Exeltis
Rethinking healthcare

OMsan 0,030 mg/0,150 mg überzogene Tabletten

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

OMsan 0,030 mg/0,150 mg überzogene Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine überzogene Tablette enthält 150 Mikrogramm Levonorgestrel und 30 Mikrogramm Ethinylestradiol.

Bestandteil mit bekannter Wirkung:
Eine überzogene Tablette enthält 32,57 mg Lactose-Monohydrat und 19,371 mg Saccharose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Überzogene Tablette

Gelbe, glänzende, runde, bikonvexe überzogene Tablette.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Orale Kontrazeption.

Bei der Entscheidung, OMsan 0,030 mg/0,150 mg 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 OMsan 0,030 mg/0,150 mg mit dem anderer kombinierter hormonaler Kontrazeptiva (KHK) verglichen werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Bei bekannter oder vermuteter Schwangerschaft darf die Einnahme von OMsan 0,030 mg/0,150 mg nicht begonnen oder fortgesetzt werden.

Art der Anwendung: zum Einnehmen

Einnahme von OMsan 0,030 mg/0,150 mg

Die Tabletten müssen täglich ungefähr zur gleichen Zeit eingenommen werden, bei Bedarf mit etwas Flüssigkeit, in der auf der Blisterpackung angegebenen Reihenfolge. 21 aufeinanderfolgende Tage lang ist täglich eine Tablette einzunehmen. Mit jeder weiteren Packung wird nach einem 7-tägigen tablettenfreien Intervall begonnen, während dessen normalerweise eine Entzugsblutung eintritt. Diese beginnt normalerweise am 2. oder 3.Tag nach der Einnahme der letzten Tablette und ist möglicherweise noch nicht beendet, bevor mit der folgenden Packung begonnen wird.

Beginn der Einnahme von OMsan 0,030 mg/0,150 mg

- Keine vorherige Anwendung von hormonellen Kontrazeptiva (im vergangenen Monat)
  Die Tabletteneinnahme beginnt am 1. Tag des natürlichen Zyklus der Frau beginnen (also am ersten Tag ihrer Monatsblutung). Die Einnahme kann auch an Tag 2 bis 5 beginnen, aber in diesem Fall wird während der ersten 7 Tage des ersten Zyklus eine zusätzliche Barrieremethode empfohlen.
- Wechsel von einem kombinierten hormonellen Kontrazeptivum (kombiniertes orales Kontrazeptivum – KOK), Vaginalring oder transdermalen Pflaster
  Die Anwenderin sollte mit OMsan 0,030 mg/0,150 mg am besten am Tag nach der letzten aktiven Tablette (die letzte Tablette, die Wirkstoffe enthält) ihres vorherigen KOK beginnen, spätestens jedoch an dem Tag, der auf das übliche tablettenfreie Intervall oder das Intervall mit Placebotabletten ihres vorigen KOK folgt. Falls ein Vaginalring oder ein transdermales Pflaster angewendet wurden, ist die Einnahme von OMsan 0,030 mg/0,150 mg vorzugsweise am Tag der Entfernung des Vaginalrings/Pflasters zu beginnen, spätestens jedoch dann, wenn die nächste Anwendung des vorherigen Produktes fällig gewesen wäre.
- Wechsel von einem Gestagenmonopräparat (Gestagen-Monopille, -Injektion, -Implantat) oder von einem Gestagen freisetzenden Intrauterinpessar (IUP)
  Die Anwenderin kann jederzeit von einer Gestagen-Monopille (von einem Implantat oder IUP am Tag von deren Entfernung; von einer Injektion zu dem Zeitpunkt, an dem die nächste Injektion fällig wäre) umstellen, in all diesen Fällen ist ihr aber zu empfehlen, während der ersten 7 Tage der Tabletteneinnahme zusätzlich eine Barrieremethode anzuwenden.
- Nach einem Abort im ersten Trimester
  Die Anwenderin kann sofort mit der Einnahme beginnen. In diesem Fall sind keine zusätzlichen empfängnisverhütenden Maßnahmen erforderlich.
- Nach einer Entbindung oder einem Abort im zweiten Trimester
  Da in dem unmittelbar auf eine Entbindung folgenden Zeitraum das Risiko thromboembolischer Ereignisse erhöht ist, sollte die Einnahme oraler Kontrazeptiva nicht früher als 28 Tage nach einer Geburt bei nicht stillenden Frauen oder nach einem Abort im zweiten Trimester begonnen werden. Während der ersten 7 Einnahmetage soll zusätzlich eine nicht-hormonale Verhütungsmethode angewendet werden. Wenn jedoch bereits Geschlechtsverkehr stattgefunden hat, muss eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden, bevor mit dem KOK begonnen wird, oder muss die Anwenderin muss bis zu ihrer ersten Monatsblutung warten.

Für stillende Frauen siehe Abschnitt 4.6. Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit.

Dauer der Anwendung
OMsan 0,030 mg/0,150 mg kann solange angewendet werden, wie eine hormonale Methode der Kontrazeption gewünscht wird und die Vorteile einer hormonalen Kontrazeption die gesundheitlichen Risiken überwiegen (zu regelmäßigen Kontrolluntersuchungen siehe Abschnitt 4.4).

Vorgehen bei vergessener Einnahme

OMsan 0,030 mg/0,150 mg enthält eine sehr niedrige Dosis beider Hormone, und demzufolge ist die Wirksamkeitsspanne sehr gering, wenn eine Tablette vergessen wird. Wenn die Anwenderin eine Tablette **weniger als 12 Stunden** zu spät einnimmt, ist der Verhütungsschutz nicht verringert. Die Anwenderin sollte die vergessene Tablette sofort einnehmen und mit der Einnahme der weiteren Tabletten zur üblichen Zeit fortfahren.
Wenn die Anwenderin eine Tablette **mehr als 12 Stunden** zu spät einnimmt, ist der Verhütungsschutz nicht mehr voll gewährleistet. Wenn die auf die vergessene Einnahme folgende übliche Entzugsblutung ausbleibt, muss eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden, bevor mit einer neuen Blisterpackung begonnen wird. Die Vorgehensweise bei vergessener Einnahme orientiert sich an den folgenden beiden Grundregeln:

1. Die Tabletteneinnahme darf niemals länger als für 7 Tage unterbrochen werden.
2. 7 Tage ununterbrochene Tabletteneinnahme sind notwendig, um eine adäquate Suppression der Hypothalamus-Hypophysen-Ovar-Achse zu erreichen.

Entsprechend können für die tägliche Praxis folgende Empfehlungen gegeben werden:

Woche 1

Die Anwenderin sollte die letzte vergessene Tablette einnehmen, sobald sie daran denkt, auch wenn das bedeutet, dass sie zwei Tabletten zugleich einnehmen muss. Dann ist die Einnahme der Tabletten zur üblichen Zeit fortzusetzen. Zusätzlich sollte für die nächsten 7 Tage eine Barrieremethode, wie z. B. ein Kondom, angewendet werden. Wenn in den 7 Tagen davor Geschlechtsverkehr stattgefunden hat, ist die Möglichkeit einer Schwangerschaft in Betracht zu ziehen. Je mehr Tabletten vergessen wurden und je näher diese zeitlich am wirkstofffreien Intervall liegen, umso höher ist das Risiko einer Schwangerschaft.

Woche 2

Die Anwenderin sollte die letzte vergessene Tablette einnehmen, sobald sie daran denkt, auch wenn dies bedeutet, dass sie zwei Tabletten gleichzeitig einnehmen muss. Dann ist die Einnahme der Tabletten zur üblichen Zeit fortzusetzen. Vorausgesetzt, die Anwenderin hat ihre Tabletten in den 7 Tagen vor der vergessenen Einnahme korrekt eingenommen, sind zusätzliche kontrazeptive Maßnahmen nicht erforderlich. Wenn sie jedoch mehr als 1 Tablette vergessen hat, ist der Anwenderin anzuraten, 7 Tage lang zusätzliche Schutzmaßnahmen zu ergreifen.

Woche 3

Das Risiko reduzierter Zuverlässigkeit besteht aufgrund des bevorstehenden 7-tägigen wirkstofffreien Intervalls. Durch eine Anpassung des Tabletteneinnahmeplans kann jedoch ein reduzierter Empfängnisschutz noch verhindert werden. Wenn eine der folgenden Optionen eingehalten wird, müssen unter der Voraussetzung, dass die Anwenderin in den 7 Tagen vor der ersten vergessenen Einnahme alle Tabletten korrekt eingenommen hat, besteht keine Notwendigkeit für zusätzliche Verhütungsmaßnahmen. Wenn dies nicht der Fall ist, sollte die Anwenderin die erste dieser beiden Optionen

wählen und in den folgenden 7 Tagen zusätzliche Verhütungsmaßnahmen ergreifen.

1. Die Anwenderin sollte die letzte vergessene Tablette einnehmen, sobald sie daran denkt, auch wenn das bedeutet, dass sie zwei Tabletten zugleich einnehmen muss. Dann fährt sie mit Einnahme der Tabletten zur üblichen Zeit fort. Mit der folgenden Blisterpackung muss begonnen werden, sobald die aktuelle Blisterpackung beendet ist, d. h. es gibt keine Einnahmepause zwischen den Packungen. Es ist unwahrscheinlich, dass die Anwenderin bis zum Ende der zweiten Packung eine Entzugsblutung haben wird, an den Tagen mit Tabletteneinnahme können jedoch Schmier- oder Durchbruchblutungen auftreten.
2. Der Anwenderin kann auch empfohlen werden, die Einnahme der Tabletten aus der aktuellen Blisterpackung zu beenden. Sie sollte dann ein tablettenfreies Intervall von bis zu 7 Tagen einhalten, wobei die Tage der vergessenen Tabletten mitgezählt werden, und danach mit der nächsten Blisterpackung fortfahren.

Hat die Anwenderin die Einnahme mehrerer Tabletten vergessen und setzt im ersten normalen tablettenfreien Intervall keine Entzugsblutung ein, sollte die Möglichkeit einer Schwangerschaft in Betracht gezogen werden.

Empfehlung bei gastrointestinalen Erkrankungen
Bei schweren gastrointestinalen Erkrankungen (z. B. Erbrechen oder Diarrhö) werden die Wirkstoffe möglicherweise nicht vollständig resorbiert und es müssen zusätzliche Verhütungsmaßnahmen ergriffen werden. Wenn das Erbrechen innerhalb von 3 bis 4 Stunden nach der Tabletteneinnahme eintritt, sollte so schnell wie möglich eine neue Tablette (als Ersatz) eingenommen werden. Die neue Tablette sollte nach Möglichkeit innerhalb von 12 Stunden nach der üblichen Zeit der Tabletteneinnahme eingenommen werden. Wenn mehr als 12 Stunden vergangen sind, gilt die Empfehlung bezüglich vergessener Tabletten aus Abschnitt 4.2 „Umgang mit vergessenen Tabletten“. Wenn die Anwenderin ihren normalen Einnahmeplan nicht ändern möchte, muss sie die Ersatztablette(n) aus einer anderen Blisterpackung einnehmen.
Bei anhaltenden oder wiederkehrenden gastrointestinalen Störungen sollten zusätzlich nicht-hormonale Kontrazeptionsmethoden angewendet und der Arzt informiert werden.

Verschieben einer Entzugsblutung und Veränderung des Wochentags des Periodenbeginns

Zum Verschieben einer Monatsblutung sollte die Anwenderin ohne tablettenfreies Intervall mit der nächsten Blisterpackung OMsan 0,030 mg/0,150 mg fortfahren. Die Zyklusverlängerung kann bis zum Ende der zweiten Packung so lange wie gewünscht fortgesetzt werden. Während der Verlängerung können Durchbruch- oder Schmierblutungen auftreten. Die reguläre Einnahme von OMsan 0,030 mg/0,150 mg kann nach dem üblichen 7-tägigen tablettenfreien Intervall wieder aufgenommen werden. Um ihre Blutung auf einen anderen Wochentag als mit dem aktuellen Einnahmeplan gewohnt zu verschieben, kann die Anwenderin das nächste tablettenfreie Intervall um so viele Tage wie gewünscht verkürzen. Je kürzer das Intervall ist, umso höher ist das Risiko, dass keine Entzugsblutung einsetzt, sondern eine Durchbruch- oder Schmierblutung während der Einnahme der folgenden Packung auftritt (wie beim Verschieben einer Monatsblutung).

4.3 Gegenanzeigen

Kombinierte orale Kontrazeptiva (KOK) dürfen bei Vorliegen einer der folgenden Erkrankungen nicht angewendet werden. Wenn eine dieser Erkankungen während der Anwendung des KOK zum ersten Mal auftritt, muss das Arzneimittel sofort abgesetzt werden.

- Bestehende Schwangerschaft oder Verdacht darauf
- Vorliegen einer oder Risiko für eine venöse Thromboembolie (VTE)
  - Venöse Thromboembolie – bestehende VTE (auch unter Therapie mit Antikoagulanzien) oder VTE in der Vorgeschichte (z. B. tiefe Venenthrombose [TVT] oder Lungenembolie [LE])
  - Bekannte erbliche oder erworbene Prädisposition für 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 arterielle Thromboembolie, wie z. B. Hyperhomocysteinämie und Antiphospholipid-Antikörper (Anticardiolipin-Antikörper, Lupusantikoagulans), eine thrombogene Valvulopathie oder thrombogene Herzrhythmusstörungen.
  - Migräne mit fokalen neurologischen Symptomen in der Vorgeschichte, wie z. B. Aura
  - 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
    - Rauchen (siehe Abschnitt 4.4)
- Bestehende oder vorausgegangene Pankreatitis, wenn diese mit schwerer Hypertriglyzeridämie einhergeht
- Bestehende oder vorausgegangene schwere Lebererkrankungen, solange sich die Leberfunktionswerte nicht normalisiert haben (auch Dubin-Johnson und Rotor-Syndrom)
- Bestehende oder vorausgegangene Lebertumoren (gut- oder bösartig)
- Bekannte oder vermutete sexualhormonabhängige maligne Erkrankungen (z. B. der Genitalorgane oder der Brust)
- Undiagnostizierte Vaginalblutungen
- Amenorrhö unbekannter Ursache
- Überempfindlichkeit gegenüber den Wirkstoffen oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

OMsan 0,030 mg/0,150 mg ist kontraindiziert für die gleichzeitige Anwendung mit Arzneimitteln, die Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir enthalten, mit Arzneimitteln, die Glecaprevir/Pibrentasvir oder Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir enthalten (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Gründe für die sofortige Beendigung der Einnahme von OMsan 0,030 mg/0,150 mg (siehe Abschnitt 4.3):

- eingetretene Schwangerschaft oder Verdacht darauf
- erste Anzeichen von Venenentzündungen bzw. Anzeichen für eine mögliche Thrombose (auch Netzhautthrombose), Embolie oder Myokardinfarkt (siehe „Warnhinweise“ weiter unten)
- ständig erhöhter Blutdruck auf Werte über 140/90 mmHg. Die neuerliche Einnahme von KOK kann erwogen werden, sobald sich die Blutdruckwerte unter antihypertensiver Behandlung normalisiert haben.
- geplante Operation (mindestens 4 Wochen vorher) und/ oder längere Immobilisation (z. B. nach Unfällen). Die Einnahme sollte frühestens 2 Wochen nach vollständiger Remobilisierung wieder aufgenommen werden.
- erstmaliges Auftreten oder Verschlechterung einer Migräne
- wenn Kopfschmerzen ungewohnt häufig, anhaltend oder stark auftreten bzw. sich plötzlich fokale neurologische Symptome entwickeln (mögliche erste Anzeichen eines Schlaganfalls)
- starke Oberbauchschmerzen, Lebervergrößerung oder Anzeichen einer intraabdominellen Blutung (mögliche Hinweise auf einen Lebertumor)
- Auftreten von Ikterus, Hepatitis, generalisiertem Pruritus, Cholestase sowie auffälligen Leberfunktionswerten. Bei eingeschränkter Leberfunktion werden Steroidhormone vermindert metabolisiert.
- akute Entgleisung eines Diabetes mellitus
- Neu- oderWiederauftreten einer Porphyrie

Erkrankungen/ Risikofaktoren, die eine besondere ärztliche Überwachung erfordern:

- Rauchen
- Frauen ab 35 Jahre (siehe „Warnhinweise“ weiter unten)
- Adipositas
- Herz- und Nierenerkrankungen, da der Wirkstoff Ethinylestradiol zu einer Flüssigkeitsretention führen kann

- oberflächliche Phlebitiden, stark ausgeprägte Neigung zu Varikosis, periphere Durchblutungsstörungen, da diese mit dem Auftreten von Thrombosen vergesellschaftet sein können
- Blutdruckanstieg (auf über 140/90 mmHg)
- Migräne
- Depressionen
- Epilepsie. Bei einer Zunahme epileptischer Anfälle unter OMsan 0,030 mg/0,150 mg sollte die Anwendung anderer kontrazeptiver Methoden in Betracht gezogen werden.
- verminderte Glucosetoleranz/ Diabetes mellitus. Da KOK die periphere Insulinresistenz und die Glucosetoleranz beeinflussen können, ändert sich möglicherweise die erforderliche Dosis von Insulin oder anderen Antidiabetika.
- Fettstoffwechselstörungen. Levonorgestrel, der Gestagenanteil in OMsan 0,030 mg/0,150 mg , kann zu einer Erhöhung der Lipoproteine mit geringer Dichte (LDL) führen. Die Dosierung einer bestehenden lipidsenkenden Therapie ist ggf. zu ändern. Bei Anwenderinnen mit Fettstoffwechselstörungen kann Ethinylestradiol, der Estrogenanteil, zu starken Erhöhungen der Plasmatriglyceride und nachfolgend zu Pankreatitis und anderen Komplikationen führen (siehe Abschnitt 4.3). Bei Frauen mit unkontrollierter Dyslipidämie sollten alternative Verhütungsmethoden in Betracht gezogen werden.
- Sichelzellenanämie
- Chorea minor (Sydenham)
- vorausgegangene Lebererkrankungen
- Gallenblasenerkrankungen
- Uterus myomatosus
- chronisch-entzündliche Darmerkrankungen (Morbus Crohn, Colitis ulcerosa)
- Otosklerose
- Lupus erythematodes
- hämolytisch-urämisches Syndrom
- längere Immobilisierung (siehe auch unter „Gründe für die sofortige Beendigung der Einnahme“)

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.

Warnhinweise

Sofern eine(r) der unten genannten Erkrankungen/Risikofaktoren vorliegt, sollte der Nutzen der KOK gegen die möglichen Risiken für die jeweilige Anwenderin abgewogen und mit dieser besprochen werden, bevor sich die Anwenderin für eine Anwendung entscheidet. Im Falle einer Verschlimmerung oder des ersten Auftretens solcher Erkrankungen oder Risikofaktoren sollte sich die Anwenderin an ihren Arzt wenden. Dem Arzt obliegt dann die Entscheidung, ob das KOK abgesetzt werden sollte.

Risiko für eine venöse Thromboembolie (VTE)

Die Anwendung von kombinierten hormonellen Kontrazeptiva (KHK) erhöht das Risiko für eine venöse Thromboembolie (VTE) im Vergleich zur Nichtanwendung. Arzneimittel, die Levonorgestrel (Omsan 0,030 mg/ 0,150 mg), Norgestimat oder Norethisteron enthalten, sind mit dem geringsten Risiko für eine VTE verbunden. Die Entscheidung OMsan 0,030 mg/0,150 mg anzuwenden, 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 Omsan0,030 mg/0,150 mg, wie ihre vorliegenden individuellen Risikofaktoren dieses Risiko beeinflussen, und dass ihr Risiko für VTE in ihrem allerersten Anwendungsjahr am höchsten ist. Es gibt zudem Hinweise, dass das Risiko erhöht ist, wenn die Anwendung eines KHK nach einer Unterbrechung von 4 oder mehr Wochen wieder aufgenommen wird.

Ungefähr 2 von 10.000 Frauen, die kein KHK anwenden und nicht schwanger sind, erleiden im Verlauf eines Jahres eine VTE. Bei einer einzelnen Frau kann das Risiko jedoch in Abhängigkeit von ihren zugrunde liegenden Risikofaktoren bedeutend höher sein (siehe unten). Epidemiologische Studien mit Frauen, die niedrig dosierte (< 50 µg Ethinylestradiol) kombinierte orale Kontrazeptiva anwenden, ergaben, dass im Verlauf eines Jahres bei ca. 6 bis 12 von 10.000 Frauen eine VTE auftritt, dieses Risiko variiert jedoch abhängig vom Gestagen.

Ungefähr 6[1] von 10.000 Frauen, die ein Levonorgestrel haltiges KHK anwenden, erleiden im Verlauf eines Jahres eine VTE..Die Anzahl an VTE pro Jahr unter niedrig dosierten KHK ist geringer als die erwartete Anzahl während der Schwangerschaft oder in der Zeit nach der Geburt. VTE können in 1 bis 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, Gehirn 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).

OMsan 0,030 mg/0,150 mg ist kontraindiziert, wenn bei einer Frau mehrere Risikofaktoren gleichzeitig bestehen, die sie insgesamt einem hohen Risiko für eine Venenthrombose aussetzen (siehe Abschnitt 4.3). Weist eine Frau mehr als einen Risikofaktor auf, ist es möglich, dass der Anstieg des Risikos das Risiko der Summe der einzelnen Faktoren übersteigt – in diesem Fall muss ihr Gesamtrisiko für eine VTE in Betracht gezogen werden. Wenn das Nutzen/Risiko-Verhältnis als ungünstig erachtet wird, darf ein KHK nicht verschrieben werden (siehe Abschnitt 4.3).

Siehe Tabelle

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).

1 Mittelwert der Spannweite 5 – 7 pro 10.000 Frauenjahre, auf der Grundlage eines relativen Risikos für Levonorgestrelhaltige KHK versus Nichtanwendung von ungefähr 2,3 bis 3,6.

Tabelle: Risikofaktoren für VTE

Risikofaktor	Anmerkung
Adipositas (Body-Mass-Index über 30 kg/m²)	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 der Tablette (bei einer geplanten Operation mindestens vier Wochen vorher) zu unterbrechen und erst zwei Wochen nach der kompletten Mobilisierung wieder aufzunehmen. Es ist eine andere Verhütungsmethode anzuwenden, um eine ungewollte Schwangerschaft zu verhindern. Eine antithrombotische Therapie muss erwogen werden, wenn OMsan 0,030 mg/0,150 mg 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, hämolytischesurämisches Syndrom, chronisch entzündliche Darmerkrankung (Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa) und Sichelzellkrankheit
Zunehmendes Alter	Insbesondere älter als 35 Jahre.
Die ersten 4 Wochen nach einer Geburt oder einer Fehlgeburt im 2. Trimester	

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 oder weniger schwerwiegende Ereignisse fehlinterpretiert werden (z. B. als Atemwegsinfektionen).
Andere Anzeichen für einen Gefäßverschlusskönnen plötzlicher Schmerz sowie Schwellung und leicht bläuliche Verfärbung einer Extremität sein.
Tritt der Gefäßverschluss im Auge auf, können die Symptome von einem schmerzlosen verschwommenem 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). OMsan 0,030 mg/0,150 mg 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).

Siehe Tabelle

Tabelle: Risikofaktoren für ATE

Risikofaktor	Anmerkung
Zunehmendes Alter	Insbesondere älter als 35 Jahre.
Rauchen	Das Risiko nimmt mit zunehmendem Alter und Zigarettenkonsum zu. Frauen ist anzuraten, nicht zu rauchen, wenn sie ein KHK anwenden möchten. Frauen über 35 Jahre, die weiterhin rauchen, ist dringend zu empfehlen, eine andere nicht-hormonale Verhütungsmethode anzuwenden.
Hypertonie	
Adipositas (Body-Mass-Index über 30 kg/m²)	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 gentische 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 weisen 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.

Tumore

Einige epidemiologische Studien weisen darauf hin, dass die langfristige Anwendung von KOK (> 5 Jahre) mit einem erhöhten Risiko für Gebärmutterhalskrebs verbunden ist. Es besteht aber noch immer Unstimmigkeit darüber, in welchem Ausmaß dieser Befund auch auf das Sexualverhalten und auf andere Faktoren, wie z. B. das humane Papillomavirus (HPV), zurückzuführen ist.

Eine Metaanalyse basierend auf 54 epidemiologischen Studien ergab, dass Frauen, die derzeit ein KOK einnehmen, ein geringfügig erhöhtes Brustkrebsrisiko (RR = 1,24) aufweisen. Dieses erhöhte Risiko geht innerhalb von 10 Jahren nach Absetzen der KOK allmählich zurück. Da Brustkrebs bei Frauen unter 40 Jahren relativ selten auftritt, ist die Anzahl zusätzlicher Brustkrebserkrankungen bei ehemaligen oder momentanen Anwenderinnen oraler Kontrazeptiva klein im Vergleich zum Gesamtrisiko für Brustkrebs. Diese Studien liefern keinen Nachweis der Ursachen.

Das beobachtete erhöhte Risiko ist möglicherweise auf eine frühzeitigere Diagnose des Brustkrebses bei Anwenderinnen, die biologischen Wirkungen der KOK oder auch eine Kombination von beiden zurückzuführen. Die bei Anwenderinnen diagnostizierten Tumore scheinen in einem früheren klinischen Stadium zu sein als die bei Nicht-Anwenderinnen diagnostizierten Tumore.

In seltenen Fällen sind bei Anwenderinnen von KOK über gutartige und noch seltener bösartige Lebertumore beobachtet worden. In Einzelfällen führten diese Tumore zu lebensbedrohlichen intraabdominellen Blutungen. Ein Lebertumor sollte in die differentialdiagnostischen Überlegungen einbezogen

werden, wenn starke Oberbauchbeschwerden, eine Lebervergrößerung oder Anzeichen einer intraabdominellen Blutung bei KOK-Anwenderinnen auftreten.

Augenerkrankungen

Bei der Anwendung von KOK wurde über Fälle von Thrombosen der Retinagefäße berichtet, die zu einem teilweisen oder auch vollständigen Verlust des Sehvermögens führen können. Bei entsprechenden Anzeichen oder Symptomen wie z. B. Veränderungen des Sehvermögens, Hervortreten des Bulbus, Doppeltsehen, Papillenödemen oder Gefäßveränderungen der Retina sind kombinierte orale Kontrazeptiva abzusetzen und die Ursache unverzüglich zu ermitteln.

Sonstige Erkrankungen

Frauen mit einer Hypertriglyceridämie oder einer diesbezüglich positiven Familienanamnese können ein erhöhtes Risiko für Pankreatitis haben, wenn sie KOK anwenden.

Obwohl bei vielen Frauen, die KOK anwenden, ein geringer Blutdruckanstieg berichtet wurde, sind klinisch relevante Blutdruckerhöhungen selten. Nur in diesen seltenen Fällen ist ein sofortiges Absetzen des KOK gerechtfertigt. Bisher konnte kein systemischer Zusammenhang zwischen der Einnahme von KOKs und einer klinischen Hypertonie begründet werden. Sofern während der KOK-Anwendung bei vorbestehender Hypertonie, konstant erhöhten Blutdruckwerten oder einer signifikanten Blutdruckerhöhung die Anwenderin nicht adäquat auf eine antihypertensive Behandlung angespricht, ist das KOK abzusetzen. Sofern angezeigt, kann die KOK-Anwendung wiederaufgenommen werden, wenn mit der antihypertensiven Therapie normotensive Werte erreicht werden können.

Berichten zufolge können die folgenden Erkrankungen sowohl in der Schwangerschaft als auch bei KOK-Anwendung auftreten oder sich verschlimmern, doch sind die Belege eine Verbindung mit der KOK-Anwendung nicht beweiskräftig: Gelbsucht und/oder Pruritus im Zusammenhang mit Cholestase; Gallensteine; Porphyrie; systemischer Lupus erythematodes; hämolytisch-urämisches Syndrom, Chorea-Sydenham; Herpes gestationis; Otosklerose-bedingter Gehörverlust.

Akute oder chronische Leberfunktionsstörungen können eine Unterbrechung der KOK-Einnahme erforderlich machen, bis sich die Leberfunktionswerte wieder normalisiert haben. Ein Rezidiv von cholestatischer Gelbsucht und/oder mit Cholestase-bedingtem Pruritus, der/die zuvor während der Schwangerschaft oder bei einer früheren Anwendung von Sexualsteroiden aufgetreten war, erfordert das Absetzen des KOK.

Bei Frauen mit durch kombinierte orale Kontrazeptiva bedingter Cholestase in der Vorgeschichte oder bei Frauen mit Cholestase während einer früheren Schwangerschaft ist eher damit zu rechnen, dass unter der Einnahme von kombinierten oralen Kontrazeptiva diese Erkrankung auftritt.Wenn diese Patientinnen ein kombiniertes orales Kontrazeptivum erhalten, müssen sie sorgfältig überwacht werden und, wenn die Erkrankung wieder auftritt, muss die Anwendung des oralen Kontrazeptivums beendet werden.

KOK können zwar einen Effekt auf die periphere Insulinresistenz und Glukosetoleranz haben, es liegen jedoch keine Nachweise dafür vor, dass die Therapie bei Diabetikerinnen, die ein niedrig dosiertes KOK (mit einem Gehalt von < 0,05 mg Ethinylestradiol) anwenden, geändert werden muss. Diabetikerinnen sollten jedoch insbesondere in der Anfangsphase der KOK-Anwendung sorgfältig beobachtet werden.

Über eine Verschlimmerung von endogener Depression, von Epilepsie, von Morbus Crohn und von Colitis ulcerosa wurde während der Anwendung von KOK berichtet.

Ein Chloasma kann gelegentlich bei Frauen mit einem Chloasma gravidarum in der Vorgeschichte auftreten. Frauen mit einer Neigung zu Chloasma sollten während der Einnahme von KOK den Aufenthalt in der Sonne oder unter UV-Bestrahlung meiden.

Ärztliche Untersuchung/Beratung

Vor der Enleitung oder Wiederaufnahme der Behandlung mit OMsan 0,030 mg/0,150 mg 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 OMsan 0,030 mg/0,150 mg 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 sollten 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 KOK kann im Fall von z. B. vergessener Einnahme (siehe Abschnitt 4.2), gastrointestinalen Störungen während der Einnahme der Tabletten (siehe Abschnitt 4.2) oder wenn gleichzeitig bestimmte andere Arzneimittel eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.5) reduziert sein.

Wenn KOK und Johanniskraut gleichzeitig eingenommen werden, wird eine zusätzliche nicht-hormonale Verhütungsmethode empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Unregelmäßige Blutungen

Bei allen KOK kann es zu unregelmäßigen Blutungen (Schmier- oder Durchbruchblutungen) kommen, insbesondere in den ersten Monaten der Anwendung. Eine Beurteilung dieser Zwischenblutungen ist deshalb erst nach einer Umstellungsphase von ungefähr drei Zyklen sinnvoll. Bei mehr als 50 % der Anwenderinnen von levonorgestrel/ ethinylestradiolhaltigen oralen Kontrazeptiva wurden während der ersten sechs Einnahmezyklen Blutungen (Schmier- oder Durchbruchblutungen) beobachtet.

Wenn diese unregelmäßigen Blutungen bestehen bleiben oder nach vormals regelmäßigen Zyklen auftreten, sollten nichthormonelle Ursachen in Betracht gezogen werden und angemessene diagnostische Maßnahmen zum Ausschluss von Malignität oder Schwangerschaft eingeleitet werden. Eine Ausschabung kann notwendig sein.
Wenn beides ausgeschlossen wurde, kann OMsan 0,030 mg/0,150 mg weiter eingenommen oder zu einem anderen Präparat gewechselt werden.Wenn das KOK nicht regelmäßig eingenommen wurde, oder in Kombination mit bestimmten anderen Arzneimitteln, können Zwischenblutungen auftreten, die Hinweis auf eine reduzierte kontrazeptive Wirksamkeit sein können (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5).

Bei manchen Frauen kann die Entzugsblutung während des tablettenfreien Intervalls ausbleiben. Wenn das KOK nach den in Abschnitt 4.2 beschriebenen Anweisungen eingenommen wurde, ist eine Schwangerschaft unwahrscheinlich. Wenn das KOK jedoch vor der ersten ausgebliebenen Abbruchblutung nicht nach diesen Anweisungen eingenommen wurde oder wenn bereits zum zweiten Mal die Abbruchblutung ausbleibt, muss eine Schwangerschaft mit Sicherheit ausgeschlossen werden, bevor die KOK-Anwendung fortgesetzt wird.

Nach dem Absetzen von hormonalen Kontrazeptiva kann es längere Zeit dauern, bis wieder ein normaler Zyklus abläuft. Bei einigen Frauen kann es zu Amenorrhö möglicherweise mit Anovulation) oder Oligomenorrhö kommen, insbesondere wenn diese Zyklusstörungen früher schon aufgetreten waren.

Warnhinweise zu sonstigen Bestandteilen

Die Tablette enthält Lactose und Saccharose (Zucker). Patientinnen mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz, Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Saccharase-Isomaltase-Mangel sollten OMsan 0,030 mg/ 0,150 mg nicht einnehmen.

Exogen verabreichte Estrogene können Symptome eines hereditären und erworbenen Angioödems auslösen oder verschlimmern.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Hinweis: Die Fachinformationen der jeweils gleichzeitig verordneten Arzneimittel sollten auf mögliche Wechselwirkungen hin überprüft werden.

Einfluss anderer Arzneimittel auf OMsan 0,030 mg/0,150 mg

Wechselwirkungen können 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.

Frauen, die mit einem dieser Arzneimittel behandelt werden, sollten zusätzlich zum KOK vorübergehend eine Barrieremethode oder eine andere nicht-hormonale Verhütungsmethode 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.

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

Reduzierte Absorption:
Arzneimittel, die die gastrointestinale Motilität erhöhen, wie z. B. Metoclopramid, können die Absorption von Hormonen verringern.

Substanzen, die die Clearance von KOK erhöhen (verminderte Wirksamkeit von KOK durch Enzyminduktion) wie z. B.:
Rifampicin, Rifabutin, Barbiturate, Antiepileptika (wie Barbexaclon, Carbamazepin, Phenytoin, Primidon, Oxcarbazepin, Topiramat und Felbamat), Griseofulvin, Modafinil und einige Proteaseinhibitoren (z. B. Ritonavir). Pflanzliche Präparate, die Johanniskraut (Hypericum perforatum) enthalten, sollen nicht gleichzeitig mit OMsan 0,020 mg/0,100 mg verwendet werden, da sie die kontrazeptive Wirksamkeit von OMsan 0,020 mg/0,100 mg reduzieren können. Über Durchbruchblutungen und unbeabsichtigte Schwangerschaften wurde berichtet. Der enzyminduzierende Effekt kann bis zu
2 Wochen nach Beendigung der Behandlung mit Johanniskraut anhalten.

Substanzen mit unterschiedlicher Wirkung auf die Clearance von KOK, wie z. B.: Ritonavir, Nevirapin
Viele HIV/ HCV-Proteaseinhibitoren (z. B. Indinavir) und nicht-nukleosidale Reverse-Transkriptase-Hemmer können bei gleichzeitiger Verabreichung mit KOK die Plasmakonzentrationen von Estrogenen und Gestagenen erhöhen oder senken. Diese Veränderungen können in einigen Fällen klinisch relevant sein.

Folgende Wirkstoffe können die Serumkonzentration der in OMsan 0,030 mg/
0,150 mg enthaltenen Sexualsteroide erhöhen (Enzyminhibitoren):
- Wirkstoffe, die die Sulfatierungen von Ethinylestradiol in der Magen-Darm-Wand hemmen, z. B. Ascorbinsäure oder Paracetamol
- Atorvastatin (Erhöhung der AUC von Ethinylestradiol um 20 %)
- Wirkstoffe, die die mikrosomalen Enzyme in der Leber hemmen (starke und moderate CYP 3A4-Inhibitoren), wie Imidazol-Antimykotika (z. B. Itraconazol, Voriconazol,Fluconazol), Verapamil, Makrolide (z. B. Clarithromycin, Erythromycin, Troleandomycin), Diltiazem und Grapefruitsaft können die Plasmakonzentrationen von Estrogen und Gestagen oder beiden erhöhen.

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

Einfluss von OMsan 0,030 mg/0,150 mg auf andere Arzneimittel

Levonorgestrel/ Ethinylestradiol kann die Metabolisierung anderer Wirkstoffe beeinflussen
- über die Hemmung hepatisch-mikrosomaler Enzyme mit der Folge erhöhter Serumkonzentrationen von Wirkstoffen wie z. B. Diazepam (und einigen anderen Benzodiazepinen), Ciclosporin, Theophyllin, Melatonin, Tizanidin und Glukokortikoide
- über die Induktion der hepatischen Glukuronidierung mit der Folge erniedrigter Serumkonzentrationen z. B. von Clofibrat, Morphin, Lorazepam (sowie einigen anderen Benzodiazepinen) und Lamotrigin.

In vitro ist Ethinylestradiol ein reversibler Inhibitor von CYP 2C19, CYP 1A1 und CYP 1A2 sowie ein Mechanismus basierter Inhibitor von CYP 3A4/ 5, CYP 2C8 und CYP 2J2. In klinischen Studien führte die Anwendung eines hormonalen Kontrazeptivums, das Ethinylestradiol enthält, nicht zu einem erhöhten oder nur zu einem schwachen Anstieg der Plasmakonzentrationen von CYP 3A4-Substraten (z. B. Midazolam), während die Plasmakonzentrationen von CYP 1A2-Substraten schwach (z. B. Theophyllin) oder mäßig (z. B. Melatonin und Tizanidin) erhöht sein konnten.

Troleandomycin kann während der gleichzeitigen Verabreichung mit KOK das Risiko auf eine intrahepatische Cholestase erhöhen.

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

Labortests

Die Anwendung von steroidalen Kontrazeptiva kann die Ergebnisse bestimmter Labortests beeinflussen, u. a. die biochemischen Parameter von Leber-, Schilddrüsen-, Nebennierenrinden- und Nierenfunktion sowie die Plasmaspiegel der Trägerproteine (z. B. SHBG, Lipoproteine), die Parameter des Kohlenhydratstoffwechsels sowie die Gerinnungs- und Fibrinolyseparameter und die Serum-Folsäurespiegel können vermindert sein. Art und Ausmaß sind zum Teil abhängig von der Dosis der angewendeten Hormone.

Pharmakodynamische Interaktionen

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

Deshalb müssen OMsan 0,030 mg/0,150 mg Anwenderinnen auf eine alternative Verhütungsmethode (z. B. Verhütungsmittel, die nur ein Progestin enthalten oder nicht-hormonelle Methoden) wechseln, bevor sie mit der Behandlung mit diesen Arzneimittelkombinationen beginnen. Zwei Wochen nach Beendigung der Behandlung mit diesen Arzneimittelkombinationen kann mit OMsan 0,030 mg/0,150 mg wieder begonnen werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

OMsan 0,030 mg/0,150 mg darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden.
Vor Beginn der Anwendung des Arzneimittels ist eine Schwangerschaft auszuschließen.

Wenn während der Anwendung von OMsan 0,030 mg/0,150 mg eine Schwangerschaft eintritt, muss das Präparat sofort abgesetzt werden.

Daten aus einer begrenzten Anzahl exponierter Schwangerschaften zeigen für Levonorgestrel allein keine nachteiligen Wirkungen auf den Fetus.

Tierexperimentelle Studien haben Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Unerwünschte hormonelleWirkungen auf die Entwicklung des Urogenitaltraktes sind nicht völlig auszuschließen, jedoch haben die meisten zurzeit vorliegenden epidemiologischen Studien, die hinsichtlich einer unbeabsichtigten Exposition des Fetus mit Gestagen/ Estrogen-Kombinationen relevant sind, keine teratogenen oder fetotoxischen-Wirkungen gezeigt.

Stillzeit

Das Arzneimittel sollte nicht in der Stillzeit angewendet werden, da die Milchproduktion reduziert sein kann und geringe Wirkstoffmengen in die Milch übergehen. Bei gestillten Kindern wurden Nebenwirkungen wie Gelbsucht und Brustvergrößerung berichtet. Wenn möglich, sollten bis zum vollständigen Abstillen des Kindes nicht-hormonale Kontrazeptionsmethoden angewendet werden.

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).

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

OMsan 0,030 mg/0,150 mg hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Die Einnahme von kombinierten oralen Kontrazeptiva ist verbunden mit einem erhöhten Risiko für:
- arterielle und venöse thromboembolische Erkrankungen (z. B. venöse Thrombosen, Lungenembolien, zerebrovaskuläre Er-

eignisse [ischämischer und hämorraghischer Schlaganfall, transitorische ischämische Attacke], Herzinfarkt)
- gutartige Lebertumoren (z. B. fokale noduläre Hyperplasie, hepatische Adenome)
- intraepitheliale zervikale Neoplasien und Zervixkarzinom
- Mammakarzinom

Nähere Angaben siehe Abschnitt 4.4.

Die mit der Anwendung von Levonorgestrel/ Ethinylestradiol verbundenen häufigsten (≥ 1/10) Nebenwirkungen sind Kopfschmerzen (einschließlich Migräne), Schmier- und Zwischenblutungen.

Weiterhin wurden die folgenden Nebenwirkungen unter Anwendung von levonorgestrel/ ethinylestradiolhaltigen kombinierten oralen Kontrazeptiva beobachtet.

Siehe Tabelle

Weiterhin wurden unter Anwendung kombinierter oraler Kontrazeptiva folgende Nebenwirkungen berichtet (siehe auch Abschnitt 4.4). Die Häufigkeit dieser Nebenwirkungen lässt sich aus den Berichten nicht berechnen.

- Sehnerventzündung (kann zu teilweisem oder vollständigem Verlust des Sehvermögens führen), Thrombose der Retinagefäße
- Gefäßerkrankungen
- Verschlechterung einer Varikosis
- Gallenblasenerkrankung, einschließlich Gallensteine (KOK können zum Auftreten einer Gallenblasenerkrankung führen oder eine vorbestehende Gallenblasen-erkrankung verschlechtern)
- Verschlechterung eines systemischen Lupus erythematodes
- Verschlechterung einer Porphyrie
- Verschlechterung einer Chorea minor (Sydenham)
- Verschlechterung einer Depression

Organsystem	**Sehr häufig (≥ 1/10)**	**Häufig (≥ 1/100, < 1/10)**	**Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)**	**Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)**	**Sehr selten (< 1/10.000)**	**Nicht bekannt***
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Vaginitis, einschließlich Candidiasis				
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)					hepatozelluläre Karzinome	
Augenerkrankungen				Kontaktlinsen-unverträglichkeit		
Erkrankungen des Gastrointestinal-trakts		Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen	Bauchkrämpfe, Blähungen, Diarrhö			
Leber- und Gallenerkrankungen				Cholestatischer Ikterus		
Erkrankungen des Immunsystems				Allergische Reaktionen, schwere anaphylaktische/ anaphylaktoide Reaktionen mit Atem- und Kreislaufsymptomen, Überempfindlichkeit		Verschlimmerung der Symptome eines hereditären und erworbenen Angioödems
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Flüssigkeitsretention/ Ödeme				
Untersuchungen		Gewichtsveränderungen (Zunahme oder Abnahme)	Blutdruckerhöhung, Veränderungen der Serumlipidspiegel, einschließlich Hypertriglyceridämie	Abnahme der Serumfolsäurespiegel**		
Stoffwechsel- und Ernährungs-störungen			Änderungen des Appetits (Zunahme oder Abnahme), Glucoseintoleranz			
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen (inkl. Migräne)	Nervosität, Benommenheit, Schwindel				
Psychiatrische Erkrankungen		Stimmungs-schwankungen, einschließlich Depression, Änderungen der Libido				

Fortsetzung der Tabelle auf Seite 8

Fortsetzung der Tabelle

Organsystem	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	Sehr selten (< 1/10.000)	Nicht bekannt*
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Schmier-, Durchbruchblutungen	Druckempfindlichkeit der Brust, Brustschmerzen, Brustdrüsensekretion Dysmenorrhoe, Amenorrhoe, Änderungen des Menstruationsflusses, Änderungen der zervikalen Umwandlungszone und zervikalen Sekretion	Brustschwellung			
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		***Akne***	Chloasma (Melasma) möglicherweise persistierend, Hirsutismus, Hautausschlag, Urtikaria, Alopezie	Erythema nodosum, Erythema multiforme		
Gefäßerkrankungen				Arterielle Thromboembolie (ATE), venöse Thromboembolie (VTE)		

* Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar.
** Serumfolsäurespiegel können durch KOK-Therapie vermindert sein. Im Falle einer Schwangerschaft, die kurz nach Absetzen des oralen Kontrazeptivums eintritt, können erniedrigte Serumfolatspiegel von klinischer Relevanz sein.

- chronisch-entzündliche Darmerkrankungen (Morbus Crohn und Colitis ulcerosa)
- Endometriose, Uterusmyom
- Epilepsie
- Pankreatitis bei gleichzeitig bestehender schwerer Hypertriglyceridämie
- Leberschaden (z. B. Hepatitis, Leberfunktionsstörung)
- Lebererkrankungen
- Ischämische Kolitis (nicht in Abschnitt 4.4 erwähnt)
- Herpes gestationis, hämolytisch-urämisches Syndrom, Otosklerose

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es gab keine Berichte über schwerwiegende Nebenwirkungen durch Überdosierung. Symptome einer Überdosierung mit oralen Kontrazeptiva bei Erwachsenen und Kindern können umfassen: Übelkeit, Erbrechen, Brustspannen, Benommenheit, Bauchschmerzen, Schläfrigkeit/ Müdigkeit; bei Frauen und Mädchen können vaginale Blutungen auftreten.

Es gibt kein spezifisches Gegenmittel. Die Behandlung erfolgt symptomatisch.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Gestagene und Estrogene, fixe Kombinationen

ATC-Code: G03AA07

Die kontrazeptive Wirkung von KOK basiert auf der Wechselwirkung verschiedener Faktoren. Die Wichtigsten dieser Faktoren sind die Inhibition der Ovulation und Veränderungen des Zervixschleims.

Klinische Studien wurden an 2.498 Frauen im Alter zwischen 18 und 40 Jahren durchgeführt. Der allgemeine, aus diesen Studien errechnete Pearl-Index betrug 0,69 (95 %-Konfidenzintervall 0,30 – 1,36) basierend auf 15.026 Behandlungszyklen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Ethinylestradiol

Resorption

Oral verabreichtes Ethinylestradiol wird schnell und komplett resorbiert. Spitzenserumkonzentrationen von etwa 45 pg/ml werden etwa 1,5 Stunden nach der Einnahme einer OMsan 0,030 mg/0,150 mg Tablette erreicht. Während der Resorption und der First-pass-Metabolisierung in der Leber wird Ethinylestradiol umfassend metabolisiert, was zu einer mittleren oralen Bioverfügbarkeit von etwa 45 % führt (interindividuelle Variation etwa 20 – 65 %).

Verteilung

Ethinylestradiol ist überwiegend (zu etwa 98 %) aber nicht spezifisch an Serumalbumin gebunden und induziert einen Anstieg der Serumkonzentrationen von SHBG. Das scheinbare Verteilungsvolumen von Ethinylestradiol ist 2,8 bis 8,6 l/kg.

Biotransformation

Ethinylestradiol unterliegt einer präsystemischen Konjugation in der Dünndarmschleimhaut und in der Leber. Ethinylestradiol wird vorwiegend durch aromatische Hydroxylierung metabolisiert, wobei diverse hydroxylierte und methylierte Metaboliten gebildet werden, die als freie Metaboliten oder als Glucuronid- oder Sulfatkonjugate im Serum vorhanden sind. Die metabolische Clearance aus Serum beträgt 2,3 bis 7 ml/min/kg.

Elimination

Ethinylestradiolwerte im Serum sinken in zwei Phasen charakterisiert durch Halbwertszeiten von etwa 1 Stunde bzw. 10 bis 20 Stunden.

Ethinylestradiol wird nicht in unveränderter Form ausgeschieden. Seine Metaboliten werden über Urin und Faeces (Verhältnis von 4:6) ausgeschieden, die Halbwertszeit beträgt etwa 1 Tag.

Fließgleichgewicht (Steady-state)

Die Ethinylestradiolkonzentration im Serum steigt nach kontinuierlicher Anwendung von OMsan 0,030 mg/0,150 mg Tabletten auf

das Doppelte. Aufgrund der variablen Halbwertszeit der terminalen Phase in der Serumclearance und der täglichen Verabreichung werden Steady-State-Bedingungen innerhalb etwa einer Woche erreicht.

Levonorgestrel

Resorption

Nach oraler Verabreichung wird Levonorgestrel schnell und komplett resorbiert. Spitzenserumkonzentrationen von etwa 2,8 ng/ml werden etwa 1 Stunde nach der Einnahme einer OMsan 0,030 mg/0,150 mg Tablette erreicht. Die Bioverfügbarkeit beträgt nahezu 100 %.

Verteilung

Levonorgestrel ist an Serumalbumin und sexualhormonbindendes Globulin (SHBG) gebunden.
Nur 1,1 % der gesamten Serumkonzentrationen der Substanz sind als freies Steroid vorhanden, etwa 65 % sind spezifisch an SHBG gebunden und etwa 35 % sind unspezifisch an Albumin gebunden. Der durch Ethinylestradiol induzierte Anstieg der SHBG-Konzentration beeinflusst die relative Verteilung von Levonorgestrel in verschiedene Proteinfraktionen. Die Induzierung des bindenden Proteins verursacht einen Anstieg der SHBG-gebundenen Fraktion und eine Senkung der albumingebundenen Fraktion. Das scheinbare Verteilungsvolumen von Levonorgestrel ist 129 l nach einer Einzeldosis.

Biotransformation

Levonorgestrel wird komplett über die typischen Pfade des Steroidmetabolismus metabolisiert. Die metabolische Clearance aus Serum beträgt etwa 1,0 ml/min/kg.

Elimination

Die Levonorgestrelwerte im Serum sinken in zwei Phasen. Die terminale Phase ist durch eine Halbwertszeit von etwa 25 Stunden charakterisiert. Levonorgestrel wird nicht in unveränderter Form ausgeschieden. Seine Metaboliten werden über Urin und Faeces (Verhältnis etwa 1:1) ausgeschieden. Die Halbwertszeit der Metabolitenausscheidung beträgt etwa 1 Tag.

Fließgleichgewicht (Steady-state)

Während der kontinuierlichen Anwendung von OMsan 0,030 mg/0,150 mg Tabletten steigen die Serumwerte von Levonorgestrel auf etwa das Dreifache und erreichen während der zweiten Hälfte des Behandlungszyklus Steady-State-Bedingungen. Die Pharmakokinetik von Levonorgestrel wird durch die SHBG-Werte im Serum beeinflusst, welche während der Anwendung von Estradiol um das 1,5- bis 1,6-Fache steigen. Daher sind die Clearance-Rate aus dem Serum und das Verteilungsvolumen im Steady State leicht gesenkt (0,7 ml/min/kg und etwa 100 l).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Das Toxizitätsprofil von Levonorgestrel und Ethinylestradiol ist gut bekannt. Wegen ausgeprägter Speziesunterschiede besitzen tierexperimentelle Untersuchungsergebnisse mit Estrogenen nur einen beschränkten prädiktiven Wert für die Anwendung beim Menschen.

Bei Versuchstieren zeigte Ethinylestradiol bereits in relativ geringer Dosierung einen embryoletalen Effekt; Missbildungen des Urogenitaltrakts und Feminisierung männlicher Feten wurden beobachtet. Levonorgestrel zeigte im Tierexperiment einen embryoletalen Effekt und, in hohen Dosen, eine virilisierende Wirkung auf weibliche Feten. Reproduktionstoxikologische Studien in Ratten, Mäusen und Kaninchen erbrachten keinen Hinweis auf eine teratogene Wirkung.

Basierend auf den konventionellen Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Es sollte jedoch berücksichtigt werden, dass Sexualsteroide das Wachstum bestimmter hormonabhängiger Gewebe und Tumoren fördern können.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

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

Tablettenüberzug:
Saccharose
Povidon 90
Macrogol 6000
Calciumcarbonat
Talkum
Titandioxid (E 171)
Eisen(III)-hydroxid-oxid × H_2O (E 172)
Glycerin 85 %
Montanglycolwachs

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

PVC/Aluminium-Blisterpackungen

Packungsgrößen:
21 überzogene Tabletten
3 × 21 überzogene Tabletten
6 × 21 überzogene Tabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.
Nicht verwendetes Arzneimittel ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Aenova IP GmbH
Temmlerstrasse 2
35039 Marburg
Deutschland

Mitvertrieb:
Exeltis Germany GmbH
Adalperostr. 84
85737 Ismaning

8. ZULASSUNGSNUMMER

95218.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

13.07.2017 / 11.01.2021

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2022

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

de-spc-OMsan30_12-2022

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt