

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Bonisara® 0,03 mg/2 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 57,17 mg Lactose-Monohydrat

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Aussehen: runde, weiße beidseitig gewölbte Filmtablette

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Hormonale Kontrazeption

Bei der Entscheidung, Bonisara zu verschreiben, sollten die aktuellen Risikofaktoren der einzelnen Frau, insbesondere im Hinblick auf venöse Thromboembolien (VTE), berücksichtigt werden. Auch sollte das Risiko für eine VTE bei Anwendung von Bonisara mit dem anderer kombinierter hormonaler Kontrazeptiva (KHK) verglichen werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Täglich 1 Filmtablette Bonisara an 21 aufeinander folgenden Tagen.

Die Tablette muss jeden Tag etwa zur gleichen Zeit im Ganzen (unzerkaut) eingenommen werden, bei Bedarf mit etwas Flüssigkeit.

Die erste Tablette wird dem mit dem Wochentag des Einnahmebeginns beschrifteten Feld der Blisterpackung (z. B. „Mo“ für Montag) entnommen.

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

Während der 7-tägigen Einnahmepause nach 21 Einnahmetagen setzt gewöhnlich 2 bis 4 Tage nach der Einnahme der letzten Tablette eine Entzugsblutung ein.

Nach der 7-tägigen Pause wird die Einnahme mit 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 Einnahmepausen.

Beginn der Einnahme von Bonisara

Keine vorangegangene Einnahme von hormonalen Kontrazeptiva im letzten Monat

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

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

Wechsel von einem anderen Kombinationspräparat zur hormonalen Kontrazeption (kombiniertes orales Kontrazeptivum - KOK, Vaginalring, transdermales Pflaster)

Die Einnahme von Bonisara soll am Tag nach der üblichen Einnahmepause oder nach dem Placebotabletten-Intervall des vorherigen KOK begonnen werden.

Wurde zuvor ein Vaginalring oder ein transdermales Pflaster verwendet, so sollte mit der Einnahme von Bonisara vorzugsweise am Tag der Entfernung begonnen werden, spätestens jedoch zum Zeitpunkt, an dem die nächste Anwendung erfolgen hätte sollen.

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

Bei vorheriger Einnahme der Minipille kann an jedem beliebigen Tag gewechselt werden; die Umstellung von einem Implantat oder einem Intrauterinpeppisar 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 Bonisara zusätzlich die Anwendung einer nichthormonalen Verhütungsmethode (Barrieremethode) erforderlich.

Nach einem Abort im ersten Trimenon

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

Nach einer Geburt oder einem Abort im zweiten 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 zweiten Trimenon begonnen werden. Während der ersten 7 Einnahmetage soll zusätzlich eine nichthormonale Verhütungsmethode (Barrieremethode) angewendet werden. Wenn bereits Geschlechtsverkehr stattgefunden hat, muss vor Beginn der Einnahme eine Schwangerschaft ausgeschlossen oder die erste Monatsblutung abgewartet werden.

Dauer der Anwendung

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

Vorgehen bei vergessener Einnahme

Ist die Einnahme weniger als 12 Stunden zu spät erfolgt, wird der Konzeptionsschutz dadurch nicht beeinträchtigt. Die Tabletteneinnahme soll so bald wie möglich nachgeholt und die nächsten Tabletten zur gewohnten Zeit eingenommen werden.

Wenn die Einnahmezeit um mehr als 12 Stunden überschritten wurde, kann der Konzeptionsschutz herabgesetzt sein.

Als Vorgangsweise beim Vergessen von Tabletten sind grundsätzlich 2 Basisregeln zu beachten:

1. Die Einnahme der Tabletten darf nicht länger als 7 Tage unterbrochen werden.
2. Eine regelmäßige Einnahme der Tabletten über 7 aufeinanderfolgende Tage ist erforderlich, um eine ausreichende Suppression der Hypothalamus-Hypophysen-Ovar-Achse zu erreichen.

Daraus ergeben sich bei vergessener Tabletteneinnahme folgende Vorgehensweisen:

Woche 1

Die Einnahme der vergessenen Tablette soll so schnell wie möglich nachgeholt werden, auch wenn dies bedeutet, dass zwei Tabletten zur gleichen Zeit einzunehmen sind. Die weitere Tabletteneinnahme erfolgt dann zur gewohnten Zeit. In den nächsten 7 Tagen soll jedoch zusätzlich eine Barrieremethode, zum Beispiel ein Kondom, angewendet werden. Wenn in den vergangenen 7 Tagen ein Geschlechtsverkehr stattgefunden hat, sollte die Möglichkeit einer Schwangerschaft in Betracht gezogen werden. Das Risiko einer Schwangerschaft ist umso größer, je mehr Tabletten vergessen wurden und je näher diese zum Bereich des einnahmefreien Intervalls liegen.

Woche 2

Die Einnahme der vergessenen Tablette soll so schnell wie möglich nachgeholt werden, auch wenn dies bedeutet, dass 2 Tabletten zur gleichen Zeit einzunehmen sind. Die weitere Tabletteneinnahme erfolgt dann zur üblichen Zeit. Sofern die Tabletteneinnahme an den der ersten vergessenen Tablette vorangegangenen 7 Tagen korrekt erfolgt ist, besteht keine Notwendigkeit, zusätzliche Schutzmaßnahmen anzuwenden. Wenn jedoch mehr als 1 Tablette vergessen wurde, sollte die Anwendung zusätzlicher Schutzmaßnahmen über 7 Tage empfohlen werden.

Woche 3

Aufgrund der bevorstehenden 7-tägigen Einnahmepause kann ein voller Konzeptionsschutz nicht mehr gewährleistet werden. Durch Anpassung des Tabletteneinnahmeschemas kann jedoch einem verminderten Konzeptionsschutz noch vorgebeugt werden. Bei Einhalten einer der beiden folgenden Vorgehensweisen besteht daher keine Notwendigkeit zusätzlicher kontrazeptiver Maßnahmen, sofern die Tabletteneinnahme an den der ersten vergessenen Tablette vorangegangenen 7 Tagen korrekt erfolgte. Wenn dies nicht der Fall ist, sollen die erste dieser 2 Möglichkeiten befolgt und zusätzliche Schutzmaßnahmen in den nächsten 7 Tagen angewendet werden:

1. Die Anwenderin soll die letzte vergessene Tablette einnehmen, sobald sie sich daran erinnert, auch wenn dies bedeutet, dass zwei Tabletten zur gleichen Zeit eingenommen werden. Die weitere Tabletteneinnahme erfolgt dann zur gewohnten Zeit. Mit der Einnahme aus dem nächsten Blister wird direkt nach Aufbrauchen des aktuellen Blisters begonnen, d.h. zwischen den beiden Blistern soll keine Unterbrechung sein. Es ist unwahrscheinlich, dass es bis zum Ende des zweiten Blisters zu einer Abbruchblutung kommt; allerdings können noch während der Tabletteneinnahme Schmier- oder Durchbruchblutungen auftreten.
2. Es kann auch ein Abbruch der Tabletteneinnahme aus dem aktuellen Blister empfohlen werden, mit einer anschließenden Einnahmepause von bis zu 7 Tagen, die Tage der vergessenen Tabletteneinnahme eingerechnet. Danach wird mit der Tabletteneinnahme aus dem neuen Blister begonnen.

Nach vergessener Tabletteneinnahme mit anschließendem Ausbleiben einer Abbruchblutung in der ersten Einnahmepause sollte die Möglichkeit einer Schwangerschaft in Betracht gezogen werden.

Verhalten bei Erbrechen oder Durchfall

Bei schweren gastrointestinalen Störungen ist die Resorption möglicherweise unvollständig und zusätzliche kontrazeptive Maßnahmen sind erforderlich. Bei Erbrechen innerhalb von 3 bis 4 Stunden nach Tabletteneinnahme soll so rasch wie möglich eine neue Tablette eingenommen werden. Wenn mehr als 12 Stunden vergehen, ist laut Empfehlung betreffend vergessener Tabletten im Abschnitt 4.2

”Vorgehen bei vergessener Einnahme” vorzugehen. Falls der gewohnte Einnahmerhythmus beibehalten werden soll, muss (müssen) die Ersatztablette(n) aus einem anderen Blister entnommen werden. Bei anhaltenden oder wiederkehrenden gastrointestinalen Störungen sollten zusätzlich nichthormonale Kontrazeptionsmethoden angewendet und der Arzt informiert werden.

Aufschieben der Entzugsblutung

Um die Entzugsblutung hinauszuschieben, sollte die Anwenderin direkt ohne Einnahmepause mit der Tabletteneinnahme aus der nächsten Blisterpackung Bonisara fortfahren. Die Entzugsblutung kann so lange hinausgeschoben werden wie gewünscht, maximal bis die zweite 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 Bonisara wie üblich fortgesetzt werden.

Zum Aufschieben der Entzugsblutung auf einen anderen als den nach dem Einnahmeschema bisher üblichen Wochentag, kann empfohlen werden, die bevorstehende Einnahmepause um eine beliebige Anzahl von Tagen zu verkürzen. Je kürzer das Intervall, desto größer ist die Wahrscheinlichkeit des Ausbleibens einer Abbruchblutung sowie für Durchbruch- bzw. Schmierblutungen während der Einnahme aus dem folgenden Blister (wie beim Hinauszögern der Entzugsblutung).

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 auftreten, muss die Einnahme sofort beendet werden.

- Vorliegen einer oder Risiko für eine venöse Thromboembolie (VTE)
 - Venöse Thromboembolie – bestehende VTE (auch unter Therapie mit Antikoagulanzen) oder VTE in der Vorgeschichte (z. B. tiefe Venenthrombose [TVT] oder Lungenembolie [LE])
 - Bekannte erbliche oder erworbene Prädisposition für eine venöse Thromboembolie, wie z. B. APC-Resistenz (einschließlich Faktor-V-Leiden), Antithrombin-III-Mangel, Protein-C-Mangel oder Protein-S-Mangel
 - Größere Operationen mit längerer Immobilisierung (siehe Abschnitt 4.4)
 - Hohes Risiko für eine venöse Thromboembolie aufgrund mehrerer Risikofaktoren (siehe Abschnitt 4.4)
- Vorliegen einer oder Risiko für eine arterielle Thromboembolie (ATE)
 - Arterielle Thromboembolie – bestehende ATE, ATE in der Vorgeschichte (z. B. Myokardinfarkt) oder Erkrankung im Prodromalstadium (z. B. Angina pectoris)
 - Zerebrovaskuläre Erkrankung – bestehender Schlaganfall, Schlaganfall oder prodromale Erkrankung (z. B. transitorische ischämische Attacke [TIA]) in der Vorgeschichte
 - Bekannte erbliche oder erworbene Prädisposition für eine arterielle Thromboembolie, wie z. B. Hyperhomocysteinämie und Antiphospholipid-Antikörper (Anticardiolipin-Antikörper, 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
- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- bestehende oder vorhergegangene Lebererkrankungen, solange sich die Leberfunktion nicht normalisiert hat (auch Dubin-Johnson- und Rotor-Syndrom)

- bestehende oder vorangegangene Lebertumoren
- bekannte oder vermutete sexualhormonabhängige, maligne Tumoren (z. B. der Mamma oder des Endometriums)
- bestehende Pankreatitis oder Pankreatitis in der Anamnese, falls diese mit schwerer Hypertriglyzeridämie einhergeht
- nicht abgeklärte vaginale Blutungen

Das Vorliegen eines schwerwiegenden Risikofaktors oder mehrerer Risikofaktoren für venöse oder arterielle Gefäßerkrankungen kann, abhängig von Typ und Schweregrad, eine Gegenanzeige darstellen (siehe Abschnitt 4.4).

Bonisara ist kontraindiziert für die gleichzeitige Anwendung mit Arzneimitteln, die Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und/oder Dasabuvir enthalten (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Warnhinweise

Die Eignung von Bonisara sollte mit der Frau besprochen werden, falls eine der im Folgenden aufgeführten Erkrankungen oder einer der genannten 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 Bonisara beendet werden sollte.

Risiko für eine venöse Thromboembolie (VTE)

Die Anwendung jedes kombinierten hormonalen Kontrazeptivums (KHK) erhöht das Risiko für eine venöse Thromboembolie (VTE) im Vergleich zur Nichtanwendung. **Arzneimittel, die Levonorgestrel, Norgestimat oder Norethisteron enthalten, sind mit dem geringsten Risiko für eine VTE verbunden. Bisher ist nicht bekannt, wie hoch das Risiko mit Bonisara im Vergleich zu diesen Arzneimitteln mit dem geringsten Risiko ist. Die Entscheidung, ein Arzneimittel anzuwenden, das nicht zu jenen 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 Bonisara, 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 bei Frauen, die niederdosierte (< 50 µg Ethinylestradiol) kombinierte orale Kontrazeptiva anwenden, ergaben, dass im Verlauf eines Jahres bei ungefähr 6 bis 12 von 10.000 Frauen eine VTE auftritt.

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

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

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

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

VTE können in 1-2 % der Fälle tödlich verlaufen.

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).

Bonisara 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 negativ 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 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 Bonisara nicht vorab abgesetzt wurde.
Familiäre Vorbelastung (jede venöse Thromboembolie bei Geschwistern oder einem 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	Krebs, systemischer Lupus erythematodes,

VTE verknüpft sind	hämolytisches urämisches Syndrom, chronisch entzündliche Darmerkrankung (Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa) und Sichelzellerkrankung
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 zu „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:

- einseitige 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 von Gliedmaßen 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 unvermittelt 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). Bonisara 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 negativen Nutzen/Risiko-Verhältnisses darf ein KHK nicht verschrieben werden (siehe Abschnitt 4.3).

Tabelle: Risikofaktoren für ATE

Risikofaktor	Anmerkung
Zunehmendes Alter	Insbesondere Alter über 35 Jahre
Rauchen	Frauen ist anzuraten, nicht zu rauchen, wenn Sie ein KHK anwenden möchten. Frauen über 35 Jahren, die weiterhin rauchen, ist dringend zu empfehlen, eine andere Verhütungsmethode anzuwenden.
Hypertonie	
Adipositas (Body-Mass-Index über 30 kg/m ²)	Das Risiko nimmt mit steigendem BMI deutlich zu. Besonders wichtig bei Frauen mit zusätzlichen Risikofaktoren.
Familiäre Vorbelastung (jede arterielle Thromboembolie bei Geschwistern oder einem 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 KHK 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 in Verbindung stehen	Diabetes mellitus, Hyperhomocysteinämie, Erkrankung der Herzklappen und Vorhofflimmern, Dyslipoproteinämie und systemischer Lupus erythematodes

Symptome einer ATE

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

Bei einem apoplektischen Insult können folgende Symptome auftreten:

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

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

Bei einem Myokardinfarkt (MI) können folgende Symptome auftreten:

- Schmerzen, Beschwerden, Druck, Schweregefühl, Enge- oder Völlegefühl in Brust, im Arm oder unterhalb des Brustbeins
- in Rücken, Kiefer, Hals, Arm, Magen ausstrahlende Beschwerden
- Völlegefühl, Verdauungsstörung oder Erstickungsgefühl
- Schwitzen, Übelkeit, Erbrechen oder Schwindelgefühl
- extreme Schwäche, Angst oder Kurzatmigkeit
- rascher oder unregelmäßiger Herzschlag

KOK– Anwenderinnen sollten speziell angewiesen werden, bei möglichen Anzeichen einer Thrombose ihre Ärztin/ihren Arzt aufzusuchen. Im Falle einer vermuteten oder bestätigten Thrombose muss das KOK abgesetzt werden. Aufgrund des teratogenen Potenzials der gerinnungshemmenden Therapie (Cumarine) muss auf geeignete alternative Verhütungsmaßnahmen umgestiegen werden.

Das erhöhte Risiko für das Auftreten thromboembolischer Ereignisse im Wochenbett ist zu beachten (siehe Abschnitt 4.6 „Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit“).

Tumorerkrankungen

Mamma

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 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.

Zervix

In einigen epidemiologischen Untersuchungen wurde bei Langzeitanwendung von KOK (> 5 Jahre) ein erhöhtes Risiko für das Auftreten eines Zervixkarzinoms berichtet. Kontroversiell diskutiert wird allerdings nach wie vor, in welchem Ausmaß dieses Ergebnis durch das Sexualverhalten und andere Faktoren, wie eine Infektion mit dem humanen Papillomavirus (HPV), beeinflusst wird.

Leber

In seltenen Fällen wurde über benigne Lebertumoren und noch seltener über maligne Lebertumoren bei KOK-Anwenderinnen berichtet. In Einzelfällen führten diese Tumoren zu lebensbedrohlichen intraabdominellen Blutungen. Differentialdiagnostisch sollte an einen Lebertumor gedacht werden, wenn bei Frauen unter KOK-Anwendung starke Oberbauchschmerzen, eine Hepatomegalie oder Zeichen einer intraabdominellen Blutung auftreten.

Sonstige Erkrankungen

Bei Frauen mit einer Hypertriglyzeridämie oder einer diesbezüglich positiven Familienanamnese könnte unter der Einnahme eines KOK ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer Pankreatitis bestehen.

Obwohl bei vielen Frauen, die ein KOK verwenden, von einem geringfügigen Blutdruckanstieg berichtet wurde, ist ein klinisch relevanter Blutdruckanstieg selten. Entwickelt sich aber unter der Anwendung von KOK eine anhaltende klinisch signifikante Hypertonie, sollten diese vorsichtshalber abgesetzt und die Hypertonie behandelt werden. Gegebenenfalls kann eine neuerliche Einnahme des KOK erwogen werden, sobald sich die Blutdruckwerte unter einer antihypertensiven Therapie normalisiert haben. Wenn unter der Anwendung eines KOK bei bereits bestehender Hypertonie anhaltend erhöhte Blutdruckwerte oder ein signifikanter Blutdruckanstieg nicht entsprechend auf eine antihypertensive Therapie ansprechen, muss das KOK abgesetzt werden.

Über ein Auftreten bzw. eine Verschlechterung folgender Erkrankungen wurde sowohl in der Schwangerschaft als auch unter KOK-Anwendung berichtet, wobei ein Zusammenhang mit der KOK-

Anwendung nicht eindeutig nachgewiesen werden konnte: cholestasebedingter Ikterus und/oder Pruritus; Gallensteine; Porphyrie; systemischer Lupus erythematoses; hämolytisch-urämisches Syndrom; Sydenham-Chorea; Herpes gestationis; Otosklerose-bedingter Hörverlust.

Bei Frauen mit hereditärem Angioödem können exogene Estrogene Symptome eines Angioödems induzieren oder verstärken.

Akute oder chronische Leberfunktionsstörungen können eine Unterbrechung der Einnahme des KOK erforderlich machen, bis die Parameter für die Leberfunktion wieder im Normbereich liegen. Ein Wiederauftreten eines in einer vorangegangenen Schwangerschaft oder während einer früheren Anwendung von steroidalen Sexualhormonen aufgetretenen cholestatischen Ikterus und/oder eines Cholestase-bedingten Pruritus macht das Absetzen des KOK erforderlich.

Obwohl KOK einen Einfluss auf die periphere Insulinresistenz und Glukosetoleranz haben können, liegen keine Hinweise für eine Notwendigkeit zur Änderung des Therapieplanes bei Diabetikerinnen vor, welche niedrig dosierte KOK (<0,05 mg Ethinylestradiol) anwenden. Dennoch sollen Diabetikerinnen, insbesondere in der ersten Zeit der KOK-Anwendung, sorgfältig überwacht werden.

Unter KOK-Anwendung wurde über eine Verschlechterung endogener Depressionen, Epilepsie, Morbus Crohn und Colitis ulcerosa berichtet.

Depressive Verstimmung und Depression stellen bei der Anwendung hormoneller Kontrazeptiva allgemein bekannte Nebenwirkungen dar (siehe Abschnitt 4.8). Depressionen können schwerwiegend sein und sind ein allgemein bekannter Risikofaktor für suizidales Verhalten und Suizid. Frauen sollte geraten werden, sich im Falle von Stimmungsschwankungen und depressiven Symptomen - auch wenn diese kurz nach Einleitung der Behandlung auftreten - mit ihrem Arzt in Verbindung zu setzen.

Chloasma kann gelegentlich auftreten, insbesondere bei Frauen mit Chloasma gravidarum in der Anamnese. Frauen mit einer Prädisposition für Chloasma sollten während der KOK-Einnahme Sonnenlicht oder UV-Bestrahlung meiden.

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 drei Monaten sinnvoll. Die Art und Dosis des Gestagens kann diesbezüglich von Bedeutung sein. Bei anhaltenden Blutungsunregelmäßigkeiten oder erneutem Auftreten nach zuvor regelmäßigen Zyklen, sollten nichthormonale Ursachen in Betracht gezogen und, wie bei jeder ungewöhnlichen vaginalen Blutung, geeignete diagnostische Maßnahmen zum Ausschluss einer malignen Erkrankung und einer Schwangerschaft ergriffen werden. Konnten beide Möglichkeiten ausgeschlossen werden, kann Bonisara weiter eingenommen oder zu einem anderen hormonalen Kontrazeptivum gewechselt werden. Zwischenblutungen können Hinweise auf eine reduzierte kontrazeptive Wirksamkeit sein (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5).

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

Nach dem Absetzen von hormonalen Kontrazeptiva kann es längere Zeit dauern, bis sich wieder ein normaler Zyklus einstellt.

Verminderte Wirksamkeit

Die kontrazeptive Wirksamkeit von Bonisara kann beeinträchtigt sein,

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

Wenn kombinierte orale Kontrazeptiva und Johanniskraut gleichzeitig eingenommen werden, wird eine zusätzliche nichthormonale Verhütungsmethode empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Ärztliche Untersuchung/Beratung

Vor der Einleitung oder Wiederaufnahme der Anwendung von Bonisara 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 Bonisara 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 sollten darauf hingewiesen werden, dass dieses Arzneimittel nicht vor HIV-Infektionen und anderen sexuell übertragbaren Krankheiten schützt.

Eine vollständige medizinische Untersuchung sollte regelmäßig während der Anwendung von kombinierten oralen Kontrazeptiva wiederholt werden. Regelmäßige klinische Kontrollen sind vor allem deshalb wichtig, weil Gegenanzeigen (z. B. transitorische ischämische Attacken) oder Risikofaktoren (z. B. venöse oder arterielle Thrombosen in der Familienanamnese) unter Umständen während der Einnahme von Bonisara zum ersten Mal auftreten könnten. Der Umfang und die Häufigkeit dieser Kontrollen sollten individuell festgelegt werden. Insbesondere sollten dabei die folgenden Untersuchungen durchgeführt werden: Blutdruckmessung, Untersuchung der Mammae, des Abdomens und der Beckenorgane einschließlich Zervixzytologie sowie Bestimmung relevanter Laborparameter.

Dieses Arzneimittel enthält 57 mg Lactose-Monohydrat. Patientinnen mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Galactosämie, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

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

Wechselwirkungen von Ethinylestradiol und Dienogest, den Wirkstoffen von Bonisara, mit anderen Arzneimitteln können die Serumkonzentrationen der beiden Sexualsteroiden erhöhen oder vermindern.

Niedrige Serumkonzentrationen von Ethinylestradiol/ Dienogest können zu vermehrten Durchbruchblutungen und Zyklusstörungen führen und die kontrazeptive Wirksamkeit von Bonisara herabsetzen; erhöhte Ethinylestradiol-/Dienogestspiegel im Serum können zu vermehrtem Auftreten und verstärkter Ausprägung von Nebenwirkungen führen.

Folgende Wirkstoffe können die Serumkonzentration der in Bonisara enthaltenen Sexualsteroiden erniedrigen

- alle Substanzen, die die gastrointestinale Motilität erhöhen, z. B. Metoclopramid

- Wirkstoffe, die mikrosomale Enzyme in der Leber induzieren, wie z. B. Rifampicin, Rifabutin, Barbiturate, Antiepileptika (wie Barbexaolon, Carbamazepin, Oxcarbazepin, Phenytoin, Primidon, Topiramid und Felbamat), Griseofulvin, Modafinil, Johanniskraut (*Hypericum perforatum*). Es wurde berichtet, dass sowohl HIV-Protease-Inhibitoren (z. B. Ritonavir) und nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (z. B. Nevirapin, Efavirenz) als auch Kombinationen derselben möglicherweise den hepatischen Metabolismus beeinflussen

Bei gleichzeitiger Therapie mit diesen Wirkstoffen und der Einnahme von Bonisara soll während der Behandlung und in den ersten 7 Tagen danach zusätzlich eine nichthormonale Kontrazeptionsmethode angewendet werden.

Für Wirkstoffe, die über eine Induktion mikrosomaler Leberenzyme die Serumkonzentration der Sexualsteroiden erniedrigen, ist während einer gleichzeitigen Behandlung und für 28 Tagen nach deren Absetzen eine nichthormonale Verhütungsmethode zusätzlich anzuwenden.

Wenn die gleichzeitige Einnahme von Arzneimitteln mit diesen Wirkstoffen über die letzte Tablette in der Blisterpackung hinausgeht, soll nach der letzten Tablette der angefangenen Blisterpackung ohne die übliche Einnahmepause sofort mit der neuen Blisterpackung begonnen werden.

Ist eine Langzeittherapie mit diesen Wirkstoffen erforderlich, sollte vorzugsweise ganz auf nichthormonale Verhütungsmethoden zurückgegriffen werden.

Einfluss von Bonisara auf andere Arzneimittel

Orale Verhütungsmittel wie Bonisara können den Stoffwechsel bestimmter anderer Wirkstoffe beeinflussen.

Dementsprechend können Plasma- und Gewebkonzentrationen entweder ansteigen (z. B. Cyclosporin) oder abnehmen (z. B. Lamotrigin).

In-vitro-Studien ergaben, dass Dienogest in relevanten Konzentrationen keine Hemmung von Cytochrom-P-450-Enzymen bedingt, so dass von dieser Seite keine Arzneimittelwechselwirkungen zu erwarten sind.

Die Fachinformationen der jeweils verordneten Arzneimittel sollten auf mögliche Wechselwirkungen mit Bonisara hin überprüft werden.

Der Bedarf an Insulin oder oralen Antidiabetika kann aufgrund einer Beeinflussung der Glukosetoleranz verändert sein.

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

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 Bonisara-Anwenderinnen auf eine alternative Verhütungsmethode (z. B. Verhütungsmittel, die nur ein Progestagen enthalten oder nicht-hormonelle Methoden) wechseln, bevor sie mit der Behandlung mit dieser Arzneimittelkombination beginnen. Zwei Wochen nach Beendigung der Behandlung mit dieser Arzneimittelkombination kann mit Bonisara wieder begonnen werden.

Wechselwirkungen mit Laboruntersuchungen

Unter Anwendung von kombinierten oralen Kontrazeptiva können die Ergebnisse bestimmter Labortests verändert werden, einschließlich solcher zur Bestimmung der Leber-, Nebennierenrinden-, Nieren- und Schilddrüsenfunktion, der Plasmaspiegel von Trägerproteinen (z. B. sexualhormonbindendes Globulin [SHBG], Lipoproteine), der Parameter des Kohlenhydratstoffwechsels, der

Gerinnung und der Fibrinolyse. Art und Ausmaß sind zum Teil abhängig von der Dosis der angewendeten Hormone.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bonisara darf während der Schwangerschaft nicht eingenommen werden.

Vor Beginn der Anwendung des Arzneimittels ist eine Schwangerschaft auszuschließen. Tritt unter der Anwendung 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 ein KOK eingenommen hatten, noch eine teratogene Wirkung bei versehentlicher Einnahme eines KOK in der Frühschwangerschaft. Solche Studien wurden mit Bonisara nicht durchgeführt.

Tierexperimentelle Studien zeigten unerwünschte Wirkungen während der Trächtigkeit und Laktation (siehe Abschnitt 5.3). Aufgrund dieser Studienergebnisse bei Tieren können unerwünschte Wirkungen, welche auf die hormonellen Effekte der Wirkstoffe zurückzuführen sind, nicht ausgeschlossen werden. Allgemeine Erfahrungen mit KOK während der Schwangerschaft ergaben jedoch keine Hinweise auf unerwünschte Wirkungen beim Menschen.

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

Stillzeit

Bonisara sollte nicht in der Stillzeit angewendet werden.

Die Laktation kann durch ein KOK beeinflusst werden, da dieses zu einer Reduktion der Milchmenge und einer veränderten Zusammensetzung der Muttermilch führen kann. Geringe Mengen der kontrazeptiven Steroide und/oder ihrer Metaboliten können unter KOK-Anwendung in die Muttermilch übergehen und Auswirkungen auf das Kind haben.

Daher sollte die Anwendung eines KOK im Allgemeinen nicht vor dem vollständigen Abstillen empfohlen werden.

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

4.8 Nebenwirkungen

In der nachfolgenden Tabelle werden den unerwünschten Wirkungen Häufigkeiten zugeordnet. Diese basieren auf den Häufigkeiten von Nebenwirkungen, die in klinischen Studien (n = 3.590 Frauen) mit Ethinylestradiol/Dienogest berichtet wurden.

Den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrundegelegt:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100, < 1/10$)

Gelegentlich ($\geq 1/1.000, < 1/100$)

Selten ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$)

Sehr selten ($< 1/10.000$)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Die folgenden Nebenwirkungen wurden während der Anwendung von Ethinylestradiol/Dienogest in klinischen Studien berichtet:

Systemorganklassen	Häufigkeit von Nebenwirkungen			
	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Vaginitis/Vulvovaginitis, vaginale Candidiasis oder vulvovaginale Pilzinfektionen	Salpingo-Oophoritis, Harnwegsinfektionen, Zystitis, Endometritis, Mastitis, Zervizitis, Pilzinfektionen, Candidiasis, Lippenherpes, Grippe, Bronchitis, Sinusitis, Infektionen der oberen Atemwege, virale Infektionen	
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)			Uterines Leiomyom, Brustlipom	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Anämie	
Erkrankungen des Immunsystems			allergische Reaktionen	
Endokrine Erkrankungen			Virilismus	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		erhöhter Appetit	Anorexie	
Psychiatrische Erkrankungen		depressive Verstimmung	Depression, mentale Störungen, Schlaflosigkeit, Schlafstörungen, Aggression, Apathie	Stimmungsveränderungen, verminderte Libido, erhöhte Libido
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Schwindel, Migräne, Benommenheit, Nervosität	Ischämischer Schlaganfall, zerebrovaskuläre Störungen, Dystonie	
Augenerkrankungen			Trockenes Auge, Augenirritationen, Oscillopsie, Beeinträchtigung der Sehfähigkeit, Konjunktivitis	Kontaktlinsenunverträglichkeit
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Plötzlicher Hörsturz, Tinnitus, Vertigo, Verschlechterung der Hörfähigkeit	
Herzerkrankungen			Kardiovaskuläre Erkrankungen, Tachykardie ¹	
Gefäßerkrankungen		Hypertonie, Hypotonie	Thrombophlebitis, Thrombose/Lungenembolie,	

Systemorganklassen	Häufigkeit von Nebenwirkungen			
	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
			diastolische Hypertonie, orthostatische Dysregulation, Hitzewallungen, Venenvarikose, Venenbeschwerden, Venenschmerzen, Hämatome, venöse Thromboembolie (VTE) oder arterielle Thromboembolie (ATE)	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			Asthma, Hyperventilation	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Abdominalschmerzen ² , „akutes“ Abdomen, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe	Gastritis, Enteritis, Dyspepsie	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Akne Alopezie, Ausschlag ³ , Pruritus ⁴	Allergische Dermatitis, atopische Dermatitis, Neurodermatitis, Ekzem, Psoriasis, Hyperhidrose, Chloasma, Pigmentstörungen/Hyperpigmentierung, Seborrhoe, Kopfschuppen, Hirtismus, Hautveränderungen, Hautreaktionen, Orangenhaut, Sternnävus, Hypertrichose	Urtikaria, Erythema nodosum, Erythema multiforme
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen			Rückenschmerzen, Knochen- und Muskelbeschwerden, Myalgie, Schmerzen in den Gliedmaßen	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Brustschmerzen ⁵	Irreguläre Abbruchblutung ⁶ , Zwischenblutung ⁷ , Brustvergrößerung, Brustödem, Dysmenorrhoe, vaginaler Ausfluss, Ovarialzysten, Beckenschmerzen, Veränderungen der vaginalen Sekretion	Zervikale Dysplasie, Zysten der Adnexa uteri, Schmerzen der Adnexa uteri, Brustzysten, fibrozystische Mastopathie, Dyspareunie, Galaktorrhoe, Menstruationsstörungen	Brustsekretion

Systemorganklassen	Häufigkeit von Nebenwirkungen			
	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen			Manifestation einer asymptomatischen akzessorischen Brust	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Müdigkeit ⁹ , Schwäche	Grippeartige Symptome, Brustschmerzen, periphere Ödeme, Entzündung, Pyrexie, Reizbarkeit	Flüssigkeitsretention
Untersuchungen		Gewichtsveränderungen ¹⁰	Erhöhung der Bluttriglyzeride, Hypercholesterinämie	

¹ einschließlich Erhöhung der Herzfrequenz

² einschließlich Schmerzen im oberen und unteren Abdomen, Bauchbeschwerden, Blähungen

³ einschließlich makuläres Exanthem

⁴ einschließlich generalisierter Pruritus

⁵ einschließlich Brustbeschwerden und Spannung in der Brust

⁶ einschließlich Menorrhagie, Hypomenorrhoe, Oligomenorrhoe und Amenorrhoe

⁷ umfasst Vaginalblutung und Metrorrhagie

⁸ einschließlich Brustschwellung/Turgor

⁹ einschließlich Asthenie und allgemeine Befindlichkeitsstörung

¹⁰ einschließlich Gewichtszunahme, -abnahme und -schwankungen

Um eine bestimmte Nebenwirkung zu beschreiben, wurden jeweils die am besten zutreffenden MedDRA-Begriffe (Version 12.0) angeführt. Synonyme oder damit verbundene Erkrankungen werden nicht angeführt, 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 ausführlicher besprochen werden.

Zusätzlich wurden unter Anwendung kombinierter oraler Kontrazeptiva folgende Nebenwirkungen berichtet (siehe Abschnitt 4.4):

- Änderung der Glukosetoleranz oder Beeinflussung der peripheren Insulinresistenz
- Lebertumore (gutartig und bösartig)
- Leberfunktionsstörungen
- Auftreten oder Verschlechterung von Erkrankungen, für die ein Zusammenhang mit der KOK-Einnahme nicht eindeutig ist: Ikterus und/oder Pruritus im Zusammenhang mit Cholestase; Gallensteinbildung; Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, Porphyrie, systemischer Lupus erythematodes, Herpes gestationis, Sydenham-Chorea, hämolytisch-urämisches Syndrom, cholestatischer Ikterus; otosklerosebedingter Hörverlust, Zervixkarzinom.
- Chloasma
- Bei Frauen mit hereditärem Angioödem können exogen zugeführte Östrogene Symptome eines Angioödems auslösen oder verschlimmern.

Die Häufigkeit der Diagnose von Brustkrebs ist bei Anwenderinnen oraler Kontrazeptiva geringfügig erhöht. Da Brustkrebs bei Frauen unter 40 Jahren selten auftritt, ist die Zahl der zusätzlichen

Erkrankungen im Vergleich zum Gesamtrisiko klein. Ein kausaler Zusammenhang mit der Anwendung von KOK ist nicht bekannt. Für weitere Informationen siehe Abschnitte 4.3. und 4.4.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 Wien

Österreich

Fax: +43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Die akute orale Toxizität von Ethinylestradiol und Dienogest ist gering. Symptome einer Überdosierung mit kombinierten oralen Kontrazeptiva bei Erwachsenen und Kindern können umfassen: Übelkeit, Erbrechen, Spannungsgefühl in der Brust, 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 Östrogene, fixe Kombination, ATC-Code: G03AA16

Bonisara ist ein Kombinationspräparat zur oralen Kontrazeption, bestehend aus dem Östrogen Ethinylestradiol und dem Gestagen Dienogest.

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

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

Die Ovulationshemmdosis von Dienogest allein wurde mit 1 mg/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 bis 4 Stunden erreicht. Während der Resorption und des First-pass-Effektes in der Leber wird Ethinylestradiol umfassend metabolisiert, was zu einer mittleren oralen Bioverfügbarkeit von ca. 44 % führt.

Verteilung

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

Biotransformation

Ethinylestradiol wird durch präsystemische Konjugation in der Schleimhaut des Dünndarms und in der Leber abgebaut. Ethinylestradiol wird primär durch aromatische Hydroxylierung metabolisiert; dabei werden verschiedene hydroxylierte und methylierte Metabolite gebildet, die als freie Metaboliten oder als Glucuronid- oder Sulfat-Konjugate im Serum nachweisbar sind. Ethinylestradiol unterliegt einem enterohepatischen Kreislauf.

Elimination

Die Serumspiegel von Ethinylestradiol sinken in zwei Phasen, die durch Halbwertszeiten von etwa 1 Stunde bzw. 10 - 20 Stunden gekennzeichnet sind.

Ethinylestradiol wird nicht in unveränderter Form ausgeschieden. Die Metaboliten werden über den Urin und die Galle in einem Verhältnis von 4:6 ausgeschieden.

Die Eliminationshalbwertszeit der Metaboliten beträgt ungefähr 1 Tag.

Steady-state-Bedingungen

Steady-state-Bedingungen werden in der 2. Hälfte des Behandlungszyklus erreicht, wenn die Serumspiegel von Ethinylestradiol etwa zweimal höher im Vergleich zur Einzeldosis sind.

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 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 kortikosteroidbindendes 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 bis 45 l.

Biotransformation

Dienogest wird vorwiegend durch Hydroxylierung und durch Konjugation zu endokrinologisch weitgehend inaktiven Metaboliten abgebaut. Diese Metaboliten werden sehr schnell aus dem Plasma eliminiert, sodass neben dem unveränderten Dienogest im menschlichen Plasma kein wesentlicher Metabolit gefunden wurde. Die Gesamt-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 verabreichten Dosis eliminiert, wobei der Hauptteil, d.h. 42 %, in den ersten 24 Stunden hauptsächlich über den Urin ausgeschieden wird.

Steady-state-Bedingungen

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

Präklinische Studien mit Ethinylestradiol und Dienogest ergaben die erwarteten östrogenen und gestagenen Effekte.

Präklinische Daten basierend auf üblichen Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität, karzinogenem Potential und Reproduktionstoxizität ergaben keine Hinweise auf besondere Risiken für die Anwendung beim Menschen. Es ist jedoch zu bedenken, dass Sexualsteroid das Wachstum bestimmter hormonabhängiger Gewebe und Tumoren fördern können.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Lactose-Monohydrat
Maisstärke
Povidon (30 LP)
Carboxymethylstärke-Natrium
Magnesiumstearat

Filmüberzug

AquaPolish white bestehend aus:
Hypromellose
Hydroxypropylcellulose
Talkum
Gehärtetes Baumwollsaamenöl
Titandioxid (E 171)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackung (PVC/PVDC Aluminium) mit 21 Filmtabletten, 3 x 21 Filmtabletten oder 6 x 21 Filmtabletten in einer Faltschachtel

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen

Nicht verwendete Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den lokalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H., Wien

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z. Nr.: 1-30590

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 03. August 2011

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 26. Mai 2016

10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2018

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig