

---

## FACHINFORMATION

### 1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

#### **Juliane 20**

150 Mikrogramm/20 Mikrogramm Tabletten

#### **Juliane 30**

150 Mikrogramm/30 Mikrogramm Tabletten

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

#### Juliane 20

Jede Tablette enthält 150 Mikrogramm Desogestrel und 20 Mikrogramm Ethinylestradiol.

#### Juliane 30

Jede Tablette enthält 150 Mikrogramm Desogestrel und 30 Mikrogramm Ethinylestradiol.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede unbeschichtete Tablette enthält 58 mg Lactose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Tablette.

#### Juliane 20

Jede Tablette ist rund, weiß bis gebrochen weiß, mit einem Durchmesser von 5,00 mm, unbeschichtet, bikonvex, auf der einen Seite mit der Prägung „141“ und auf der anderen Seite glatt.

#### Juliane 30

Jede Tablette ist rund, weiß bis gebrochen weiß, mit einem Durchmesser von 5,00 mm, unbeschichtet, bikonvex, auf der einen Seite mit der Prägung „142“ und auf der anderen Seite glatt.

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

Orale Kontrazeption.

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

## 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

### Dosierung

#### **Anwendung von Juliane**

Die Tabletten sind in der auf der Blisterpackung angegebenen Reihenfolge jeden Tag ungefähr zur gleichen Zeit, wenn nötig mit etwas Flüssigkeit, einzunehmen. Hierbei wird an 21 aufeinanderfolgenden Tagen täglich eine Tablette eingenommen. Jede weitere Blisterpackung wird nach einem 7-tägigen tablettenfreien Intervall begonnen, in dem es gewöhnlich zu einer Entzugsblutung kommt. Diese beginnt normalerweise am 2. oder 3. Tag nach der letzten Tabletteneinnahme und ist möglicherweise nicht beendet, bevor mit der nächsten Blisterpackung begonnen wird.

#### **Beginn der Einnahme von Juliane**

- *Keine vorhergehende Anwendung hormoneller Kontrazeptiva (im letzten Monat)*

Mit der Tabletteneinnahme ist am 1. Tag des normalen Menstruationszyklus der Frau (also am 1. Tag der Regelblutung) zu beginnen. Ein Beginn ist auch vom 2. bis 5. Tag an möglich, aber dann ist während der ersten 7 Tage der Tabletteneinnahme im 1. Zyklus die zusätzliche Anwendung einer Barrieremethode zur Empfängnisverhütung ratsam.

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

Frauen sollten mit der Einnahme von Juliane vorzugsweise am Tag nach der letzten Einnahme der letzten wirkstoffhaltigen Tablette des bisher eingenommenen KOK, spätestens jedoch am Tag nach dem üblichen tablettenfreien Intervall bzw. der Placebophase des vorhergehenden KOK beginnen. Wurde bisher ein Vaginalring oder ein transdermales Pflaster verwendet, so sollten Frauen mit der Einnahme von Juliane vorzugsweise am Tag der Entfernung beginnen, jedoch spätestens dann, wenn die nächste Applikation fällig wäre.

Wenn die Anwenderin ihre bisherige Methode ohne Unterbrechung und korrekt angewendet hat und wenn sie absolut sicher ist, dass sie nicht schwanger ist, kann sie an jedem beliebigen Zyklustag von ihrem bisher angewandten kombinierten hormonalen 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 Gestagenmonopräparat (Minipille, Injektion, Implantat) oder einem intrauterinen Gestagen-Freisetzungssystem (IUS)*

Frauen können an jedem beliebigen Tag von der Minipille zu Juliane wechseln, von einem Implantat oder einem IUS am Tag der Entfernung und von einem Injektionspräparat zum Zeitpunkt, an dem die nächste Injektion fällig wäre. Sie müssen jedoch in all diesen Fällen darauf hingewiesen werden, während der ersten 7 Tage der Tabletteneinnahme zusätzlich eine Barrieremethode anzuwenden.

- *Nach einem Abort im 1. Trimenon*

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

- *Nach einer Geburt oder einem Abort im 2. Trimenon*

Mit der Einnahme von Juliane 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 eine Barrieremethode anzuwenden. Hat jedoch in der Zwischenzeit bereits Geschlechtsverkehr stattgefunden, ist vor dem Beginn der Einnahme eines kombinierten oralen Kontrazeptivums eine Schwangerschaft auszuschließen oder die erste Monatsblutung abzuwarten.

- *Hinweise für stillende Frauen*  
Siehe Abschnitt 4.6.

### Vorgehen bei vergessener Tabletteneinnahme

Wenn die Anwenderin den üblichen Einnahmezeitpunkt einer Tablette um **weniger als 12 Stunden** überschritten hat, ist der kontrazeptive Schutz nicht eingeschränkt. Sie sollte die Tablette einnehmen, sobald sie sich daran erinnert, und sollte die nächsten Tabletten wieder zur gewohnten Zeit einnehmen.

Wenn sie **länger als 12 Stunden** versäumt hat, eine Tablette einzunehmen, kann der Konzeptionsschutz eingeschränkt sein.

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

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

In der täglichen Praxis kann daher folgende Vorgehensweise empfohlen werden:

- *1. Woche*

Die Anwenderin sollte die letzte vergessene Tablette einnehmen, sobald sie sich daran erinnert, auch wenn dies bedeutet, dass gleichzeitig zwei Tabletten einzunehmen sind. Anschließend setzt sie die Tabletteneinnahme zur gewohnten Zeit fort. Während der nächsten 7 Tage ist zusätzlich eine Barrieremethode, wie z. B. ein Kondom, anzuwenden. Hat in den vorausgegangenen 7 Tagen Geschlechtsverkehr stattgefunden, muss die Möglichkeit einer Schwangerschaft berücksichtigt werden. Je mehr Tabletten vergessen werden und je näher dies am regelmäßigen tablettenfreien Intervall liegt, desto größer ist das Risiko einer Schwangerschaft.

- *2. Woche*

Die Anwenderin sollte die letzte vergessene Tablette einnehmen, sobald sie sich daran erinnert, auch wenn dies bedeutet, dass gleichzeitig zwei Tabletten einzunehmen sind. Anschließend setzt sie die Tabletteneinnahme zur gewohnten Zeit fort. Vorausgesetzt, dass sie an den 7 vorangegangenen Tagen die Tabletten korrekt eingenommen hat, ist keine zusätzliche Anwendung eines anderen Verhütungsmittels erforderlich. Hat sie jedoch mehr als 1 Tablette vergessen, sollte sie darauf hingewiesen werden, während der nächsten 7 Tage zusätzliche kontrazeptive Maßnahmen anzuwenden.

- *3. Woche*

Es besteht in Anbetracht des bevorstehenden tablettenfreien Intervalls ein erhöhtes Schwangerschaftsrisiko. Jedoch kann bei entsprechender Anpassung des Einnahmemodus ein verminderter kontrazeptiver Schutz vermieden werden. Wird eine der beiden folgenden Alternativen angewendet, sind keine zusätzlichen kontrazeptiven Maßnahmen erforderlich, sofern an den 7 vorangegangenen Tagen alle Tabletten korrekt eingenommen wurden. Andernfalls muss die Anwenderin die erste der beiden folgenden Einnahmemöglichkeiten befolgen und während der nächsten 7 Tage zusätzliche Schutzmaßnahmen ergreifen.

1. Die Anwenderin soll die letzte vergessene Tablette einnehmen, sobald sie sich daran erinnert, auch wenn dies bedeutet, dass gleichzeitig zwei Tabletten einzunehmen sind. Anschließend setzt sie die Tabletteneinnahme zur gewohnten Zeit fort. Mit der nächsten Blisterpackung ist unmittelbar nach Beendigung der aktuellen Blisterpackung zu beginnen, d. h. ohne Einnahmepause zwischen den beiden Packungen. Die Anwenderin wird dabei wahrscheinlich keine Entzugsblutung bis zum Aufbrauchen dieser zweiten Blisterpackung haben. Es können aber Schmierblutungen oder Durchbruchblutungen während der Tabletteneinnahme auftreten.
2. Alternativ kann der Anwenderin auch geraten werden, die weitere Einnahme von Tabletten aus der aktuellen Blisterpackung abubrechen. Sie sollte dann ein tablettenfreies Intervall von bis zu 7 Tagen einlegen, einschließlich jener Tage, an denen sie Tabletten vergessen hatte, und anschließend die Einnahme mit der nächsten Blisterpackung fortsetzen.

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

### **Verhalten bei gastrointestinalen Beschwerden**

Bei starken gastrointestinalen Beschwerden (z. B. Erbrechen oder Diarrhö) kann die Resorption möglicherweise unvollständig sein und es sollten deshalb zusätzliche kontrazeptive Schutzmaßnahmen getroffen werden. Bei Erbrechen innerhalb von 3 bis 4 Stunden nach der Tabletteneinnahme oder bei schweren oder anhaltenden Diarrhöen ist gemäß den Anleitungen in Abschnitt 4.2 „Vorgehen bei vergessener Tabletteneinnahme“ zu verfahren. Wenn das gewohnte Einnahmeschema beibehalten werden soll, muss die zusätzlich einzunehmende Tablette aus einer anderen Blisterpackung eingenommen werden.

### **Verschiebung der Menstruation**

Die Verschiebung der Menstruation ist keine Indikation für dieses Präparat. Wenn es jedoch in Ausnahmefällen notwendig ist, die Menstruation zu verschieben, sollte die Anwenderin direkt ohne tablettenfreies Intervall mit der nächsten Blisterpackung Juliane fortfahren. Die Entzugsblutung kann so lange hinausgezögert werden wie gewünscht, maximal bis die zweite Blisterpackung aufgebraucht ist. Während dieser Zeit kann es zu Durchbruchblutungen oder Schmierblutungen kommen. Nach dem regulären 7-tägigen tablettenfreien Intervall wird die regelmäßige Einnahme von Juliane dann fortgesetzt.

Um die Menstruation auf einen anderen Wochentag, als die Anwenderin es mit ihrem derzeitigen Einnahmeschema gewohnt ist, vorzuziehen, kann ihr geraten werden, das tablettenfreie Intervall um so viele Tage zu verkürzen, wie sie möchte. Je kürzer das Intervall ist, desto größer ist das Risiko, dass sie keine Entzugsblutung bekommt und während der nächsten Blisterpackung Durchbruchblutungen oder Schmierblutungen auftreten (ähnlich wie beim Hinausschieben der Menstruation).

### **Kinder und Jugendliche**

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Desogestrel wurde bei Jugendlichen unter 18 Jahren noch nicht nachgewiesen. Es liegen keine Daten vor.

### Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

## **4.3 Gegenanzeigen**

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

Sollte eine der folgenden Erkrankungen während der Einnahme von KOK erstmals auftreten, muss das Arzneimittel sofort abgesetzt werden:

- Vorliegen einer oder Risiko für eine venöse Thromboembolie (VTE)
  - Venöse Thromboembolie – bestehende VTE (auch unter Therapie mit Antikoagulanzen) oder VTE in der Vorgeschichte (z. B. tiefe Venenthrombose [TVT] oder Lungenembolie [LE])
  - Bekannte erbliche oder erworbene Prädisposition für eine venöse Thromboembolie, wie z. B. APC-Resistenz (einschließlich Faktor-V-Leiden), Antithrombin-III-Mangel, Protein-C-Mangel oder Protein-S-Mangel
  - Größere Operationen mit längerer Immobilisierung (siehe Abschnitt 4.4)
  - Hohes Risiko für eine venöse Thromboembolie aufgrund mehrerer Risikofaktoren (siehe Abschnitt 4.4)
- Vorliegen einer oder Risiko für eine arterielle Thromboembolie (ATE)
  - Arterielle Thromboembolie – bestehende ATE, ATE in der Vorgeschichte (z. B. Myokardinfarkt) oder Erkrankung im Prodromalstadium (z. B. Angina pectoris)
  - Zerebrovaskuläre Erkrankung – bestehender Schlaganfall, Schlaganfall oder prodromale Erkrankung (z. B. transitorische ischämische Attacke [TIA]) in der Vorgeschichte

- Bekannte erbliche oder erworbene Prädisposition für eine arterielle Thromboembolie, wie z. B. Hyperhomocysteinämie und Antiphospholipid-Antikörper (Anticardiolipin-Antikörper, 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:
  - Diabetes mellitus mit Gefäßschädigung
  - Schwere Hypertonie
  - Schwere Dyslipoproteinämie
- Bestehende oder vorausgegangene Pankreatitis, falls verbunden mit schwerer Hypertriglyzeridämie.
- Bestehende oder vorausgegangene schwere Lebererkrankung, solange sich die Leberfunktionsparameter nicht wieder normalisiert haben.
- Bestehende oder vorausgegangene benigne oder maligne Lebertumoren.
- Bestehende oder vermutete sexualhormonabhängige maligne Erkrankungen (z. B. der Genitalorgane oder der Brüste).
- Endometriumhyperplasie.
- Nicht abgeklärte vaginale Blutungen.
- Schwangerschaft (bestehend oder vermutet).
- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Juliane ist kontraindiziert für die gleichzeitige Anwendung mit Arzneimitteln, die Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir enthalten (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

#### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

##### Warnhinweise

Die Eignung von Juliane 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 Juliane beendet werden sollte.

##### *Durchblutungsstörungen*

##### **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 Juliane, können ein bis zu doppelt so hohes Risiko aufweisen. Die Entscheidung, ein Arzneimittel anzuwenden, das nicht zu denen mit dem geringsten VTE-Risiko gehört, sollte nur nach einem Gespräch mit der Frau getroffen werden, bei dem sicherzustellen ist, dass sie Folgendes versteht: das Risiko für eine VTE bei Anwendung von Juliane, wie ihre vorliegenden individuellen Risikofaktoren dieses Risiko beeinflussen, und dass ihr Risiko für VTE in ihrem allerersten Anwendungsjahr am höchsten ist. Es gibt zudem Hinweise, dass das Risiko erhöht ist, wenn die Anwendung eines KHK nach einer Unterbrechung von 4 oder mehr Wochen wieder aufgenommen wird.**

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

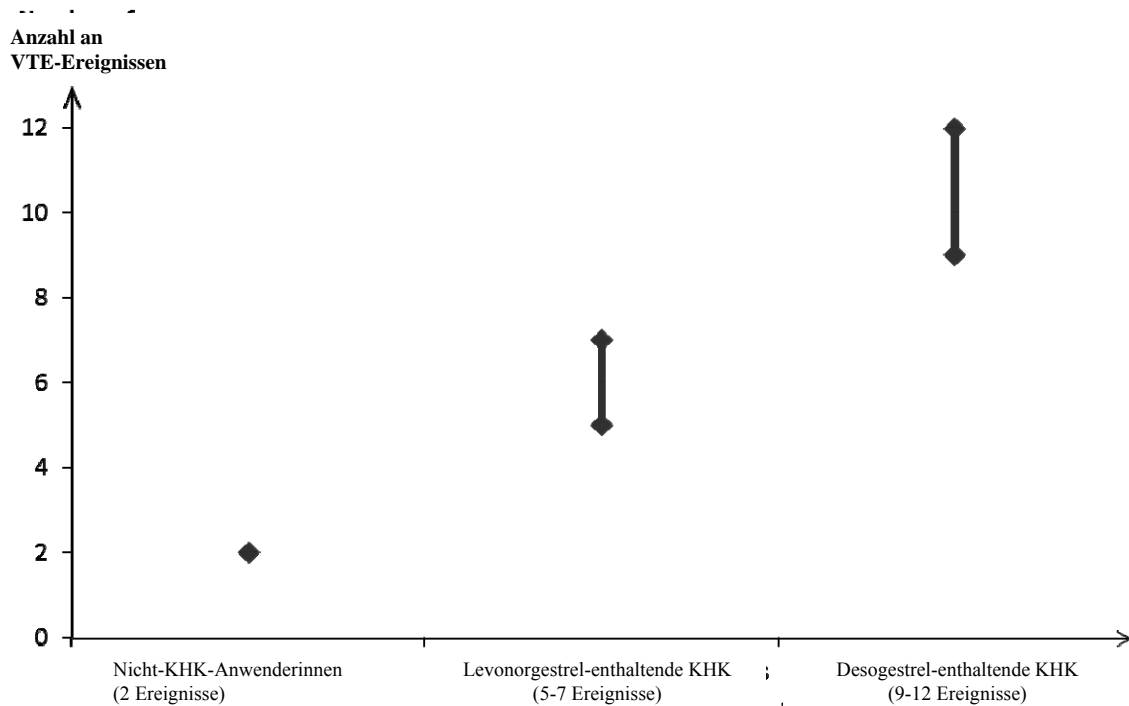
\* Diese Inzidenzen wurden aus der Gesamtheit der epidemiologischen Studiendaten abgeleitet, wobei relative Risiken der verschiedenen Arzneimittel im Vergleich zu Levonorgestrel-haltigen KHK verwendet wurden.

dass im Verlauf eines Jahres 9 bis 12 von 10.000 Frauen, die ein Desogestrel-haltiges KHK anwenden, eine VTE erleiden; im Vergleich hierzu kommt es pro Jahr bei ungefähr 6<sup>†</sup> von 10.000 Frauen, die ein Levonorgestrel-haltiges KHK anwenden, zu einer VTE.

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

VTE verlaufen in 1-2 % der Fälle tödlich.

### Jährliche Anzahl an VTE-Ereignissen pro 10.000 Frauen



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

### Risikofaktoren für VTE

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

Juliane ist kontraindiziert, wenn bei einer Frau mehrere Risikofaktoren gleichzeitig bestehen, die insgesamt zu einem hohen Risiko für eine Venenthrombose führen (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).

<sup>†</sup> Mittelwert der Spannweite 5-7 pro 10.000 Frauenjahre, auf der Grundlage eines relativen Risikos für Levonorgestrel-haltige KHK versus Nichtanwendung von ungefähr 2,3 bis 3,6

**Tabelle: Risikofaktoren für VTE**

<b>Risikofaktor</b>	<b>Anmerkung</b>
Adipositas (Body-Mass-Index über 30 kg/m <sup>2</sup> )	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  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.	In diesen Fällen ist es ratsam, die Anwendung des Pflasters/der Tablette/des Rings (bei einer geplanten Operation mindestens vier Wochen vorher) zu unterbrechen und erst zwei Wochen nach der kompletten Mobilisierung wieder aufzunehmen. Es ist eine andere Verhütungsmethode anzuwenden, um eine ungewollte Schwangerschaft zu verhindern.  Eine antithrombotische Therapie muss erwogen werden, wenn Juliane nicht vorab abgesetzt wurde.
Familiäre Vorbelastung (jede venöse Thromboembolie bei einem Geschwister oder Elternteil, insbesondere in relativ jungen Jahren, z. B. jünger als 50 Jahre).	Bei Verdacht auf eine genetische Prädisposition ist die Frau zur Beratung an einen Spezialisten zu überweisen, bevor eine Entscheidung über die Anwendung eines KHKs getroffen wird.
Andere Erkrankungen, die mit einer VTE verknüpft sind.	Krebs, systemischer Lupus erythematodes, hämolytisches urämisches Syndrom, chronisch entzündliche Darmerkrankung (Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa) und Sichelzellerkrankheit
Zunehmendes Alter	Insbesondere älter als 35 Jahre

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

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

### **Symptome einer VTE (tiefe Beinvenenthrombose und Lungenembolie)**

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

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

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

Bei einer Lungenembolie (LE) können folgende Symptome auftreten:

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

- schneller oder unregelmäßiger Herzschlag.

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

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

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

### **Risiko für eine arterielle Thromboembolie (ATE)**

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

### **Risikofaktoren für ATE**

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

**Tabelle: Risikofaktoren für ATE**

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



### **Symptome einer ATE**

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

Bei einem apoplektischen Insult können folgende Symptome auftreten:

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

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

Bei einem Myokardinfarkt (MI) können folgende Symptome auftreten:

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

### **Tumorerkrankungen**

- Epidemiologische Studien deuten darauf hin, dass die Langzeiteinnahme (> 5 Jahre) oraler Kontrazeptiva bei Frauen, die mit dem humanen Papillomavirus (HPV) infiziert sind, mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung von Zervixkarzinomen verbunden ist. Es ist allerdings noch ungewiss, inwieweit dieser Befund durch andere Faktoren (wie z. B. Anzahl der Sexualpartner oder Verwendung von Barrieremethoden zur Empfängnisverhütung) beeinflusst wird.
- Eine Metaanalyse von 54 epidemiologischen Studien hat ein leicht erhöhtes relatives Brustkrebsrisiko (RR = 1,24) für Frauen ergeben, die aktuell kombinierte orale Kontrazeptiva einnehmen. Nach Absetzen der KOK sinkt das erhöhte Risiko kontinuierlich und verschwindet innerhalb von 10 Jahren. Da Brustkrebs bei Frauen unter 40 Jahren selten auftritt, ist die Anzahl zusätzlicher Brustkrebserkrankungen bei Frauen, die ein kombiniertes orales Kontrazeptivum einnehmen oder bis vor Kurzem eingenommen haben, im Verhältnis zum Gesamtrisiko, an Brustkrebs zu erkranken, 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 jemals ein kombiniertes orales Kontrazeptivum eingenommen hatten, waren zum Zeitpunkt der Diagnosestellung klinisch tendenziell weniger weit fortgeschritten als bei Frauen, die nie ein kombiniertes orales Kontrazeptivum eingenommen hatten.
- In seltenen Fällen wurde unter Anwendung von kombinierten oralen Kontrazeptiva über das Auftreten von gutartigen und noch seltener von bösartigen Lebertumoren berichtet. In Einzelfällen haben diese Tumoren zu lebensbedrohlichen intraabdominalen Blutungen geführt. Kommt es unter der Einnahme von KOK zu starken Schmerzen im Oberbauch, zu einer Lebervergrößerung oder zu Hinweisen auf intraabdominale Blutungen, muss differentialdiagnostisch ein Lebertumor in Erwägung gezogen werden.

**Sonstige Erkrankungen**

- Bei Frauen mit bestehender oder familiärer Hypertriglyzeridämie besteht unter der Einnahme von kombinierten oralen Kontrazeptiva möglicherweise ein erhöhtes Pankreatitis-Risiko.
- Obwohl unter der Anwendung von kombinierten oralen Kontrazeptiva bei vielen Frauen über einen geringfügigen Blutdruckanstieg berichtet wird, sind klinisch relevant erhöhte Blutdruckwerte selten. Nur in diesen seltenen Fällen ist ein sofortiges Absetzen des KOK gerechtfertigt. 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 anhaltenden, klinisch signifikanten Hypertonie, sollten diese abgesetzt und eine antihypertensive Behandlung eingeleitet werden. Wenn es angebracht erscheint, kann die Einnahme kombinierter oraler Kontrazeptiva fortgesetzt 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, aber es gibt keine schlüssigen Beweise für einen Zusammenhang mit der Anwendung kombinierter oraler Kontrazeptiva: cholestatischer Ikterus und/oder Pruritus; Cholelithiasis; Porphyrie; systemischer Lupus erythematodes; hämolytisch-urämisches Syndrom; Sydenham-Chorea; Herpes gestationis; Otosklerose-bedingte Schwerhörigkeit; (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 und/oder cholestasebedingtem Pruritus, der erstmalig während einer Schwangerschaft oder während einer früheren Einnahme von steroidalen Sexualhormonen 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 zu sein. Dennoch sollten Frauen mit Diabetes, die kombinierte orale Kontrazeptiva (die weniger als 0,05 mg Ethinylestradiol enthalten) einnehmen, sorgfältig überwacht werden.
- Morbus Crohn und Colitis ulcerosa sind in Zusammenhang mit der Anwendung von KHK gebracht worden.
- Insbesondere bei Frauen mit anamnestisch bekanntem Chloasma gravidarum kann es gelegentlich zu einem Chloasma kommen. Frauen mit Chloasma-Neigung sollten daher während der Einnahme von kombinierten oralen Kontrazeptiva Sonnenlicht und UV-Strahlung meiden.
- Juliane 20 und Juliane 30 Tabletten enthalten Lactose. Patientinnen mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Alle oben aufgeführten Informationen müssen bei der Beratung zur Auswahl einer geeigneten kontrazeptiven Methode Berücksichtigung finden.

**Ärztliche Untersuchung/Beratung**

Vor der Einleitung oder Wiederaufnahme der Behandlung mit Juliane muss eine vollständige Anamnese (mit Erhebung der Familienanamnese) erfolgen 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 Juliane 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.

### **Verminderte Wirksamkeit**

Die Wirksamkeit von kombinierten oralen Kontrazeptiva kann beeinträchtigt sein, z. B. bei vergessener Tabletteneinnahme (Abschnitt 4.2.), gastrointestinalen Beschwerden (Abschnitt 4.2) oder gleichzeitiger Anwendung weiterer Arzneimittel (Abschnitt 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen).

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

### **Beeinträchtigung der Zykluskontrolle**

Bei allen kombinierten oralen Kontrazeptiva kann es, insbesondere in den ersten Monaten der Einnahme, zu unregelmäßigen Blutungen (Schmierblutungen oder 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. Dann sind entsprechende diagnostische Maßnahmen zum Ausschluss einer malignen Erkrankung oder einer Schwangerschaft angezeigt. Gegebenenfalls kann dies eine Kürettage einschließen.

Bei einigen Frauen kann die Entzugsblutung während des tablettenfreien Intervalls ausbleiben. Falls das kombinierte orale Kontrazeptivum entsprechend den unter 4.2 gegebenen Anweisungen eingenommen wurde, ist eine Schwangerschaft unwahrscheinlich. Wurden kombinierte orale Kontrazeptiva allerdings vor der ersten ausgebliebenen Entzugsblutung nicht vorschriftsgemäß eingenommen oder sind zwei Entzugsblutungen ausgeblieben, muss vor der weiteren Einnahme von kombinierten oralen Kontrazeptiva eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden.

### **Anstieg der ALT**

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 Verhütungsmittel (KHK) verwendeten (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).

## **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Hinweis: Die Produktinformationen der Begleitmedikationen sollten zurate gezogen werden, um mögliche Wechselwirkungen zu ermitteln.

### **Wirkung anderer Arzneimittel auf Juliane**

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

#### 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 Leberenzym-induzierenden 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 bis zu 28 Tage nach Absetzen der Behandlung verwendet werden. Wenn eines dieser Arzneimittel auch dann noch weiter eingenommen werden muss, wenn eine Blisterpackung des KOK aufgebraucht ist, sollte direkt ohne das übliche einnahmefreie Intervall mit der Einnahme aus der nächsten Blisterpackung des KOK begonnen werden.

### *Langzeitbehandlung*

Bei Frauen, die längerfristig mit Leberenzym-induzierenden Wirkstoffen behandelt werden, wird die Anwendung einer anderen zuverlässigen, nichthormonalen Verhütungsmethode empfohlen.

Die folgenden Wechselwirkungen sind 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 Felbamate, Griseofulvin, Oxcarbazepin, Topiramate und Produkte, die das pflanzliche Heilmittel Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten.

### *Substanzen mit unterschiedlicher Wirkung auf die Clearance von KOK*

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

Daher sollte die Fachinformation der gleichzeitig verordneten HIV/HCV-Arzneimittel auf mögliche Wechselwirkungen und damit verbundene Empfehlungen überprüft werden. Im Zweifel sollte von Frauen während einer Therapie mit Proteaseinhibitoren oder nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Hemmern eine zusätzliche Barrieremethode zur Empfängnisverhütung verwendet werden.

### *Substanzen, die die Clearance von KOK reduzieren (Enzymhemmer):*

Die klinische Relevanz von potentiellen Wechselwirkungen mit Enzymhemmern ist unbekannt.

Eine gleichzeitige Verabreichung von starken CYP3A4-Hemmern kann die Plasmakonzentration von Östrogenen oder Gestagenen oder beiden erhöhen.

Etoricoxib in Dosen von 60 bis 120 mg/Tag hat bei gleichzeitiger Kombination mit einem hormonellen Verhütungsmittel, das 0,035 mg Ethinylestradiol enthält, gezeigt, dass die Plasmakonzentration von Ethinylestradiol jeweils um das 1,4- bis 1,6-Fache ansteigt.

### **Wirkung von Juliane auf andere Arzneimittel**

Orale Kontrazeptiva können den Metabolismus bestimmter anderer Wirkstoffe beeinflussen. Plasma- und Gewebekonzentrationen können folglich ansteigen (z. B. Ciclosporin) oder abnehmen (z. B. Lamotrigin).

Klinische Daten legen nahe, dass Ethinylestradiol die Clearance von CYP1A2-Substraten hemmt, wodurch es zu einer schwachen (z. B. Theopyllin) oder moderaten (z. B. Tizanidin) Erhöhung in deren Plasmakonzentration kommt.

### **Pharmakodynamische Gegenanzeigen**

Die gleichzeitige Anwendung mit Arzneimitteln, die Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir mit oder ohne Ribavirin enthalten, kann das Risiko von ALT-Erhöhungen steigern (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4). Deshalb müssen Juliane-Anwenderinnen auf eine alternative Verhütungsmethode (z. B. Verhütungsmittel, die nur ein Progestin enthalten, oder nichthormonelle

Methoden) wechseln, bevor sie mit der Behandlung mit dieser Arzneimittelkombination beginnen. Zwei Wochen nach Beendigung der Behandlung mit dieser Arzneimittelkombination kann mit Juliane wieder begonnen werden.

### **Labortests**

Die Anwendung kontrazeptiver Steroide kann die Ergebnisse bestimmter Labortests beeinflussen, u. a. biochemische Parameter der Leber-, Schilddrüsen-, Nebennieren- und Nierenfunktion, ferner Plasmaspiegel von (Carrier-)Proteinen, wie Transcortin (CBG) und Lipid- bzw. Lipoprotein-Fractionen, Parameter des Kohlenhydratstoffwechsels sowie der Blutgerinnung und Fibrinolyse. Diese Änderungen bewegen sich im Allgemeinen innerhalb des entsprechenden Normalbereichs.

## **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

### Schwangerschaft

Juliane ist während der Schwangerschaft nicht indiziert.

Tritt während der Anwendung von Juliane eine Schwangerschaft ein, ist das Arzneimittel 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.

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 Stillzeit 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 von KOK daher generell nicht empfohlen werden. Geringe Mengen der kontrazeptiv wirksamen Steroide und/oder deren Metaboliten können in die Milch gelangen. Diese Mengen können dem Kind schaden.

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

Bei Anwenderinnen kombinierter oraler Kontrazeptiva wurden keine Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beobachtet.

## **4.8 Nebenwirkungen**

### 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.

Es wurden weitere Nebenwirkungen bei Anwenderinnen von KHK berichtet: Diese werden in Abschnitt 4.4 eingehender behandelt.

Wie bei allen KOK können Veränderungen des vaginalen Blutungsmusters auftreten, insbesondere während der ersten Monate der Anwendung. Hierzu zählen Änderungen der Häufigkeit (ausbleibend, seltener, häufiger oder kontinuierlich), Intensität (schwächer oder stärker) oder Dauer der Blutung.

Nebenwirkungen, die möglicherweise mit der Anwendung von Juliane oder anderen KOK in Zusammenhang stehen, sind in der nachfolgenden Tabelle aufgelistet<sup>3</sup>. Alle Nebenwirkungen sind nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgeführt: häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ) und selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ).

<b>Organsystemklasse</b>	<b>Häufig</b>	<b>Gelegentlich</b>	<b>Selten</b>
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
Gefäßerkrankungen			venöse Thromboembolien, arterielle Thromboembolien
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, Spannungsgefühl in den Brüsten	Brustvergrößerung	Fluor vaginalis, Brustdrüsensekretion
Untersuchungen	Gewichtszunahme		Gewichtsabnahme

<sup>3</sup> In der Tabelle ist der passendste MedDRA-Terminus (Version 11.0) zur Beschreibung einer bestimmten Nebenwirkung aufgeführt. Synonyme oder ähnliche Krankheitsbilder sind nicht aufgeführt, sollten jedoch ebenfalls in Betracht gezogen werden.

Wechselwirkungen

Durchbruchblutungen und/oder Versagen der kontrazeptiven Wirkung können aufgrund von Wechselwirkungen von KOK mit anderen Arzneimitteln (enzyminduzierende Arzneimittel) auftreten (siehe Abschnitt 4.5.).

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](http://www.bfarm.de)

anzuzeigen.

#### 4.9 Überdosierung

Es liegen keine Meldungen über schwerwiegende Folgen bei Überdosierung vor. Aufgrund allgemeiner Erfahrungen mit kombinierten oralen Kontrazeptiva sind mögliche Symptome einer Überdosierung: 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

Pharmakotherapeutische Gruppe: Gestagene und Estrogene, fixe Kombinationen,  
ATC-Code: G03AA09.

Juliane ist ein kombiniertes orales Kontrazeptivum mit Ethinylestradiol und dem Gestagen Desogestrel. Ethinylestradiol ist ein gut bekanntes synthetisches Östrogen. Desogestrel ist ein synthetisches Gestagen. Nach oraler Gabe besitzt es eine starke ovulationshemmende Wirkung.

Die empfängnisverhütende Wirkung von kombinierten oralen Kontrazeptiva (KOK) 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 Abschnitt 4.4 und 4.8) die Wahl der Verhütungsmethode beeinflussen können. Die Zyklen werden regelmäßiger, die Menstruation ist oft weniger schmerzvoll und die Blutungen sind schwächer. Letzteres kann die Häufigkeit des Auftretens eines Eisenmangels verringern.

Die Anwendung von höher dosierten KOK (50 µg Ethinylestradiol) verringert das Risiko für fibrozystische Mastopathien, Ovarialzysten, Infektionen innerer Genitalorgane (Pelvic inflammatory disease), ektopische Schwangerschaften und Endometrium- bzw. Ovarialkarzinome. Ob dies auch für niedriger dosierte KOK gilt, muss noch nachgewiesen werden.

#### Kinder und Jugendliche

Es liegen keine klinischen Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit 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 einer Einzeldosis 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.

#### Biotransformation

Etonogestrel wird komplett über die bekannten Wege des Steroidabbaus metabolisiert. Die metabolische Clearance aus dem Serum beträgt ca. 2 ml/min/kg. Es gibt keine metabolischen Interaktionen aufgrund 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 Zwei- 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.

#### Biotransformation

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.

*In vitro* ist Ethinylestradiol ein reversibler Hemmer von CYP2C19, CYP1A1 und CYP1A2 sowie ein Mechanismus-basierender Hemmer von CYP3A4/5, CYP2C8, und CYP2J2.

#### 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 KHK 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 Sexualsteroidoide das Wachstum gewisser hormonabhängiger Gewebe und Tumoren fördern können.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

All-rac-alpha-Tocopherol  
Kartoffelstärke  
Povidon K 30 (E 1201)  
Stearinsäure (Ph. Eur.) [pflanzlich] (E 570)  
Hochdisperses Siliciumdioxid (E 551)  
Lactose

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

2 Jahre.

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Nicht über 25 °C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit und Licht zu schützen.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Klare, transparente PVC/PVdC-Aluminium-Blisterpackungen mit 21 Tabletten pro Kalender-Blisterstreifen in Packungen mit 1 x 21, 3 x 21 oder 6 x 21 Tabletten. Jede Blisterpackung ist in einem Beutel aus Verbundfolie verpackt.

Klare, transparente PVC/PVdC-Aluminium-Blisterpackungen mit 21 Tabletten pro Kalender-Blisterstreifen in Packungen mit 1 x 21, 3 x 21 oder 6 x 21 Tabletten. Jede Blisterpackung ist zusammen mit einem 2-g-Molekularsieb in einem Beutel aus Verbundfolie verpackt.

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen.

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

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

**Zentiva Pharma GmbH**  
65927 Frankfurt am Main  
Telefon: (01 80) 2 02 00 10\*  
Telefax: (01 80) 2 02 00 11\*

Mitvertrieb  
Winthrop Arzneimittel GmbH  
65927 Frankfurt am Main

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH  
65926 Frankfurt am Main

**8. ZULASSUNGSNUMMERN**

Juliane 20: 86475.00.00

Juliane 30: 86476.00.00

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 23. Oktober 2012

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 02. Februar 2016

**10. STAND DER INFORMATION**

Januar 2018

**11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

---

\*0,06 €/Anruf (dt. Festnetz); max. 0,42 €/min (Mobilfunk).