

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Asumate 30 150/30 Mikrogramm Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 150 Mikrogramm Levonorgestrel und 30 Mikrogramm Ethinylestradiol.
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Tablette enthält 84 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Gelbe, runde Tablette mit einem Durchmesser von ungefähr 6 mm und einer Dicke von weniger als 4 mm.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Orale Kontrazeption

Bei der Entscheidung, Asumate 30 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 Asumate 30 mit dem anderer kombinierter hormoneller Kontrazeptiva (KHK) verglichen werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Art der Anwendung

Zum Einnehmen

Dosierung

Die Tabletten müssen jeden Tag etwa zur gleichen Zeit, falls erforderlich mit etwas Flüssigkeit, in der auf der Blisterpackung angegebenen Reihenfolge eingenommen werden. Über 21 aufeinander folgende Tage muss jeweils 1 Tablette täglich eingenommen werden. Mit der Einnahme der Tabletten aus der nächsten Packung wird nach einer 7-tägigen Einnahmepause begonnen, in der es üblicherweise zu einer Abbruchblutung kommt. Diese beginnt in der Regel 2 bis 3 Tage nach Einnahme der letzten Tablette und kann noch andauern, wenn mit der Einnahme aus der nächsten Packung begonnen wird.

Beginn der Einnahme von Asumate 30

Keine vorherige Verwendung hormoneller Kontrazeptiva [im letzten Monat]

Mit der Tabletteneinnahme ist am 1. Tag des natürlichen Zyklus (d. h. am 1. Tag der Menstruationsblutung) zu beginnen. Wenn die Einnahme zwischen Tag 2 und 5 begonnen wird, wird während der ersten 7 Tage des ersten Einnahmezyklus eine zusätzliche empfängnisverhütende Maßnahme empfohlen.

Wechsel von einem anderen kombinierten hormonellen Kontrazeptivum (KHK, Vaginalring, transdermales Pflaster)

Mit der Einnahme von Asumate 30 soll bevorzugt am Tag nach der Einnahme der letzten wirkstoffhaltigen Tablette des zuvor eingenommenen KHK begonnen werden, spätestens aber am Tag nach dem üblichen tablettenfreien Intervall, beziehungsweise am Tag nach der Einnahme der letzten wirkstofffreien Tablette des zuvor eingenommenen KHKes.

Falls ein Vaginalring oder ein transdermales Pflaster genutzt wurde, sollte die Frau mit der Einnahme von Asumate 30 bevorzugt am Tag der Entfernung beginnen, spätestens jedoch, an dem Tag an dem die nächste Anwendung fällig wäre.

Wechsel von einem Gestagenmonopräparat („Pille“, Injektion, Implantat) oder von einem Intrauterinsystem (IUS)

Bei vorheriger Einnahme der Minipille kann an jedem beliebigen Tag gewechselt werden (die Umstellung von einem Implantat oder Intrauterinsystem muss am Tag der Entfernung erfolgen, die von einem Injektionspräparat zu dem Zeitpunkt, an dem die nächste Injektion fällig wäre). Jedoch ist in allen Fällen während der ersten 7 Tage der Tabletteneinnahme eine zusätzliche empfängnisverhütende Maßnahme erforderlich.

Nach einem Abort im ersten Trimenon

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

Nach Geburt oder Abort im zweiten Trimenon

Die Einnahme sollte an den Tagen 21 bis 28 nach einer Geburt oder nach einem Abort im zweiten Trimenon begonnen werden. Bei einem späteren Einnahmebeginn muss während der ersten 7 Tage der Tabletteneinnahme zusätzlich eine Barrieremethode angewendet werden. Wenn jedoch bereits Geschlechtsverkehr stattgefunden hat, muss vor Beginn der Einnahme eine Schwangerschaft ausgeschlossen oder die erste Menstruationsblutung abgewartet werden. Informationen für stillende Frauen siehe Abschnitt 4.6.

Vorgehen bei vergessener Tabletteneinnahme

Asumate 30 enthält eine sehr niedrige Dosierung der beiden Hormone und demzufolge ist die Spanne der kontrazeptiven Wirksamkeit sehr eng, wenn eine Tablette vergessen wurde.

Wird die Tablette **innerhalb von 12 Stunden** nach dem üblichen Einnahmezeitpunkt eingenommen, ist der kontrazeptive Schutz nicht eingeschränkt. Die Einnahme der vergessenen Tablette soll in diesem Fall sofort nachgeholt werden. Alle darauffolgenden Tabletten sind dann wieder zur gewohnten Zeit einzunehmen.

Wenn der Einnahmezeitpunkt um **mehr als 12 Stunden** überschritten wurde, kann der Konzeptionsschutz vermindert sein. Bei vergessenen Tabletteneinnahmen sind grundsätzlich 2 Punkte zu beachten:

1. Die Tabletteneinnahme darf nie länger als 7 Tage unterbrochen werden.
2. Um eine ausreichende Suppression des Hypothalamus-Hypophysen-Ovarialsystems zu erreichen, ist eine ununterbrochene Tabletteneinnahme über 7 Tage erforderlich.

Entsprechend können für die tägliche Praxis folgende Empfehlungen gegeben werden:

1. Woche

Die Anwenderin sollte die letzte vergessene Tablette einnehmen, sobald sie bemerkt, dass sie diese vergessen hat, selbst wenn dies bedeutet, dass zwei Tabletten zur gleichen Zeit einzunehmen sind. Die weitere Einnahme der Tabletten erfolgt dann zur üblichen Zeit. In den nächsten 7 Tagen soll jedoch zusätzlich eine Barrieremethode, zum Beispiel ein Kondom, angewendet werden. Wenn in den vorausgegangenen 7 Tagen Geschlechtsverkehr stattgefunden hat, sollte die Möglichkeit einer

Schwangerschaft in Betracht gezogen werden. Das Risiko einer Schwangerschaft ist umso höher, je mehr Tabletten vergessen wurden und je näher dies zeitlich am regulären einnahmefreien Intervall liegt.

2. Woche

Die Anwenderin sollte die letzte vergessene Tablette einnehmen, sobald sie bemerkt, dass sie diese vergessen hat, auch wenn dies bedeutet, dass zwei Tabletten zur gleichen Zeit einzunehmen sind. Die weitere Einnahme der Tabletten erfolgt dann zur üblichen Zeit. Vorausgesetzt, dass die Einnahme der Tabletten an den 7 Tagen vor der ersten vergessenen Tablette korrekt erfolgt ist, besteht keine Notwendigkeit, zusätzliche Maßnahmen zur Empfängnisverhütung anzuwenden. War dies nicht der Fall oder wurde mehr als 1 Tablette vergessen, soll die Anwendung zusätzlicher kontrazeptiver Maßnahmen für 7 Tage empfohlen werden.

3. Woche

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

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

Wenn die Anwenderin mehrere Tabletten vergessen hat und danach in der ersten normalen Einnahmepause keine Abbruchblutung eingetreten ist, muss die Möglichkeit einer Schwangerschaft in Betracht gezogen werden.

Verhalten bei gastrointestinalen Störungen

Bei schweren gastrointestinalen Störungen (Erbrechen und Durchfall) werden die Wirkstoffe möglicherweise nicht vollständig aufgenommen, und es sollen zusätzliche empfängnisverhütende Maßnahmen angewendet werden.

Wenn innerhalb von 3 bis 4 Stunden nach Einnahme einer Tablette Erbrechen oder Durchfall auftritt, sollte so bald wie möglich eine neue (Ersatz-)Tablette eingenommen werden. Die Einnahme dieser Tablette sollte, wenn möglich, innerhalb von 12 Stunden nach der üblichen Einnahmezeit erfolgen. Wenn mehr als 12 Stunden vergangen sind, gelten dieselben Anwendungshinweise wie bei vergessener Tabletteneinnahme gemäß Abschnitt 4.2 „Vorgehen bei vergessener Tabletteneinnahme“. Wenn die Anwenderin nicht von ihrem gewohnten Einnahmeschema abweichen möchte, müssen sie die zusätzlich einzunehmenden Tabletten aus einer anderen Blisterpackung eingenommen werden.

Verschiebung des Termins der Periode und Veränderung des Wochentags des Periodenbeginns

Um die Menstruation hinauszuschieben, soll nach Aufbrauchen einer Blisterpackung Asumate 30 direkt ohne einnahmefreies Intervall mit der Einnahme aus der nächsten Packung begonnen werden. Die Periode kann so lange wie gewünscht verzögert werden, maximal bis zum Ende der zweiten Packung. Während dieser Zeit kann es zu Durchbruch- oder Schmierblutungen kommen. Nach der darauffolgenden regulären 7-tägigen

Einnahmepause kann die Einnahme von Asumate 30 wie üblich fortgesetzt werden.

Um den Beginn der Menstruation auf einen anderen Wochentag zu verschieben, kann das nächste einnahmefreie Intervall um die gewünschte Zahl von Tagen verkürzt werden. Je kürzer das einnahmefreie Intervall, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit, dass die Abbruchblutung ausbleibt und während der Einnahme aus der folgenden Packung Durchbruch- bzw. Schmierblutungen auftreten (genau wie beim Hinauszögern der Menstruation).

Besondere Patientengruppen

Kinder und Jugendliche

Asumate 30 darf nur nach der Menarche angewendet werden.

Ältere Patientinnen

Nicht zutreffens. Asumate 30 ist nach der Menopause nicht indiziert.

Patientinnen mit Leberfunktionsstörung

Asumate 30 ist kontraindiziert bei Patientinnen mit schweren Lebererkrankungen (siehe Abschnitt 4.3)

Patientinnen mit Nierenfunktionsstörung

Asumate 30 wurde nicht speziell bei Patientinnen mit eingeschränkter Nierenfunktion untersucht. Die vorliegenden Daten deuten nicht darauf hin, dass die Anwendung bei dieser Patientengruppe verändert werden muss.

4.3 Gegenanzeigen

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

- Vorliegen einer oder Risiko für eine venöse Thromboembolie (VTE)
 - Venöse Thromboembolie – bestehende VTE (auch unter Therapie mit Antikoagulanzen) oder VTE in der Vorgeschichte (z. B. tiefe Venenthrombose [TVT] oder Lungenembolie [LE])
 - Bekannte erbliche oder erworbene Prädisposition für eine venöse Thromboembolie, wie z. B. APC-Resistenz (einschließlich Faktor-V-Leiden), Antithrombin-III-Mangel, Protein-C-Mangel oder Protein-S-Mangel
 - Größere Operationen mit längerer Immobilisierung (siehe Abschnitt 4.4)
 - Hohes Risiko für eine venöse Thromboembolie aufgrund mehrerer Risikofaktoren (siehe Abschnitt 4.4)
- Vorliegen einer oder Risiko für eine arterielle Thromboembolie (ATE)
 - Arterielle Thromboembolie – bestehende ATE, ATE in der Vorgeschichte (z. B. Myokardinfarkt) oder Erkrankung im Prodromalstadium (z. B. Angina pectoris)
 - Zerebrovaskuläre Erkrankung – bestehender Schlaganfall, Schlaganfall oder prodromale Erkrankung (z. B. transitorische ischämische Attacke [TIA]) in der Vorgeschichte
 - Bekannte erbliche oder erworbene Prädisposition für eine arterielle Thromboembolie, wie z. B. Hyperhomocysteinämie und Antiphospholipid-Antikörper (Anticardiolipin-Antikörper, Lupusantikoagulans)
 - Migräne mit fokalen neurologischen Symptomen in der Vorgeschichte
 - Hohes Risiko für eine arterielle Thromboembolie aufgrund mehrerer Risikofaktoren (siehe Abschnitt 4.4) oder eines schwerwiegenden Risikofaktors wie:
 - o Diabetes mellitus mit Gefäßschädigung
 - o Schwere Hypertonie
 - o Schwere Dyslipoproteinämie

- Bestehende oder vorausgegangene Pankreatitis, wenn diese mit schwerer Hypertriglyzeridämie einhergeht
- Schwere bestehende oder vorausgegangene Lebererkrankung, solange sich die Leberfunktionswerte nicht wieder normalisiert haben
- Bestehende oder vorausgegangene Lebertumoren (gutartig oder bösartig)
- Bekannte oder vermutete sexualhormonabhängige maligne Tumoren (z. B. der Genitalorgane oder der Brust)
- Diagnostisch nicht abgeklärte vaginale Blutungen
- Amenorrhö unbekannter Ursache
- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Asumate 30 ist kontraindiziert für die gleichzeitige Anwendung mit Arzneimitteln, die Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir, Dasabuvir, Glecaprevir/Pibrentasvir oder Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir enthalten (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Warnhinweise

Die Eignung von Asumate 30 sollte mit der Frau besprochen werden, falls eine der im Folgenden aufgeführten Erkrankungen oder Risikofaktoren vorliegt.

Bei einer Verschlechterung oder dem ersten Auftreten einer dieser Erkrankungen oder Risikofaktoren ist der Anwenderin anzuraten, sich an ihren Arzt zu wenden, um zu entscheiden, ob die Anwendung von Asumate 30 beendet werden sollte.

Bei Verdacht oder Bestätigung einer VTE oder ATE muss die Anwendung des KHK abgebrochen werden. Falls eine Antikoagulanzen-Therapie begonnen wird, muss aufgrund der Teratogenität der Antikoagulanzen-Therapie (Cumarine) eine alternativ geeignete Methode zur Empfängnisverhütung eingeleitet werden.

Risiko für eine venöse Thromboembolie (VTE)

Die Anwendung jedes KHK erhöht das Risiko für eine venöse Thromboembolie (VTE) im Vergleich zur Nichtanwendung. **Die Entscheidung, Asumate 30 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 Asumate 30,**
- **wie ihre vorliegenden individuellen Risikofaktoren dieses Risiko beeinflussen,**
- **und dass ihr Risiko für VTE in ihrem allerersten Anwendungsjahr am höchsten ist.**

Es gibt zudem Hinweise, dass das Risiko erhöht ist, wenn die Anwendung eines KHK nach einer Unterbrechung von 4 oder mehr Wochen wieder aufgenommen wird.

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

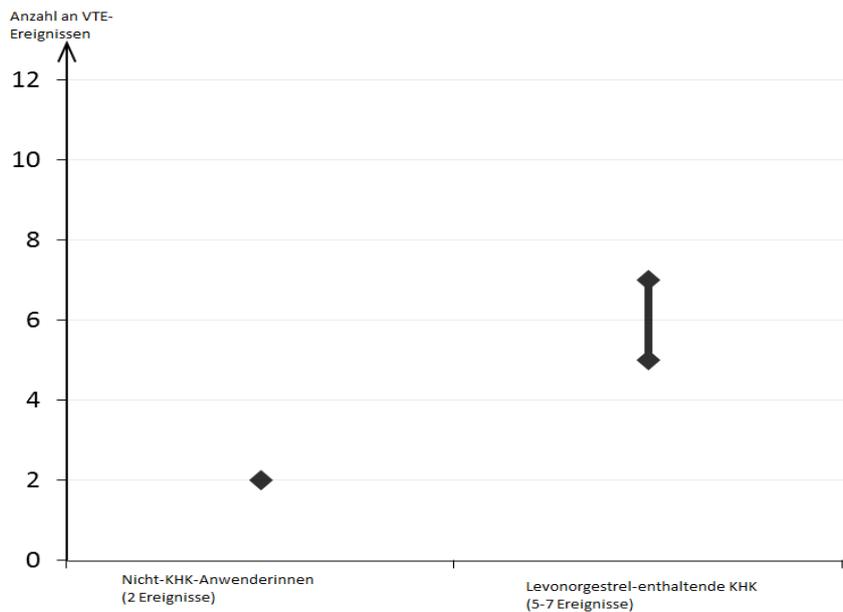
Ungefähr 6¹ von 10.000 Frauen, die ein Levonorgestrel-haltiges KHK anwenden, erleiden im Verlauf eines Jahres eine VTE.

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

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 verlaufen in 1-2% der Fälle tödlich.

Jährliche Anzahl an VTE-Ereignissen pro 10.000 Frauen



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

Risikofaktoren für VTE

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

Asumate 30 ist kontraindiziert, wenn bei einer Frau mehrere Risikofaktoren gleichzeitig bestehen, die sie insgesamt einem hohen Risiko für eine Venenthrombose aussetzen (siehe Abschnitt 4.3). Weist eine Frau mehr als einen Risikofaktor auf, ist es möglich, dass der Anstieg des Risikos das Risiko der Summe der einzelnen Faktoren übersteigt – in diesem Fall muss ihr Gesamtrisiko für eine VTE in Betracht gezogen werden. Wenn das Nutzen/Risiko-Verhältnis als ungünstig erachtet wird, darf ein KHK nicht verschrieben werden (siehe Abschnitt 4.3).

Tabelle: Risikofaktoren für VTE

Risikofaktor	Anmerkung
Adipositas (Body-Mass-Index über 30 kg/m ²)	Das Risiko nimmt mit steigendem BMI deutlich zu. Besonders wichtig, wenn weitere Risikofaktoren vorliegen.
Längere Immobilisierung, größere Operationen, jede Operation an Beinen oder Hüfte, neurochirurgische Operation oder schweres Trauma 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 Asumate 30 nicht vorab abgesetzt wurde.
Familiäre Vorbelastung (jede venöse Thromboembolie bei einem Geschwister oder Elternteil, insbesondere in relativ jungen Jahren, z. B. jünger als 50 Jahre)	Bei Verdacht auf eine genetische Prädisposition ist die Frau zur Beratung an einen Spezialisten zu überweisen, bevor eine Entscheidung über die Anwendung eines KHKs getroffen wird.
Andere Erkrankungen, die mit einer VTE verknüpft sind	Krebs, systemischer Lupus erythematodes, hämolytisches urämisches Syndrom, chronisch entzündliche Darmerkrankung (Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa) und Sichelzellerkrankheit
Zunehmendes Alter	Insbesondere älter als 35 Jahre

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

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

Symptome einer VTE (tiefe Beinvenenthrombose und Lungenembolie)

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

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

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

Bei einer Lungenembolie (LE) können folgende Symptome auftreten:

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

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

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

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

Risiko für eine arterielle Thromboembolie (ATE)

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

Risikofaktoren für ATE

Das Risiko für arterielle thromboembolische Komplikationen oder einen apoplektischen Insult bei Anwenderinnen von KHK erhöht sich bei Frauen, die Risikofaktoren aufweisen (siehe Tabelle). Asumate 30 ist kontraindiziert bei Frauen, die einen schwerwiegenden oder mehrere Risikofaktoren für eine ATE haben, die sie einem hohen Risiko für eine Arterienthrombose aussetzen (siehe Abschnitt 4.3). Weist eine Frau mehr als einen Risikofaktor auf, ist es möglich, dass der Anstieg des Risikos das Risiko der Summe der einzelnen Faktoren übersteigt. In diesem Fall muss ihr Gesamtrisiko betrachtet werden. Bei Vorliegen eines ungünstigen Nutzen/Risiko-Verhältnis darf ein KHK nicht verschrieben werden (siehe Abschnitt 4.3).

Tabelle: Risikofaktoren für ATE

Risikofaktor	Anmerkung
Zunehmendes Alter	Insbesondere älter als 35 Jahre
Rauchen	Frauen ist anzuraten, nicht zu rauchen, wenn sie ein KHK anwenden möchten. Frauen über 35 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 einem Geschwister oder Elternteil, insbesondere in relativ jungen Jahren, d. h. jünger als 50 Jahre)	Bei Verdacht auf eine genetische Prädisposition ist die Frau zur Beratung an einen Spezialisten zu überweisen, bevor eine Entscheidung über die Anwendung eines KHKs getroffen wird.
Migräne	Ein Anstieg der Häufigkeit oder des Schweregrads der Migräne während der Anwendung von KHK (die einem zerebrovaskulären Ereignis vorausgehen kann) kann ein Grund für ein sofortiges Absetzen sein.
Andere Erkrankungen, die mit unerwünschten Gefäßereignissen verknüpft sind	Diabetes mellitus, Hyperhomocysteinämie, Erkrankung der Herzklappen und Vorhofflimmern, Dyslipoproteinämie und systemischer Lupus erythematodes.

Symptome einer ATE

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

Bei einem apoplektischen Insult können folgende Symptome auftreten:

- plötzliches Taubheitsgefühl oder Schwäche in Gesicht, Arm oder Bein, besonders auf einer Körperseite
- plötzliche Gehschwierigkeiten, Schwindelgefühl, Gleichgewichtsverlust oder Koordinationsstörungen

- plötzliche Verwirrtheit, Sprech- oder Verständnisschwierigkeiten
- plötzliche Sehstörungen in einem oder beiden Augen
- plötzliche, schwere oder länger anhaltende Kopfschmerzen unbekannter Ursache
- Verlust des Bewusstseins oder Ohnmacht mit oder ohne Krampfanfall

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

Bei einem Myokardinfarkt (MI) können folgende Symptome auftreten:

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

Tumoren

Einige epidemiologische Studien weisen darauf hin, dass die langfristige Anwendung von KOK 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 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 Brustkrebsfälle 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 gutartige und noch seltener bösartige Lebertumoren beobachtet worden. In Einzelfällen führten diese Tumoren zu lebensbedrohlichen intraabdominellen Blutungen. Wenn starke Oberbauchbeschwerden, eine Lebervergrößerung oder Anzeichen einer intraabdominellen Blutung bei Anwenderinnen oraler Kontrazeptiva auftreten, soll ein Lebertumor in die differentialdiagnostischen Überlegungen einbezogen werden.

Mit der Anwendung höher dosierter KOK (50 µg Ethinylestradiol) verringert sich das Risiko eines Endometrium- und Ovarialkarzinoms. Ob dies auch für niedriger dosierte KOK gilt, muss noch bestätigt werden.

Sonstige Erkrankungen

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

Obwohl bei vielen Frauen, die KOK anwenden, ein geringer Blutdruckanstieg berichtet wurde, sind klinisch relevante Blutdruckerhöhungen selten. Nur in diesen seltenen Fällen ist der sofortige Abbruch der KOK-Einnahme gerechtfertigt. Bisher konnte kein systemischer Zusammenhang zwischen der Einnahme von KOKs und einer klinischen Hypertonie begründet werden. Wenn es bei einer bereits existierenden Hypertonie und der gleichzeitigen Einnahme eines oralen Kontrazeptivums zu ständig erhöhten Blutdruckwerten oder einer signifikanten Erhöhung des Blutdrucks kommt, und in diesen Fällen eine

antihypertensive Therapie keine Wirkung zeigt, muss das KOK abgesetzt werden. Wenn es angemessen erscheint, kann die Anwendung des KOK wieder begonnen werden, sobald sich die Blutdruckwerte unter der antihypertensiven Therapie normalisiert haben.

Die folgenden Erkrankungen sollen Berichten zufolge sowohl in der Schwangerschaft als auch unter Anwendung eines KOK auftreten bzw. sich verschlechtern, jedoch konnte der Zusammenhang mit der Anwendung von KOKs nicht bewiesen werden: cholestatischer Ikterus und/oder Pruritus, Cholelithiasis, Porphyrurie, systemischer Lupus erythematodes, hämolytisch-urämisches Syndrom, Sydenham-Chorea, Herpes gestationis, otosklerosebedingte Schwerhörigkeit, depressive Verstimmungen.

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

Akute oder chronische Leberfunktionsstörungen können eine Unterbrechung der KOK-Einnahme erforderlich machen, bis sich die Leberfunktionswerte wieder normalisiert haben. Auch ein Rezidiv eines in einer vorausgegangenen Schwangerschaft oder während einer früheren Anwendung steroidaler Geschlechtshormone 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 keinerlei Hinweise auf die Notwendigkeit einer Änderung des Therapieregimes bei Diabetikerinnen vor, die niedrig dosierte KOK (<50 Mikrogramm Ethinylestradiol) anwenden. Diabetikerinnen müssen jedoch sorgfältig überwacht werden, insbesondere in der ersten Zeit der Anwendung eines KOK.

Bei Anwendung von KOK wurde über eine Verschlechterung von Epilepsie, Morbus Crohn und Colitis ulcerosa berichtet.

Chloasmen können gelegentlich während der Anwendung von KOK auftreten, insbesondere bei Frauen mit Chloasma gravidarum in der Anamnese. Anwenderinnen mit dieser Veranlagung sollten sich daher während der Einnahme von KOK nicht direkt der Sonne oder ultraviolettem Licht aussetzen.

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.

Ärztliche Untersuchung/Beratung

Vor der Einleitung oder Wiederaufnahme der Behandlung mit Asumate 30 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 Asumate 30 im Vergleich zu anderen KHK, die Symptome einer VTE und ATE, die bekannten Risikofaktoren und darauf, was im Falle einer vermuteten Thrombose zu tun ist.

Die Anwenderin ist zudem anzuweisen, die Packungsbeilage sorgfältig zu lesen und die darin gegebenen Ratschläge zu befolgen. Die Häufigkeit und Art der Untersuchungen sollte den gängigen Untersuchungsleitlinien entsprechen und individuell auf die Frau abgestimmt werden.

Die Anwenderinnen sind darüber aufzuklären, dass hormonelle Kontrazeptiva nicht vor HIV-Infektionen (AIDS) und anderen sexuell übertragbaren Krankheiten schützen.

Verminderte Wirksamkeit

Die Wirksamkeit von KOK kann vermindert sein, wenn z.B. Tabletten vergessen werden (siehe Abschnitt 4.2), bei gastrointestinalen Beschwerden (siehe Abschnitt 4.2) oder wenn gleichzeitig andere Arzneimittel eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.5) verringert sein.

Unregelmäßige Blutungen

Bei allen KOK kann es, insbesondere in den ersten Monaten der Anwendung, zu unregelmäßigen Blutungen (Schmier- oder Durchbruchblutungen) kommen. Eine Beurteilung dieser Zwischenblutungen ist deshalb erst nach einer Umstellungsphase von ungefähr drei Zyklen sinnvoll.

Bei mehr als 50% der Anwenderinnen von Ethinylestradiol/Levonorgestrelhaltigen 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 nicht-hormonelle Ursachen in Betracht gezogen werden und angemessene diagnostische Maßnahmen zum Ausschluss von Malignität oder Schwangerschaft eingeleitet werden. Eine Ausschabung kann notwendig sein.

Es ist möglich, dass es bei einigen Anwenderinnen im einnahmefreien Intervall zu keiner Abbruchblutung kommt. Wenn das KOK wie in Abschnitt 4.2 beschrieben eingenommen wurde, ist eine Schwangerschaft unwahrscheinlich. Wenn die Einnahme jedoch vor der ersten ausgebliebenen Abbruchblutung nicht vorschriftsmäßig erfolgt ist oder bereits zum zweiten Mal die Abbruchblutung ausbleibt, muss eine Schwangerschaft mit Sicherheit ausgeschlossen werden, bevor die Anwendung des KOK fortgesetzt wird.

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Hinweis: Die Fachinformationen gleichzeitig verordneter Arzneimittel sollten auf mögliche Wechselwirkungen überprüft werden.

Wirkung anderer Arzneimittel auf Asumate 30

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

Vorgehensweise

Eine Enzyminduktion kann bereits nach wenigen Tagen der Behandlung beobachtet werden. Der maximale enzyminduzierende Effekt wird üblicherweise innerhalb weniger Wochen beobachtet. Nach Beendigung der Therapie kann der enzyminduzierende Effekt noch bis zu 4 Wochen anhalten.

Kurzzeitige Behandlung

Frauen, die mit Leberenzym-induzierenden Arzneimitteln behandelt werden, sollten vorübergehend eine Barrieremethode oder eine andere Verhütungsmethode zusätzlich zu dem KOK anwenden. Die Barrieremethode muss während der gesamten Dauer der gleichzeitigen Anwendung der Arzneimittel und bis zu 28 Tage nach Absetzen der Behandlung verwendet werden. Wenn eines dieser Arzneimittel auch dann noch weiter eingenommen werden muss, wenn eine Blisterpackung des KOK aufgebraucht ist, sollte direkt ohne das übliche einnahmefreie Intervall mit der Einnahme aus der nächsten Blisterpackung des KOK begonnen werden.

Langzeitbehandlung

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

Substanzen, die die Clearance von KOK erhöhen (verminderte Wirksamkeit von KOK durch Enzyminduktion) wie z. B.: Barbiturate, Bosentan, Carbamazepin, Phenytoin, Primidon, Rifampicin und die zur Behandlung einer HIV-Infektion verwendeten Arzneimittel Ritonavir, Nevirapin und Efavirenz und

möglicherweise auch Felbamat, Griseofulvin, Oxcarbazepin, Topiramid und Produkte, die das pflanzliche Heilmittel Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten.

Substanzen mit unterschiedlicher Wirkung auf die Clearance von KOK, wie z. B.:

Viele HIV/HCV-Proteaseinhibitoren 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.

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

Substanzen, die die Clearance von KOK verringern (Enzyminhibitoren)

Die klinische Relevanz von potenziellen Interaktionen mit Enzyminhibitoren bleibt unklar. Gleichzeitige Anwendung von starken CYP3A4-Enzyminhibitoren kann die Plasmakonzentration von Estrogen oder Gestagen oder beiden erhöhen.

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

Wirkung von Asumate 30 auf andere Arzneimittel

KOK können die Metabolisierung anderer Wirkstoffe beeinflussen. Entsprechend können Plasma- und Gewebekonzentrationen entweder erhöht (z. B. Ciclosporin) oder erniedrigt (z. B. Lamotrigin) werden.

Klinische Daten lassen vermuten, dass Ethinylestradiol die Clearance von CYP1A2-Substraten hemmt und zu einer schwachen (z. B. Theophyllin) oder moderaten (z. B. Tizanidin) Erhöhung der Plasmakonzentrationen führt.

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Während klinischer Studien mit Patienten, deren Hepatitis-C-Virus-Infektionen (HCV) mit Arzneimitteln behandelt wurden, die Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir mit oder ohne Ribavirin enthielten, traten Erhöhungen der Transaminase (ALT) bis über das 5-Fache des oberen normalen Grenzwertes (Upper Limit of Normal, ULN) signifikant häufiger bei Frauen auf, die ethinylestradiolhaltige 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 Asumate 30 Anwenderinnen auf eine alternative Verhütungsmethode (z. B. Verhütungsmittel, die nur ein Gestagen enthalten oder nicht-hormonelle Methoden) wechseln, bevor sie mit der Behandlung mit diesen Arzneimitteln beginnen. Zwei Wochen nach Beendigung der Behandlung mit diesen Arzneimitteln kann mit Asumate 30 wieder begonnen werden.

Laboruntersuchungen

Die Anwendung von steroidal Kontrazeptiva kann die Ergebnisse bestimmter Labortests beeinflussen, u. a. die biochemischen Parameter der Leber-, Schilddrüsen-, Nebennieren- und Nierenfunktion sowie die Plasmaspiegel von (Träger-)Proteinen, z. B. des kortikosteroidbindenden Globulins und der Lipid-/Lipoprotein-Fractionen, die Parameter des Kohlenhydratstoffwechsels sowie die Gerinnungs- und Fibrinolyseparameter. Im Allgemeinen bleiben diese Veränderungen jedoch innerhalb des Normbereichs.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Asumate 30 ist während der Schwangerschaft nicht indiziert.

Falls unter der Einnahme von Asumate 30 eine Schwangerschaft eintritt, ist das Arzneimittel sofort abzusetzen.

In umfangreichen epidemiologischen Untersuchungen fand sich weder ein erhöhtes Risiko für Missbildungen bei Kindern, deren Mütter vor der Schwangerschaft KOK eingenommen hatten, noch eine teratogene Wirkung bei versehentlicher Einnahme von KOK in der Schwangerschaft.

Tierstudien zeigten unerwünschte Wirkungen während der Trächtigkeit und Laktation (siehe Abschnitt 5.3). Aufgrund dieser Ergebnisse bei Tieren können hormonelle Nebenwirkungen der Wirkstoffe nicht ausgeschlossen werden. Allgemeine Erfahrungen mit KOK während der Schwangerschaft ergaben jedoch keine Hinweise auf unerwünschte Wirkungen beim Menschen.

Die verfügbaren Daten zur Anwendung von Asumate 30 während der Schwangerschaft sind zu begrenzt, um Schlussfolgerungen hinsichtlich negativer Auswirkungen von Asumate 30 auf die Schwangerschaft oder die Gesundheit des Fetus oder des Neugeborenen zu ermöglichen. Bisher liegen keine relevanten epidemiologischen Daten vor.

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

Stillzeit

KOK können die Laktation beeinflussen, da sie die Menge der Muttermilch vermindern und ihre Zusammensetzung verändern können. Daher wird die Anwendung von KOK generell nicht empfohlen, solange eine Mutter ihr Kind nicht vollständig abgestillt hat. Geringe Mengen der kontrazeptiven Steroide und/oder ihrer Metaboliten können während der KOK-Anwendung in die Muttermilch ausgeschieden werden. Diese Mengen könnten das Kind beeinträchtigen.

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

Asumate 30 hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Die am häufigsten mit der Anwendung von Ethinylestradiol/Levonorgestrel haltigen KOK berichteten Nebenwirkungen sind Übelkeit, Bauchschmerzen, Gewichtszunahme, Kopfschmerzen, depressive Verstimmung, Stimmungsschwankungen, Brustschmerzen, Druckempfindlichkeit der Brust. Diese treten in $\geq 1\%$ bis $\leq 10\%$ der Anwenderinnen auf.

Schwerwiegende Nebenwirkungen sind arterielle und venöse Thromboembolien.

Weitere Nebenwirkungen, über die bei Anwenderinnen von Ethinylestradiol/Levonorgestrel -haltigen oralen KHK, zu denen auch Asumate 30 gehört, berichtet wurde, sind:

Systemorgan- klasse*	Häufigkeit von Nebenwirkungen			
	Häufig (≥1/100 bis <1/10)	Gelegentlich (≥1/1.000 bis <1/100)	Selten (≥1/10.000 bis <1/1.000)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlich- keit	Verschlimmerung der Symptome eines hereditären und erworbenen Angioödems
Stoffwechsel- und Ernährungs- störungen		Flüssigkeits- retention		
Psychiatrische Erkrankungen	Depressive Stimmungslage, Stimmungs- schwankungen	Verminderte Libido	Gesteigerte Libido	
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Migräne		
Augenerkran- kungen			Kontaktlinsen- unverträglichkeit	
Gefäßerkran- kungen			Venöse Thromboembolie (VTE), Arterielle Thromboembolie (ATE)	
Erkrankungen des Gastrointestinal- trakts	Übelkeit, Bauchschmerzen	Erbrechen, Durchfall		
Erkrankungen der Haut und des Unterhaut- gewebes		Exanthem, Urtikaria	Erythema nodosum, Erythema multiforme	
Erkrankungen der Geschlechts- organe und der Brustdrüse	Druckempfindlich- keit der Brust, Brustschmerzen	Brustschwellung	Brustdrüsen- sekretion, Vaginalsekretion	
Untersuchungen	Gewichtszunahme		Gewichtsabnahme	

*Aufgeführt ist der zur Beschreibung einer bestimmten Nebenwirkung am besten geeignete MedDRA-Begriff (Version 7.0). Synonyme oder verwandte Begriffe sind nicht aufgeführt, sollten jedoch ebenfalls in Betracht gezogen werden.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Bei Anwenderinnen von KHK wurde ein erhöhtes Risiko für arterielle und venöse thrombotische und thromboembolische Ereignisse einschließlich Myokardinfarkt, Schlaganfall, transitorische ischämische Attacken, Venenthrombose und Lungenembolie beobachtet, die in Abschnitt 4.4 eingehender behandelt werden.

Die folgenden schwerwiegenden Nebenwirkungen wurden bei Frauen unter Anwendung von KOK berichtet und werden in Abschnitt 4.4 beschrieben:

- venöse thromboembolische Erkrankungen
- arterielle thromboembolische Erkrankungen

- Zervixkarzinom
- Hypertonie
- Hypertriglyzeridämie
- Auswirkungen auf die periphere Insulinresistenz und Glukosetoleranz
- Lebertumoren
- Leberfunktionsstörungen
- Chloasma
- Morbus Crohn, Colitis ulcerosa
- Epilepsie
- Migräne
- Endometriose, Uterusmyom
- Porphyrie
- systemischer Lupus erythematodes
- Herpes gestationis
- Sydenham-Chorea
- hämolytisch-urämisches Syndrom
- cholestaticher Ikterus
- Otoklerose

Die Häufigkeit der Diagnose Brustkrebs ist unter KOK-Anwenderinnen leicht erhöht. Da Brustkrebs bei Frauen unter 40 Jahren selten auftritt, ist das Risiko an Brustkrebs zu erkranken im Verhältnis zum Gesamtrisiko gering. 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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es gab keine Berichte über schwerwiegende Nebenwirkungen durch Überdosierung. Symptome, die durch Überdosierung verursacht werden können, sind Übelkeit, Erbrechen und Entzugsblutungen. Entzugsblutungen können sogar bei Mädchen vor deren erster Menstruation auftreten, wenn sie versehentlich das Arzneimittel einnehmen. Es gibt keine Gegenmittel. Die Behandlung erfolgt symptomatisch.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Gestagene und Estrogene, Fixkombinationen, ATC-Code: G03AA07
 Gesamt-Pearl-Index (Methodenversagen + Anwendungsfehler): 0.59 (oberes zweiseitiges 95% Konfidenzlimit: 0.85).

Die kontrazeptive Wirkung der KOK beruht auf der Wechselwirkung verschiedener Faktoren. Die wichtigsten dieser Faktoren sind die Hemmung der Ovulation und die Veränderungen des Zervikalschleims.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Levonorgestrel

Resorption

Levonorgestrel wird nach oraler Gabe rasch und vollständig resorbiert. Die Bioverfügbarkeit von Levonorgestrel beträgt nahezu 100 %. Maximale Levonorgestrel-Serumkonzentrationen von etwa 3 ng/ml werden etwa 1 Stunde nach der einmaligen Einnahme von 150 µg Levonorgestrel erreicht. Die Gesamtplasmakonzentrationen sind stark von den SHBG-Konzentrationen abhängig.

Verteilung

Levonorgestrel ist an Serumalbumin und Sexualhormon-bindendes Globulin (SHBG) gebunden. Nur 1,5% der Gesamtkonzentration des Arzneimittels im Serum liegen als freies Steroid vor, etwa 65% sind an SHBG spezifisch und etwa 35% an Albumin unspezifisch gebunden.

Levonorgestrel geht in geringen Mengen (0,1 % der Dosis) in die Muttermilch über.

Biotransformation

Levonorgestrel wird weitgehend metabolisiert. Die wichtigsten Stoffwechselwege sind die Reduktion der Δ^4 -3-oxo-Gruppe und Hydroxylierungen an den Positionen 2 α , 1 β und 16 β , gefolgt von einer Konjugation. Zudem ist CYP3A4 in den oxidativen Metabolismus von Levonorgestrel beteiligt.

In-vitro-Daten deuten jedoch darauf hin, dass dieser Stoffwechselweg weniger relevant ist, als die Reduktion und Konjugation. Die metabolische Clearance-Rate aus dem Serum beträgt etwa 1,3 – 1,6 ml/min/kg.

Elimination

Die Serumspiegel von Levonorgestrel sinken in zwei Phasen. Die terminale Phase ist durch eine Halbwertszeit von etwa 1 Stunde beziehungsweise 20 Stunden gekennzeichnet.

Levonorgestrel wird nicht in unveränderter Form ausgeschieden. Das Verhältnis von urinärer zu biliärer Exkretion seiner Metaboliten beträgt etwa 1:1. Die Halbwertszeit der Metabolitenexkretion beträgt etwa 1 Tag.

Fließgleichgewicht (Steady-state)

Nach wiederholter gleichzeitiger Gabe mit Ethinylestradiol erhöht sich die Plasmakonzentration von Levonorgestrel um den Faktor 4.

Ethinylestradiol

Resorption

Ethinylestradiol wird nach oraler Gabe rasch und vollständig resorbiert. Nach Gabe von 30 µg Ethinylestradiol werden maximale Serumkonzentrationen von etwa 100 pg/ml innerhalb von 1–1,5 Stunden erreicht.

Ethinylestradiol unterliegt einem ausgeprägten First-Pass-Effekt, der interindividuell stark variiert. Die absolute Bioverfügbarkeit beträgt ca. 45 %.

Verteilung

Ethinylestradiol hat ein scheinbares Verteilungsvolumen von 5 l/kg und die Bindung an Plasmaproteine beträgt etwa 98 %.

Ethinylestradiol geht in geringen Mengen (0,02 % der Dosis) in die Muttermilch über.

Biotransformation

Ethinylestradiol wird vollständig metabolisiert (metabolische Plasmaclearance ca. 5 ml/min/kg). Die gebildeten Metaboliten werden über den Urin (40 %) und Galle/Fäzes (60 %) ausgeschieden. *In vitro* ist Ethinylestradiol ein reversibler Inhibitor von CYP2C19, CYP1A1 und CYP1A2 sowie ein Mechanismus basierter Inhibitor von CYP 3A4/5, CYP 2C8 und CYP 2J2.

Elimination

Die Serumspiegel von Ethinylestradiol sinken in zwei Phasen, die durch Halbwertszeiten von etwa 1- 2 Stunden bzw. 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 Halbwertszeit beträgt etwa 1 Tag.

Fließgleichgewicht (Steady-state)

Die Ethinylestradiol-Plasmakonzentration im Steady State, die nach etwa 5 Verabreichungen erreicht wird, ist etwa 40 % höher als nach einer Einzeldosis. Ethinylestradiol induziert die hepatische Synthese von Sexualhormon-bindendem Globulin (SHBG) und Corticoid-bindendem Globulin (CBG). Während Einnahme von 30 µg Ethinylestradiol steigt die Plasmakonzentration von SHBG von 70 auf 200 nmol/l.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Studien (zur allgemeinen Toxizität, Genotoxizität, zum kanzerogenen Potential und zur Reproduktionstoxizität) ergaben keine Hinweise auf weitere Effekte, als diejenigen, die bereits durch das bekannte Hormonprofil von Ethinylestradiol oder Levonorgestrel zu erklären sind.

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Lactose-Monohydrat

Povidon

Crospovidon

Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]

Tablettenüberzug:

Polyvinylalkohol

Titandioxid (E171)

Macrogol

Talkum

Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O gelb (E172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30°C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackung aus Aluminium-Durchdruckfolien und PVC/PVDC-Folie.

Erhältlich in Faltschachteln mit 1, 3, 6 und 13 Packungen (Blisterpackungen), jeweils mit 21 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Tabletten, die nicht mehr verwendet werden, sollten nicht über das regionale Abwassersystem entsorgt werden. Bitte bringen Sie die Packungen in Ihre Apotheke oder lassen Sie sich vom Apotheker über eine geeignete Entsorgungsmöglichkeit informieren. Diese Maßnahmen dienen dem Schutz der Umwelt.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Exeltis Germany GmbH
Adalperostraße 84
85737 Ismaning

8. ZULASSUNGSNUMMER

87604.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 15. Januar 2014

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 26. September 2018

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2025

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig