstruation ist keine Indikation für dieses Präparat. Um die Menstruation in Ausnahmefällen zu verschieben, sollte die Anwenderin direkt ohne einnahmefreies Intervall mit der Einnahme der weißen Tabletten aus der nächsten Blisterpackung Biviol fortfahren. Die Entzugsblutung kann so lange hinausgeschoben werden wie gewünscht (maximal 15 Tage), bis die zweite Blisterpackung aufgebraucht ist. Während dieser Zeit kann es gehäuft zu Durchbruch- oder Schmierblutungen kommen. Nach dem darauf folgenden regulären 6-tägigen einnahmefreien Intervall kann die Einnahme von Biviol wie üblich fortgesetzt werden.

Der Beginn der Menstruation im nächsten Zyklus kann auf einen anderen Wochentag vorgezogen werden, indem das einnahmefreie Intervall beliebig verkürzt wird. Je kürzer das einnahmefreie Intervall ist, desto unwahrscheinlicher kommt es zu einer Entzugsblutung bzw. desto häufiger können während der Einnahme der nächsten Blisterpackung Schmier- bzw. Durchbruchblutungen auftreten (ähnlich wie beim Hinausschieben der Menstruation).

4.3 Gegenanzeigen

Kombinierte orale Kontrazeptiva dürfen unter folgenden Umständen nicht eingenommen bzw. müssen unverzüglich abgesetzt werden, wenn während der Einnahme erstmalig eine der folgenden Situationen eintritt:

- Bestehende oder vorausgegangene venöse Thrombosen (z. B. tiefe Beinvenenthrombose, Lungenembolie).
- Bestehende oder vorausgegangene arterielle Thrombosen (z. B. Myokardinfarkt, zerebrovaskuläre Ereignisse) oder Prodrôme einer Thrombose (z. B. transitori-

sche ischämische Attacken, Angina pectoris).

- Bekanntes Prädisposition für venöse oder arterielle Thrombosen, wie z. B. Resistenz gegen Aktiviertes Protein C (APC), Antithrombin-III-, Protein-C- und Protein-S-Mangelerscheinungen sowie Hyperhomocysteinämie und Antikörper gegen Phospholipide.
- Akute schwerwiegende Migräne mit fokalen neurologischen Symptomen oder Migräne mit fokalen neurologischen Symptomen in der Anamnese (siehe Abschnitt 4.4.1).
- Diabetes mellitus mit Gefäßveränderungen.
- Das Vorliegen eines schweren Risikofaktors oder mehrerer Risikofaktoren für eine venöse oder arterielle Thrombose könnten ebenfalls eine Gegenanzeige darstellen (siehe Abschnitt 4.4.1).
- Bestehende oder vorausgegangene Pankreatitis, falls verbunden mit schwerer Hypertriglyzeridämie.
- Bestehende oder vorausgegangene schwere Lebererkrankung, solange abnorme Leberfunktionsparameter bestehen.
- Bestehende oder vorausgegangene benigne oder maligne Lebertumoren.
- Bestehende oder vermutete sexualhormonabhängige maligne Erkrankungen (z. B. der Genitale oder der Mammae).
- Endometriumhyperplasie.
- Nicht abgeklärte vaginale Blutungen.
- Schwangerschaft (bestehend oder vermutet).
- Überempfindlichkeit gegen einen der Wirkstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile von Biviol.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

4.4.1 Warnhinweise

Wenn eine der folgenden Erkrankungen/Risikofaktoren vorliegt, muss gemeinsam mit der potenziellen Anwenderin vor Verordnung eines kombinierten oralen Kontrazeptivums eine sorgfältige, individuelle Nutzen-Risiko-Bewertung erfolgen. Tritt während der Anwendung eine der genannten Erkrankungen bzw. einer der Risikofaktoren erstmals auf oder verstärken bzw. verschlechtern sich bestehende Erkrankungen/Risikofaktoren, sollte sich die Anwenderin an ihren Arzt wenden. Er wird entscheiden, ob die Einnahme des kombinierten oralen Kontrazeptivums unterbrochen werden sollte.

1. Venöses und arterielles Thromboembolierisiko

- Jede Behandlung mit kombinierten oralen Kontrazeptiva beinhaltet das erhöhte Risiko des Auftretens einer venösen Thromboembolie (VTE) verglichen mit der Nicht-Anwendung. Die geschätzte VTE-Inzidenz liegt bei 5–10 pro 100.000 Frauenjahre bei Nicht-Anwenderinnen. Das zusätzliche Risiko einer VTE ist bei Erstanwendung von kombinierten oralen Kontrazeptiva im ersten Behandlungsjahr am größten. Das mit einer Schwangerschaft verbundene VTE-Risiko wird auf 60 Fälle pro 100.000 Schwangerschaften

geschätzt. Eine VTE mit tödlichem Ausgang wurde in 1–2 % der Fälle berichtet.

- In mehreren epidemiologischen Studien wurde berichtet, dass Frauen, welche mit kombinierten oralen Kontrazeptiva bestehend aus Ethinylestradiol (meist in einer Dosis von 30 Mikrogramm) und einem Gestagen wie z. B. Desogestrel behandelt wurden, ein erhöhtes VTE-Risiko im Vergleich zu Frauen aufweisen, die kombinierte orale Kontrazeptiva mit weniger als 50 Mikrogramm Ethinylestradiol und dem Gestagen Levonorgestrel anwenden.
- Bei Handelspräparaten, welche 30 Mikrogramm Ethinylestradiol in Kombination mit Desogestrel oder Gestoden enthalten, wurde das relative VTE-Risiko im Vergleich zu Handelspräparaten, welche weniger als 50 Mikrogramm Ethinylestradiol in Kombination mit Levonorgestrel enthalten, auf 1,5–2,0 geschätzt. Die Inzidenz des Auftretens einer VTE für Levonorgestrel-haltige Kombinationen von oralen Kontrazeptiva mit weniger als 50 Mikrogramm Ethinylestradiol liegt bei ca. 20 pro 100.000 Frauen-Anwendungsjahre. Für Biviol beträgt die Inzidenz ca. 30–40 pro 100.000 Frauen-Anwendungsjahre, was 10–20 zusätzlichen Fällen pro 100.000 Frauen-Anwendungsjahre entspricht. Die Auswirkung des relativ erhöhten Risikos auf die Anzahl zusätzlicher Fälle ist im ersten Jahr einer erstmaligen KOK-Anwendung am größten – dann, wenn das VTE-Risiko bei allen diesen Arzneimitteln am höchsten ist.
- Folgende Faktoren erhöhen das Risiko für venöse Thromboembolien:
 - Zunehmendes Alter.
 - Familiäre Vorbelastung (d. h. eine venöse oder arterielle thromboembolische Erkrankung bei einem Geschwister- oder Elternteil in relativ jungen Jahren). Bei Verdacht auf eine erbliche Prädisposition muss vor einer eventuellen Verordnung eines oralen Kontrazeptivums der Ratschlag eines Spezialisten eingeholt werden.
 - Adipositas (Body Mass Index ≥ 30 kg/m²).
 - Längerfristige Immobilisierung, größere chirurgische Eingriffe, jeder chirurgische Eingriff an den Beinen sowie schwere Verletzungen. In diesen Fällen sollten kombinierte orale Kontrazeptiva abgesetzt (bei geplanten chirurgischen Eingriffen mindestens 4 Wochen vorher) und die Einnahme frühestens 2 Wochen nach vollständiger Remobilisierung wieder aufgenommen werden.
 - Sowie möglicherweise Varikose bzw. spontan auftretende oberflächliche Thrombophlebitis. Es herrscht kein Konsens über die mögliche Rolle dieser Krankheitsbilder in der Ätiologie der tiefen Venenthrombose.
- Die Anwendung von kombinierten oralen Kontrazeptiva im Allgemeinen ist mit einem erhöhten Risiko für den akuten Myokardinfarkt (AMI) bzw. Schlaganfall verbunden. Dieses Risiko wird stark durch andere Risikofaktoren mitbeeinflusst (z. B. Rauchen, erhöhter Blutdruck

und Alter; siehe unten). Diese Ereignisse treten selten auf. Es wurde nicht untersucht, wie Biviol das Risiko von Myokardinfarkten modifiziert.

- Folgende Faktoren erhöhen das Risiko für arterielle Thromboembolien:
 - Zunehmendes Alter.
 - Rauchen (mit steigendem Nikotinkonsum und zunehmendem Alter steigt das Risiko weiter an, insbesondere bei Frauen jenseits des 35. Lebensjahres).
 - Dyslipoproteinämie.
 - Adipositas (Body Mass Index ≥ 30 kg/m²).
 - Hypertonie.
 - Migräne.
 - Herzklappenerkrankung.
 - Vorhofflimmern.
 - Familiäre Vorbelastung (z. B. arterielle Thrombosen bei Geschwistern oder Eltern in verhältnismäßig jungen Jahren). Bei Verdacht auf eine erbliche Prädisposition muss vor einer eventuellen Verordnung eines hormonellen Kontrazeptivums der Ratschlag eines Spezialisten eingeholt werden.
- Äußerst selten wurde unter kombinierten oralen Kontrazeptiva auch über Thrombosen in anderen Blutgefäßen, z. B. in Leber-, Mesenterial-, Nieren- oder Netzhautvenen bzw. -arterien, berichtet. Ob deren Auftreten in einem Zusammenhang mit der Einnahme von kombinierten oralen Kontrazeptiva steht, konnte bislang nicht eindeutig geklärt werden.
- Zu den möglichen Symptomen einer venösen und/oder arteriellen Thrombose gehören u. a.: Unilaterale Beinschmerzen und/oder -schwellungen; plötzlich auftretende heftige Schmerzen im Brustkorb mit oder ohne Ausstrahlen in den linken Arm; unvermittelt auftretende Atemnot; plötzlich auftretender Husten; ungewöhnliche, starke und persistierende Kopfschmerzen; plötzlicher partieller oder vollständiger Verlust des Sehvermögens; Diplopie; undeutliche Sprache oder Aphasie; Vertigo; Kollaps mit oder ohne fokalem Anfall; plötzlich in einer Körperhälfte bzw. in einem Körperteil auftretendes Schwächegefühl oder starke Gefühlslosigkeit; motorische Störungen; akutes Abdomen. Das Auftreten eines oder mehrerer dieser Symptome kann ein Grund für das sofortige Absetzen von Biviol sein.
- Andere Erkrankungen, die mit kardiovaskulären Störungen assoziiert werden, sind u. a. Diabetes mellitus, systemischer Lupus erythematoses, hämolytisch-urämisches Syndrom, chronisch-entzündliche Darmerkrankungen (M. Crohn, Colitis ulcerosa) und Sichelzellenanämie.
- Das im Wochenbett erhöhte thromboembolische Risiko muss berücksichtigt werden (Informationen bezüglich Schwangerschaft und Stillzeit siehe bitte im Abschnitt 4.6).
- Eine zunehmende Häufigkeit bzw. Schwere von Migräne, was möglicherweise ein Prodrom zerebrovaskulärer Störungen sein könnte, kann Grund für das sofortige Absetzen eines kombinierten oralen Kontrazeptivums sein.

- Biochemische Faktoren, die eventuell auf eine angeborene oder erworbene Neigung zu venösen oder arteriellen Thrombosen hindeuten, sind u. a. Resistenz gegen Aktiviertes Protein C (APC), Hyperhomocysteinämie, Mangel an Antithrombin III, Protein-C- oder Protein-S-Mangel sowie positive Phospholipid-Antikörper (Anti-Cardiolipin-Antikörper, LE-Antikörper).

- Bei der Nutzen-Risiko-Bewertung muss berücksichtigt werden, dass die adäquate Behandlung einer Erkrankung das damit verbundene Thromboserisiko vermindert und dass eine Schwangerschaft ein höheres Thromboserisiko birgt als die Einnahme kombinierter oraler Kontrazeptiva.

2. Tumorerkrankungen

- Epidemiologische Studien deuten darauf hin, dass die Langzeiteinnahme oraler Kontrazeptiva für Frauen, die mit dem humanen Papillomavirus (HPV) infiziert sind, das Risiko in sich birgt, ein Zervixkarzinom zu entwickeln. Es ist allerdings noch ungewiss, inwieweit dieser Befund durch andere Faktoren (wie z. B. Anzahl der Sexualpartner oder Verwendung von mechanischen Verhütungsmitteln) beeinflusst wird.
- Eine Metaanalyse von 54 epidemiologischen Studien hat ergeben, dass das relative Risiko der Diagnosestellung eines Mammakarzinoms bei Frauen, die kombinierte orale Kontrazeptiva einnehmen, geringfügig erhöht (RR = 1,24) ist. Nach Absetzen kombinierter oraler Kontrazeptiva sinkt das erhöhte Risiko kontinuierlich und verschwindet innerhalb von 10 Jahren. Da Mammakarzinome bei Frauen vor dem 40. Lebensjahr selten sind, ist bei Frauen, die ein kombiniertes orales Kontrazeptivum einnehmen oder bis vor kurzem eingenommen haben, die zusätzlich diagnostizierte Anzahl an Mammakarzinomen im Verhältnis zum Mammakarzinom-Gesamtrisiko gering. Diese Studien liefern keine Hinweise auf eine Kausalität. Die beobachtete Risikoerhöhung kann sowohl auf eine bei Anwenderinnen von kombinierten oralen Kontrazeptiva frühzeitigere Erkennung als auch auf biologische Wirkungen von kombinierten oralen Kontrazeptiva oder auf beide Faktoren gemeinsam zurückzuführen sein. Mammakarzinome bei Frauen, die ein kombiniertes orales Kontrazeptivum eingenommen haben, waren zum Zeitpunkt der Diagnosestellung tendenziell weniger weit fortgeschritten als bei Frauen, die nie ein kombiniertes orales Kontrazeptivum eingenommen haben.
- In seltenen Fällen wurde unter Anwendung von kombinierten oralen Kontrazeptiva über das Auftreten von gutartigen und noch seltener bösartigen Lebertumoren berichtet. In Einzelfällen haben diese Tumoren zu lebensbedrohlichen intraabdominalen Blutungen geführt. Kommt es unter der Einnahme kombinierter oraler Kontrazeptiva zu starken Schmerzen im Oberbauch, zu einer Lebervergrößerung oder zu Hinweisen auf intraabdominale Blutungen, muss diffe-

rentialdiagnostisch ein Lebertumor in Erwägung gezogen werden.

3. Sonstige Erkrankungen

- Bei Frauen mit bestehender oder familiärer Hypertriglyzeridämie ist unter der Einnahme von kombinierten oralen Kontrazeptiva möglicherweise mit einem erhöhten Pankreatitis-Risiko zu rechnen.
- Obwohl unter der Anwendung von kombinierten oralen Kontrazeptiva relativ häufig über geringfügigen Blutdruckanstieg berichtet wird, sind klinisch relevant erhöhte Blutdruckwerte selten. Es gibt keinen gesicherten Zusammenhang zwischen der Einnahme von kombinierten oralen Kontrazeptiva und Hypertonie. Kommt es jedoch unter Einnahme von kombinierten oralen Kontrazeptiva zu einer deutlichen Blutdruckerhöhung, sollten diese abgesetzt und eine antihypertensive Behandlung eingeleitet werden. Die neuerliche Einnahme von kombinierten oralen Kontrazeptiva kann erwogen werden, sobald sich die Blutdruckwerte unter antihypertensiver Behandlung normalisiert haben.
- Über Auftreten oder Verschlechterung folgender Erkrankungen wurde sowohl bei Schwangeren als auch unter Anwendung von kombinierten oralen Kontrazeptiva berichtet, doch lassen die verfügbaren Daten keine klaren kausalen Schlüsse zu: Cholestatischer Ikterus und/oder Pruritus; Cholelithiasis; Porphyrie; systemischer Lupus erythematoses; hämolytisch-urämisches Syndrom; Chorea minor; Herpes gestationis; Otoklrose-bedingter Hörverlust; (hereditäres) Angioödem.
- Akute und chronische Leberfunktionsstörungen können ein Absetzen von kombinierten oralen Kontrazeptiva erforderlich machen, bis sich die Leberfunktionsparameter wieder normalisiert haben. Beim Wiederauftreten eines cholestatischen Ikterus, der erstmalig während einer Schwangerschaft oder während einer früheren Einnahme von Sexualsteroidhormonen aufgetreten ist, müssen kombinierte orale Kontrazeptiva abgesetzt werden.
- Obwohl es unter der Einnahme von kombinierten oralen Kontrazeptiva zu einer Beeinflussung der peripheren Insulinresistenz und der Glukosetoleranz kommen kann, scheint eine Änderung des Therapieschemas bei Diabetikerinnen nicht erforderlich. Dennoch sollten Frauen mit Diabetes, die kombinierte orale Kontrazeptiva einnehmen, sorgfältig überwacht werden.
- M. Crohn und Colitis ulcerosa sind in Zusammenhang mit der Einnahme von kombinierten oralen Kontrazeptiva gebracht worden.
- Insbesondere bei Frauen mit anamnestisch bekanntem Chloasma gravidarum kann es gelegentlich zu einem Chloasma kommen. Bei Chloasma-Neigung sind daher unter der Anwendung von kombinierten oralen Kontrazeptiva Sonnenlicht und UV-Strahlung zu meiden.
- Biviol enthält weniger als 100 mg Lactose pro Tablette. Diese Menge sollte bei

Anwenderinnen mit der selten auftretenden, angeborenen Galactose-Intoleranz, mit Lactase-Mangel oder mit Glucose-Galactose-Malabsorption, die eine Lactose-freie Diät einhalten müssen, berücksichtigt werden.

Alle oben aufgeführten Informationen müssen bei der Abwägung und Auswahl einer geeigneten kontrazeptiven Methode Berücksichtigung finden.

4.4.2 Ärztliche Untersuchung/Beratung

Vor der ersten bzw. neuerlichen Einnahme von Biviol muss unter besonderer Berücksichtigung der Gegenanzeigen (Abschnitt 4.3) und Warnhinweise (Abschnitt 4.4) eine ausführliche Anamnese (einschließlich familiärer Anamnese), Blutdruckmessung sowie, falls klinisch angezeigt, eine gründliche somatische Untersuchung erfolgen. Eine Schwangerschaft muss ausgeschlossen sein. Die Anwenderin sollte darauf hingewiesen werden, die Packungsbeilage sorgfältig zu lesen und den Hinweisen zu folgen. Der Umfang und die Häufigkeit weiterer, regelmäßiger Kontrollen müssen sich an den jeweilig gültigen Standard der medizinischen Praxis orientieren und für jede Anwenderin individuell angepasst werden.

Es muss darüber aufgeklärt werden, dass orale Kontrazeptiva keinen Schutz vor HIV-Infektionen (AIDS) und anderen sexuell übertragbaren Krankheiten bieten.

4.4.3 Verminderte Wirksamkeit

Die Wirksamkeit von kombinierten oralen Kontrazeptiva kann beeinträchtigt sein z. B. bei vergessener Tabletteneinnahme (Abschnitt 4.2.3), gastrointestinalen Beschwerden (Abschnitt 4.2.4) oder gleichzeitiger Anwendung weiterer Arzneimittel (Abschnitt 4.5.1).

Pflanzliche Arzneimittel, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten, sollten nicht gleichzeitig mit Biviol angewendet werden, da das Risiko besteht, dass die Plasmakonzentrationen erniedrigt werden und die Wirksamkeit von Biviol eingeschränkt wird (siehe Abschnitt 4.5 Wechselwirkungen).

4.4.4 Beeinträchtigung der Zykluskontrolle

Bei allen kombinierten oralen Kontrazeptiva kann es, insbesondere in den ersten Monaten der Einnahme, zu unregelmäßigen Blutungen (Schmier- bzw. Durchbruchblutungen) kommen. Daher ist eine diagnostische Abklärung unregelmäßiger Blutungen erst nach einer Anpassungsphase von ca. 3 Zyklen sinnvoll.

Persistieren die Blutungsunregelmäßigkeiten oder treten sie nach zuvor regelmäßigen Zyklen auf, müssen auch nicht hormonell bedingte Ursachen in Betracht gezogen werden. Demnach sind entsprechende diagnostische Maßnahmen zum Ausschluss einer Schwangerschaft oder einer malignen Erkrankung, ggf. auch eine Kürettage, angezeigt.

Die Entzugsblutung kann während des einnahmefreien Intervalls ausbleiben. Falls das kombinierte orale Kontrazeptivum entsprechend den unter 4.2 gegebenen Anweisungen

ingen eingenommen wurde, ist eine Schwangerschaft unwahrscheinlich. Wurden kombinierte orale Kontrazeptiva allerdings vor der ersten ausgebliebenen Entzugsblutung nicht vorschriftsmäßig eingenommen oder sind zwei Entzugsblutungen ausgeblieben, muss vor der weiteren Einnahme von kombinierten oralen Kontrazeptiva eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

4.5.1 Wechselwirkungen

Wechselwirkungen zwischen oralen Kontrazeptiva und anderen Arzneimitteln können zu Durchbruchblutungen und/oder zu kontrazeptivem Versagen führen. Über folgende Wechselwirkungen wird in der Literatur berichtet:

Leberstoffwechsel: Wechselwirkungen können mit Arzneimitteln auftreten, die mikrosomale Enzyme induzieren und dadurch die Clearance von Sexualhormonen beschleunigen können, z. B. Hydantoine, Barbiturate, Primidon, Bosentan, Carbamazepin, Rifampicin, Rifabutin und möglicherweise auch Oxcarbazepin, Modafinil, Topiramamat, Felbammat, Ritonavir, Griseofulvin sowie Produkte, die Johanniskraut enthalten. Zudem können HIV-Proteaseinhibitoren mit induzierendem Potenzial (z. B. Ritonavir und Nelfinavir) sowie nichtnukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (z. B. Nevirapin und Efavirenz) den Leberstoffwechsel beeinflussen. Die Enzyminduktion erreicht zwar im Allgemeinen erst nach 2 bis 3 Wochen ihr Maximum, hält aber mindestens 4 Wochen über das Absetzen der medikamentösen Behandlung hinaus an.

Über ein Versagen von oralen Kontrazeptiva wurde auch unter verschiedenen Antibiotika, wie z. B. unter Aminopenicillinen und Tetracyclinen, berichtet. Der Mechanismus dieser Wechselwirkung ist noch nicht geklärt.

Frauen, die mit einem dieser Arzneimittel behandelt werden, sollten vorübergehend zusätzlich zum kombinierten oralen Kontrazeptivum ein mechanisches Verhütungsmittel anwenden oder eine andere Verhütungsmethode wählen. Während und bis 28 Tage nach einer Begleitbehandlung mit Induktoren mikrosomaler Enzyme sollte zusätzlich ein mechanisches Verhütungsmittel angewendet werden. Bei Langzeitbehandlung mit Induktoren mikrosomaler Enzyme sollte eine andere Verhütungsmethode in Betracht gezogen werden. Frauen unter Antibiotikatherapie (außer Rifampicin und Griseofulvin – ebenfalls Induktoren mikrosomaler Enzyme) sollten bis 7 Tage nach Absetzen des Antibiotikums mechanische Verhütungsmittel anwenden. Muss die gleichzeitige Anwendung eines mechanischen Verhütungsmittels über das Ende der aktuellen Blisterpackung des kombinierten oralen Kontrazeptivums fortgesetzt werden, dann ist mit der nächsten Blisterpackung des kombinierten oralen Kontrazeptivums ohne Unterbrechung, also ohne Einhalten des üblichen einnahmefreien Intervalls, zu beginnen.

Orale Kontrazeptiva können den Metabolismus anderer Arzneimittel beeinflussen. Plasma- und Gewebekonzentrationen können

folglich ansteigen (z. B. Cyclosporin) oder abnehmen (z. B. Lamotrigin).

Anmerkung: Die Produktinformationen der Begleitmedikationen sollten zu Rate gezogen werden, um mögliche Wechselwirkungen zu ermitteln.

4.5.2 Labortests

Unter Anwendung kombinierter oraler Kontrazeptiva können die Ergebnisse bestimmter Labortests beeinflusst werden, u. a. biochemische Parameter der Leber-, Schilddrüsen-, Nebennieren- und Nierenfunktion, ferner Plasmaspiegel von (Carrier-)Proteinen, wie Transcortin (CBG) und Lipid- bzw. Lipoproteinfraktionen, Parameter des Kohlenhydratstoffwechsels sowie der Blutgerinnung und Fibrinolyse. Diese Änderungen bewegen sich im Allgemeinen innerhalb des entsprechenden Normalbereichs.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Biviol ist während der Schwangerschaft nicht angezeigt. Tritt während der Anwendung von Biviol eine Schwangerschaft ein, ist das Präparat abzusetzen. In den meisten epidemiologischen Untersuchungen fand sich jedoch weder ein erhöhtes Risiko für Missbildungen bei Kindern, deren Mütter vor der Schwangerschaft kombinierte orale Kontrazeptiva eingenommen hatten, noch eine teratogene Wirkung bei versehentlicher Einnahme von kombinierten oralen Kontrazeptiva in der Frühschwangerschaft.

Die Laktation kann durch kombinierte orale Kontrazeptiva beeinflusst werden, da sie die Menge der Muttermilch reduzieren und deren Zusammensetzung verändern können. Bis die stillende Mutter ihr Kind vollkommen abgestillt hat, sollte eine Einnahme kombinierter oraler Kontrazeptiva daher generell nicht empfohlen werden. Zwar können geringe Mengen der kontrazeptiv wirksamen Steroide und/oder deren Metaboliten in die Milch gelangen, Hinweise auf nachteilige Auswirkungen auf die Gesundheit des Kindes liegen jedoch nicht vor.

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

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen wurden nicht beobachtet.

4.8 Nebenwirkungen

Wie bei allen KOK können Veränderungen des vaginalen Blutungsmusters auftreten, insbesondere während der ersten Monate der Anwendung. Dies kann Änderungen der Häufigkeit (ausbleibend, seltener, häufiger oder kontinuierlich), Intensität (erhöht oder vermindert) oder Dauer der Blutung beinhalten.

Nebenwirkungen, die möglicherweise mit der Anwendung von Biviol oder anderen KOK in Zusammenhang stehen, sind in der nachfolgenden Tabelle auf Seite 5 aufgelistet¹. Alle Nebenwirkungen sind nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgeführt: häufig ($\geq 1/100$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$) und selten ($< 1/1.000$).

Bei Anwenderinnen von kombinierten oralen Kontrazeptiva wird über eine Reihe von Nebenwirkungen berichtet, die detaillierter im

Organsystemklasse	Häufig (≥ 1/100)	Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)	Selten (< 1/1.000)
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeit
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Flüssigkeitsretention	
Psychiatrische Erkrankungen	depressive Verstimmung, Stimmungsschwankungen	verminderte Libido	vermehrte Libido
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Migräne	
Augenerkrankungen			Beschwerden beim Tragen von Kontaktlinsen
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	Übelkeit, abdominale Schmerzen	Erbrechen, Diarrhö	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Hautausschlag, Urtikaria	Erythema nodosum, Erythema multiforme
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Brustschmerzen, Spannungsfühl in den Brüsten	Brustvergrößerung	Fluor vaginalis, Brustdrüsensekretion
Untersuchungen	Gewichtszunahme		Gewichtsabnahme

¹ In der Tabelle ist der passendste MedDRA Terminus (Version 11.0) zur Beschreibung einer bestimmten unerwünschten Arzneimittelwirkung aufgeführt. Synonyme oder ähnliche Erkrankungsbilder sind nicht aufgeführt, sollten jedoch ebenfalls in Betracht gezogen werden.

Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ erläutert werden. Darunter sind venöse thromboembolische Erkrankungen, arterielle thromboembolische Erkrankungen, Hypertonie, hormonabhängige Tumoren (z. B. Lebertumoren, Brustkrebs), Chloasma.

4.9 Überdosierung

Es liegen keine Meldungen über schwerwiegende Folgen bei Überdosierung vor. Symptome einer Überdosierung sind: Übelkeit, Erbrechen sowie geringfügige vaginale Blutungen bei jungen Mädchen. Ein Antidot ist nicht bekannt, die Behandlung hat symptomatisch zu erfolgen.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

ATC-Klassifizierung G03A B05

Biviol stellt ein kombiphasisches orales Kontrazeptivum dar, das Desogestrel als Gestagen-Komponente enthält. Das kombiphatische Konzept steht für eine niedrige und schrittweise erhöhte Gestagen-Dosis währenddessen die Estrogen-Dosis reduziert wird. Mit diesem Konzept kann die Zykluskontrolle im Vergleich zu monophasischen oralen Kontrazeptiva verbessert werden, wobei der hohe kontrazeptive Schutz beibehalten wird. Die empfängnisverhütende Wirkung von kombinierten oralen Kontrazeptiva beruht auf verschiedenen Faktoren, als deren wichtigste die Ovulationshemmung und die Veränderung des Zervikalsekrets anzusehen sind. Neben der kontrazeptiven Wirkung haben kombinierte orale Kontrazeptiva verschiedene günstige Eigenschaften, die unter Berücksichtigung der negativen Wirkungen (siehe Warnhinweise, Nebenwirkungen) die Wahl der Verhütungsmethode beeinflussen können. Die Zyklen werden regelmäßiger, die Menstruation oft weniger schmerzvoll und die Blutungen sind schwächer. Letzteres verringert die Häufigkeit von Eisenmangel. Zusätzlich zeigte sich, zumindest unter höher dosierten kombinierten oralen Kontrazeptiva (50 Mikrogramm Ethinylestradiol), ein verringertes Risiko von fibrozystischen Mastopathien, Ovarialzysten, Infektionen innerer Genitalorgane (Pelvic inflammatory disease), ektopischen

Schwangerschaften und Endometrium- bzw. Ovarialkarzinomen. Inwieweit dies auch für niedriger dosierte kombinierte orale Kontrazeptiva zutrifft, bleibt nachzuweisen.

Kinder und Jugendliche

Es liegen keine Studien zur Wirksamkeit und Unbedenklichkeit bei Jugendlichen unter 18 Jahren vor.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Desogestrel

Resorption

Desogestrel wird nach oraler Verabreichung rasch und vollständig resorbiert und in Etonogestrel umgewandelt. Maximale Blutspiegel werden ca. 1,5 Stunden nach Verabreichung erreicht. Die Bioverfügbarkeit beträgt 62 bis 81 %.

Verteilung

Etonogestrel wird sowohl an Albumin als auch an sexualhormonbindendes Globulin (SHBG) gebunden. Nur 2 bis 4 % der Gesamtkonzentration im Serum sind freies Steroid, 40 bis 70 % sind spezifisch an SHBG gebunden. Die Ethinylestradiol-bedingte Zunahme der SHBG-Konzentration beeinflusst die relative Bindung an Serumproteine, was zu einem Anstieg der SHBG-Bindung und zu einer Abnahme der Albumin-Bindung führt. Das (scheinbare) Verteilungsvolumen von Desogestrel beträgt 1,5 l/kg.

Metabolismus

Etonogestrel wird komplett über die bekannten Wege des Steroidabbaus metabolisiert. Die metabolische Clearance aus dem Serum beträgt 2 ml/min/kg. Es gibt keine metabolischen Interaktionen auf Grund der gleichzeitigen Verabreichung von Ethinylestradiol.

Elimination

Die Etonogestrel-Serumspiegel nehmen zweiphasig mit einer Halbwertszeit von 30 Stunden in der terminalen Dispositionsphase ab. Desogestrel und seine Metaboliten werden mit dem Harn und der Galle in einem Verhältnis von ca. 6 : 4 ausgeschieden.

Steady-State-Bedingungen

Die Pharmakokinetik von Etonogestrel wird durch die SHBG-Spiegel beeinflusst, die

durch Ethinylestradiol um das Dreifache erhöht werden. Bei täglicher Einnahme nehmen die Serumspiegel um etwa das Zweifache bis Dreifache zu, wobei der Steady-State in der zweiten Hälfte des Verabreichungszyklus erreicht wird.

Ethinylestradiol

Resorption

Ethinylestradiol wird nach oraler Verabreichung rasch und vollständig resorbiert. Maximale Blutspiegel werden nach 1 bis 2 Stunden erreicht. Die absolute Bioverfügbarkeit beträgt infolge präsystemischer Konjugatbildung und des First-Pass-Effekts ca. 60 %.

Verteilung

Ethinylestradiol ist zu einem Großteil, aber unspezifisch an Serumalbumin gebunden (ca. 98,5 %) und verursacht eine Zunahme der Serumkonzentration von SHBG. Das (scheinbare) Verteilungsvolumen beträgt ca. 5 l/kg.

Metabolismus

Ethinylestradiol wird präsystemisch sowohl in der Schleimhaut des Dünndarms als auch in der Leber konjugiert. Es wird primär durch aromatische Hydroxylierung verstoffwechselt und in eine Vielzahl von hydroxylierten und methylierten Metaboliten umgewandelt, die sowohl in freier Form als auch als Glucuronide und Sulfate vorliegen. Die metabolische Clearance beträgt ca. 5 ml/min/kg.

Elimination

Der Ethinylestradiol-Serumspiegel nimmt in zwei Dispositionsphasen mit einer Halbwertszeit von ca. 24 Stunden in der terminalen Dispositionsphase ab. Ethinylestradiol wird nicht in unveränderter Form ausgeschieden. Die Metaboliten werden mit dem Harn und der Galle im Verhältnis von 4 : 6 mit einer Halbwertszeit von ca. 1 Tag eliminiert.

Steady-State-Bedingungen

Der Steady-State wird nach 3 bis 4 Tagen erreicht, wobei die Serumkonzentration um 30 bis 40 % höher als nach Verabreichung einer Einzeldosis ist.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Daten zeigen kein spezielles Risiko für den Menschen, wenn kombinierte orale Kontrazeptiva wie empfohlen angewendet werden. Diese Aussage stützt sich auf konventionelle Studien zur chronischen Toxizität, zur Genotoxizität, zum kanzerogenen Potenzial und zur Reproduktionstoxizität. Jedoch muss berücksichtigt werden, dass Sexualsteroiden das Wachstum gewisser hormonabhängiger Gewebe und Tumoren fördern können.

6. Pharmazeutische Angaben**6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Blaue Tabletten:

Kartoffelstärke, Povidon (K 27,0–32,4), Stearinsäure (Ph.Eur.), Hochdisperses Siliciumdioxid, α -Tocopherol (Ph.Eur.), Indigocarmin [E 132], Lactose-Monohydrat.

Weißer Tabletten:

Kartoffelstärke, Povidon (K 27,0–32,4), Stearinsäure (Ph.Eur.), Hochdisperses Siliciumdioxid, α -Tocopherol (Ph.Eur.), Lactose-Monohydrat.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern. Nicht einfrieren. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht und Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/Aluminium-Bliesterpackung, verpackt in einem Aluminium-beschichteten Beutel.

Packungsgrößen:

22, 3 x 22 und 6 x 22 Tabletten.

Jede Bliesterpackung enthält 22 Tabletten (7 blaue und 15 weiße Tabletten).

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine speziellen Hinweise.

7. Inhaber der Zulassung

MSD SHARP & DOHME GMBH
Lindenplatz 1
85540 Haar
Postanschrift:
Postfach 1202
85530 Haar
Tel.: 0800/673 673 673
Fax: 0800/673 673 329
E-Mail: e-mail@msd.de

Mitvertrieb:
ORGANON GMBH
85530 Haar

8. Zulassungsnummer

9010.00.00

9. Datum der Verlängerung der Zulassung

7. Januar 2009

10. Stand der Information

Dezember 2011

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

12-13-GRC-2011-D-15368-O

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin