

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ASUMATE 20/21+7 0,10 mg/0,02 mg
Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Rosafarbene Filmtabletten (wirkstoffhaltige Tabletten):

Jede Filmtablette enthält 0,10 mg Levonorgestrel und 0,02 mg Ethinylestradiol
Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Jede Filmtablette enthält 89,38 mg wasserfreie Lactose.

Der Filmüberzug enthält Allurarot-Aluminium-Komplex (E129) und Sojalecithin (E322).

Weißer Filmtabletten (Placebo-Tabletten)

Diese Filmtablette enthält keine Wirkstoffe.
Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Jede Filmtablette enthält 89,50 mg wasserfreie Lactose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

Die wirkstoffhaltigen Tabletten sind rosa und rund mit einem Durchmesser von ca. 5,7 mm.

Die Placebo-Tabletten sind weiß und rund mit einem Durchmesser von ca. 5,7 mm.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur oralen Empfängnisverhütung

Bei der Entscheidung ASUMATE 20/21+7 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 20/21+7 mit dem anderer kombinierter hormonaler Kontrazeptiva (KHK) verglichen werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Art der Anwendung: Zum Einnehmen

Wie ist ASUMATE 20/21+7 einzunehmen?

Die Tabletten müssen jeden Tag etwa um dieselbe Zeit, falls erforderlich, mit etwas Flüssigkeit in der auf der Blisterpackung angegebenen Reihenfolge eingenommen werden.

Die Einnahme der Tabletten ist durchgehend. Es muss täglich an 28 aufeinanderfolgenden Tagen eine Filmtablette eingenommen werden. Jede nachfolgende Packung muss am Tag nach der Einnahme der letzten Tablette aus der vorherigen Packung angefangen werden. Normalerweise setzt die Blutung 2–3 Tage nach der Einnahme der ersten Placebo-Tablette ein und kann eventuell bei Beginn der neuen Packung immer noch andauern.

Wie ist die Einnahme von ASUMATE 20/21+7 zu beginnen?

Wenn vorher keine hormonellen Empfängnisverhütungsmittel eingenommen wurden (im letzten Monat)

Die erste Tablette muss am 1. Tag des Monatszyklus der Frau (d.h. am 1. Tag ihrer Menstruationsblutung) eingenommen werden. Es ist möglich mit der Einnahme zwischen Tag 2 und 5 zu beginnen, jedoch wird in diesem Fall während der ersten 7 Tage des ersten Einnahmezyklus eine zusätzliche Barrieremethode empfohlen.

Wenn vorher ein Kombinationspräparat zur hormonellen Kontrazeption verwendet wurde (kombiniertes orales Kontrazeptivum (KOK), Vaginalring oder transdermales Pflaster)

Die Frau sollte mit ASUMATE 20/21+7 vorzugsweise am Tag nach der Einnahme der letzten wirkstoffhaltigen Tablette (die letzte Tablette, die Wirkstoffe enthält) ihres vorherigen KOK, spätestens aber am Tag nach der üblichen Einnahmepause oder nach der letzten Placebo-Tablette ihres vorherigen KOK beginnen. Bei Verwendung eines Vaginalrings oder transdermalen Pflasters sollte die Frau vorzugsweise am Tag der Entfernung mit der Einnahme von ASUMATE 20/21+7 beginnen, spätestens aber am dem Tag, an dem die nächste Anwendung geplant wäre.

Wenn vorher eine reine gestagenhaltige Methode (rein gestagenhaltige Pille, Injektion, Implantat) oder ein gestagenfreisetzendes Intrauterin-System (IUS) angewendet wurde

Die Frau kann jederzeit von der rein gestagenhaltigen Pille wechseln (von einem Implantat oder IUS am Tag der entsprechenden Entfernung bzw. von einer Injektion zu dem Zeitpunkt, an dem die nächste Injektion fällig wäre), allerdings sollte ihr geraten werden, in all diesen Fällen für die ersten 7 Tage der Tabletteneinnahme eine zusätzliche Barrieremethode (zum Beispiel ein Kondom) anzuwenden.

Nach einer Fehlgeburt oder einem Schwangerschaftsabbruch im ersten Schwangerschaftsdrittel

Die Frau darf sofort mit der Einnahme beginnen. In diesem Fall muss sie keine zusätzlichen empfängnisverhütenden Maßnahmen ergreifen.

Nach Entbindung oder Fehlgeburt im zweiten Schwangerschaftsdrittel

Zur Anwendung in der Stillzeit, siehe Abschnitt 4.6. Schwangerschaft und Stillzeit.

Den Frauen sollte geraten werden, die Einnahme zwischen dem 21. und 28. Tag nach der Entbindung oder Fehlgeburt im 2. Schwangerschaftsdrittel zu beginnen. Sind mehr als 28 Tage vergangen, wird empfohlen, eine zusätzliche Barrieremethode während der ersten 7 Tage zu verwenden. Sollte jedoch bereits Geschlechtsverkehr stattgefunden haben, muss vor dem tatsächlichen Einnahmebeginn des KOK eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden oder bis zum Beginn der nächsten Monatsblutung gewartet werden.

Was muss beachtet werden, wenn die Einnahme von Tabletten vergessen wurde?

Die letzten 7 Tabletten der Packung sind Placebo-Tabletten. Aus diesem Grund hat

eine vergessene Einnahme dieser Tabletten keinen Einfluss auf die verhütende Wirkung von ASUMATE 20/21+7. Vergessene Tabletten sollten jedoch entsorgt werden, um eine unbeabsichtigte Verlängerung der Placebo-Tablettenphase zu vermeiden. Die folgenden Hinweise beziehen sich ausschließlich auf vergessene wirkstoffhaltige Tabletten (die ersten 21 Tabletten der Blisterpackung):

Wenn die Einnahme **weniger als 12 Stunden** verspätet ist, ist die empfängnisverhütende Wirkung nicht verringert. Die Frau sollte die Tablette, sobald es ihr einfällt, einnehmen und die weitere Tabletteneinnahme wie gewohnt fortsetzen.

Falls die Einnahme **länger als 12 Stunden** verspätet ist, dann kann die empfängnisverhütende Wirkung verringert sein. Das Vorgehen bei vergessener Einnahme der Tabletten richtet sich nach den folgenden zwei Grundregeln:

1. Die Einnahme der wirkstoffhaltigen Tabletten darf nie länger als 7 Tage unterbrochen werden.
2. Die ununterbrochene Einnahme der Tablette über 7 Tage ist notwendig, um eine ausreichende Unterdrückung der Funktion der Hypothalamus-Hypophysen-Eierstock-Achse zu erreichen.

Entsprechend kann nachfolgende Empfehlung zur täglichen Anwendung gegeben werden:

1. Woche

Die Anwenderin sollte die letzte vergessene Tablette, sobald es ihr einfällt, einnehmen, auch wenn dies bedeutet, zwei Tabletten gleichzeitig zu nehmen. Danach wird die Einnahme der weiteren Tabletten wie gewohnt fortgesetzt. Zusätzlich sollte während der folgenden 7 Tage eine Barrieremethode (z.B. ein Kondom) verwendet werden. Wenn in den vorangegangenen 7 Tagen bereits Geschlechtsverkehr stattgefunden hat, muss die Möglichkeit einer Schwangerschaft berücksichtigt werden. Je mehr Tabletten vergessen wurden und je näher sie an der Placebo-Tablettenphase liegen, desto größer ist das Risiko einer Schwangerschaft.

2. Woche

Die Anwenderin sollte die letzte vergessene Tablette, sobald es ihr einfällt, einnehmen, auch wenn dies bedeutet, zwei Tabletten gleichzeitig zu nehmen. Danach sollte sie die Einnahme der weiteren Tabletten wie gewohnt fortsetzen. Sofern die Frau ihre Tabletten in den 7 Tagen vor der ersten vergessenen Tablette vorschriftsmäßig eingenommen hat, sind keine zusätzlichen empfängnisverhütenden Maßnahmen erforderlich. Wenn sie jedoch mehr als 1 Tablette vergessen hat, dann wird der Frau empfohlen, zusätzliche empfängnisverhütende Maßnahmen während der folgenden 7 Tage anzuwenden.

3. Woche

Das Risiko einer verminderten Zuverlässigkeit steigt, je näher die Placebo-Tablettenphase kommt. Jedoch kann ein verminderter Verhütungsschutz mit der Anpassung des Tabletten-Einnahmeplans immer noch vermieden werden. Bei Einhaltung einer der folgenden Optionen werden keine

zusätzlichen empfängnisverhütenden Maßnahmen erforderlich, sofern alle Tabletten in den 7 Tagen, vor der ersten vergessenen Tablette vorschriftsmäßig eingenommen wurden. Ist dies nicht der Fall, sollte die Anwenderin die erste von diesen beiden Optionen befolgen und außerdem zusätzliche empfängnisverhütende Maßnahmen während der nächsten 7 Tage anwenden.

1. Die Anwenderin sollte die letzte vergessene Tablette, sobald es ihr einfällt, einnehmen, auch wenn dies bedeutet, zwei Tabletten gleichzeitig zu nehmen. Danach sollte sie die Einnahme der weiteren Tabletten wie gewohnt fortsetzen, bis alle wirkstoffhaltigen Tabletten eingenommen wurden. Die 7 Placebo-Tabletten aus der letzten Reihe müssen entsorgt werden. Mit der Einnahme der nächsten Blisterpackung muss direkt begonnen werden. Die übliche Entzugsblutung wird dabei wahrscheinlich bis zum Ende der wirkstoffhaltigen Tabletten der zweiten Packung ausbleiben, es können jedoch Durchbruch- oder Schmierblutungen während der Einnahme der Tabletten aus der neuen Packung auftreten.
2. Der Frau kann auch geraten werden, die Einnahme der wirkstoffhaltigen Tabletten aus der angebrochenen Blisterpackung zu unterbrechen. Sie sollte dann während der nächsten 7 Tage die Placebo-Tabletten der letzten Reihe, einschließlich der Tage, an denen sie die Tabletten vergessen hat, einnehmen und danach mit der nächsten Packung fortfahren.

Wenn die Frau die Einnahme von Tabletten vergessen hat und danach in der Placebo-Tablettenphase keine Entzugsblutung bekommt, muss die Möglichkeit einer Schwangerschaft berücksichtigt werden.

Empfehlungen im Falle von gastrointestinalen Störungen.

Im Falle von Erbrechen oder starkem Durchfall kann es sein, dass die Wirkstoffe nicht vollständig aufgenommen werden, und zusätzliche empfängnisverhütende Maßnahmen sollten angewendet werden.

Treten Erbrechen oder schwerer Durchfall innerhalb von 3–4 Stunden nach Einnahme der wirkstoffhaltigen Tablette auf, muss eine neue Tablette (Ersatztablette) so schnell wie möglich eingenommen werden. Die neue Tablette sollte, wenn möglich, innerhalb von 12 Stunden nach der üblichen Einnahmezeit eingenommen werden. Wenn mehr als 12 Stunden dazwischen liegen, sollte die Empfehlung bezüglich einer vergessenen Tabletteneinnahme im Abschnitt 4.2 „Was sollte beachtet werden, wenn die Einnahme von Tabletten vergessen wurde“ befolgt werden. Wenn die Frau ihren üblichen Einnahmezeitplan nicht ändern möchte, dann muss sie die zusätzliche(n) Tablette(n) aus einer anderen Blisterpackung einnehmen.

Wie kann die Menstruation verschoben werden?

Um die Menstruation (Entzugsblutung) zu verschieben, muss die Frau ohne Einnahme der Placebo-Tabletten mit der nächsten Blisterpackung von ASUMATE 20/21+7 fortfahren. Die Menstruation kann bis zum

Ende der wirkstoffhaltigen Tabletten der zweiten Packung so lange wie gewünscht hinausgezögert werden. Während des Hinauszögerns kann es zu Durchbruch- oder Schmierblutungen kommen. Nach der Placebo-Tablettenphase wird mit der regelmäßigen Einnahme von ASUMATE 20/21+7 fortgefahren.

Um die Menstruation auf einen anderen Wochentag zu verschieben, kann die Frau die bevorstehende Placebo-Tablettenphase um so viele Tage, wie sie möchte, verkürzen. Je kürzer die Placebo-Tablettenphase, desto größer ist die Wahrscheinlichkeit, dass eine Entzugsblutung ausbleibt und Durchbruch- oder Schmierblutungen während der nächsten Packung auftreten (wie beim Hinauszögern der Menstruation).

4.3 Gegenanzeigen

Kombinierte orale Kontrazeptiva (KOKs) dürfen unter den folgenden Bedingungen nicht angewendet werden. Wenn einer dieser Fälle während der Einnahme von KOKs auftritt, muss die Einnahme sofort unterbrochen werden.

- o Vorliegen einer oder Risiko für eine venöse Thromboembolie (VTE)
 - Venöse Thromboembolie – bestehende VTE (auch unter Therapie mit Antikoagulantien) 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)
- o Vorliegen einer oder Risiko für eine arterielle Thromboembolie (ATE)
 - Arterielle Thromboembolie – bestehende ATE, ATE in der Vorgeschichte (z. B. Myokardinfarkt) oder Erkrankung im Prodromalstadium (z. B. Angina pectoris)
 - Zerebrovaskuläre Erkrankung – bestehender Schlaganfall, Schlaganfall oder prodromale Erkrankung (z. B. transitorische ischämische Attacke [TIA]) in der Vorgeschichte
 - Bekannte erbliche oder erworbene Prädisposition für eine arterielle Thromboembolie, wie z. B. Hyperhomocysteinämie und Antiphospholipid-Antikörper (Anticardiolipin-Antikörper, Lupusantikoagulans)
 - Migräne mit fokalen neurologischen Symptomen in der Vorgeschichte
 - Hohes Risiko für eine arterielle Thromboembolie aufgrund mehrerer Risikofaktoren (siehe Abschnitt 4.4) oder eines schwerwiegenden Risikofaktors wie:
 - Diabetes mellitus mit Gefäßschädigung
 - Schwere Hypertonie
 - Schwere Dyslipoproteinämie

- o Bestehende oder vorausgegangene Pancreatitis im Zusammenhang mit schwerer Hypertriglyzeridämie
- o Bestehende oder vorausgegangene Leberkrankheit, solange sich die Leberfunktionswerte noch nicht normalisiert haben
- o Bestehende oder vorausgegangene Lebertumore (gut- oder bösartige)
- o Bekannte oder vermutete bösartige (maligne) hormonabhängige Erkrankungen (z. B. der Genitalorgane oder der Brust)
- o Nicht abgeklärte vaginale Blutung
- o Vorausgegangene Migräne mit fokalen neurologischen Symptomen
- o Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, Soja oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

ASUMATE 20/21+7 ist kontraindiziert für die gleichzeitige Anwendung mit Arzneimitteln, die Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir enthalten (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Warnhinweise:

Die Eignung von ASUMATE 20/21+7 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 20/21+7 beendet werden sollte.

Gefäßerkrankungen

Das Vorliegen eines einzelnen ernsthaften Risikofaktors oder bei mehreren Risikofaktoren für venöse oder arterielle Erkrankungen kann jeweils als Kontraindikation gewertet werden. Die Möglichkeit einer Antikoagulans-Therapie sollte auch in Erwägung gezogen werden. KOK Anwenderinnen sollte explizit erklärt werden, dass sie sich beim Auftreten möglicher Symptome einer Thrombose mit ihrem Arzt in Verbindung setzen sollen. Im Falle des Verdachts auf oder einer bestätigten Thrombose, sollte das KOK abgesetzt werden. Aufgrund der Teratogenität der Antikoagulans-Therapie (Cumarine) sollte eine angemessene alternative Verhütungsmethode in Betracht gezogen werden.

Das erhöhte Risiko einer Thromboembolie im Kindbett muss berücksichtigt werden (siehe Abschnitt 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit).

Risiko für eine venöse Thromboembolie (VTE)

Die Anwendung eines kombinierten hormonalen Kontrazeptivums (KHK) erhöht das Risiko für eine venöse Thromboembolie (VTE) im Vergleich zur Nichtanwendung. **Arzneimittel, die Levonorgestrel, Norgestimat oder Norethisteron enthalten, sind mit dem geringsten Risiko für eine VTE verbunden. Die Entscheidung, ASUMATE 20/21+7 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 20/21+7; 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 zugrundeliegenden Risikofaktoren bedeutend höher sein (siehe unten).

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

Die Anzahl an VTE pro Jahr ist niedriger als die erwartete Anzahl während der Schwangerschaft oder in der Zeit nach der Geburt.

VTE verlaufen in 1–2 % der Fälle tödlich.

Siehe Abbildung

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 20/21+7 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).

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 ärzt-

Jährliche Anzahl an VTE-Ereignissen pro 10.000 Frauen

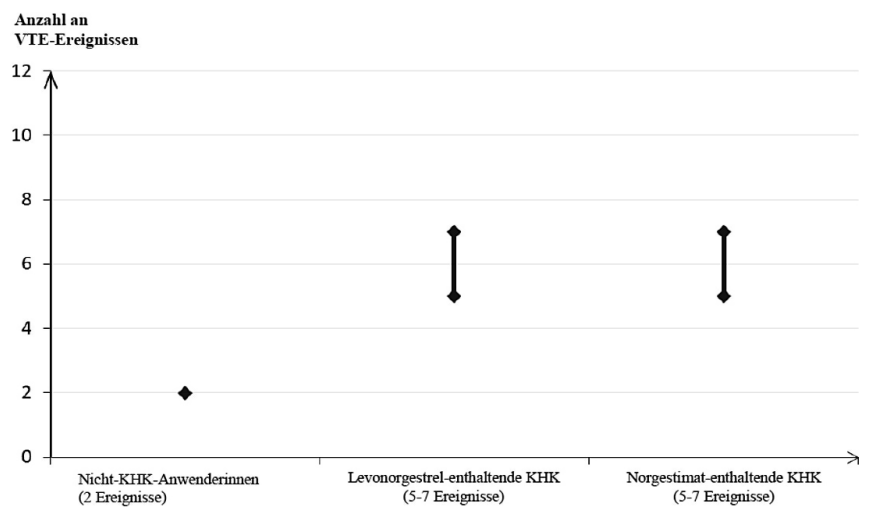


Tabelle: Risikofaktoren für VTE

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	In diesen Fällen ist es ratsam, die Anwendung des Pflasters/der Tablette/des Rings (bei einer geplanten Operation mindestens vier Wochen vorher) zu unterbrechen und erst zwei Wochen nach der kompletten Mobilisierung wieder aufzunehmen. Es ist eine andere Verhütungsmethode anzuwenden, um eine ungewollte Schwangerschaft zu verhindern. Eine antithrombotische Therapie muss erwogen werden, wenn ASUMATE 20/21+7 nicht vorab abgesetzt wurde.
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.	
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 erythematoses, hämolytisches urämisches Syndrom, chronisch entzündliche Darmerkrankung (Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa) und Sichelzellenkrankheit
Zunehmendes Alter	Insbesondere älter als 35 Jahre

liche 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 schmerzlo-

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

sen 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 20/21+7 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-Verhältnisses darf ein KHK nicht verschrieben werden (siehe Abschnitt 4.3).

Symptome einer ATE

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

Bei einem apoplektischen Insult können folgende Symptome auftreten:

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

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 erythematoses.

Tumore

In einigen epidemiologischen Studien wurde von einem erhöhten Risiko für ein Zervixkarzinom (Gebärmutterhalskrebs) bei Langzeitanwenderinnen von KOK berichtet. Aber es besteht Uneinigkeit darüber, in welchem Ausmaß diese Ereignisse durch das Sexualverhalten und andere Faktoren, wie z. B. dem humanen Papillomavirus (HPV), beeinflusst werden.

Eine quantitative Zusammenfassung (Meta-Analyse) von 54 epidemiologischen Studien hat ergeben, dass ein geringfügig erhöhtes Brustkrebsrisiko (RR = 1,24) bei Frauen, die gegenwärtig KOK einnehmen, besteht. Dieses erhöhte Risiko geht im Laufe der 10 Jahre nach Absetzen des KOK allmählich zurück. Da Brustkrebs bei Frauen unter 40 Jahren nur selten auftritt, ist die hohe Anzahl der diagnostizierten Brustkrebsfälle bei Frauen, die zu diesem Zeitpunkt ein KOK einnehmen oder kürzlich eingenommen haben, gering im Verhältnis zum Gesamtrisiko, an Brustkrebs zu erkranken. Diese Studien liefern keine Hinweise für einen kausalen Zusammenhang.

Das beobachtete erhöhte Risikoprofil kann auf eine frühzeitige Diagnosestellung von Brustkrebs bei KOK-Anwenderinnen, die biologischen Wirkungen von KOKs oder eine Kombination aus beiden zurückzuführen sein. Der bei Langzeitanwenderinnen diagnostizierte Brustkrebs tendiert dazu, weniger weit entwickelt zu sein, als Brustkrebs bei Nicht-Anwenderinnen.

In seltenen Fällen wurde von gutartigen Lebertumoren und noch seltener von bösartigen Lebertumoren bei Anwenderinnen von KOKs berichtet. In vereinzelt Fällen verursachten diese Tumore lebensgefährliche innere Blutungen. Bei Auftreten von starken Schmerzen im Oberbauch, Hep-

atomegalie (Lebervergrößerung) oder Anzeichen von intraabdominalen Blutungen bei Frauen, die KOKs einnehmen, muss ein Lebertumor als Differentialdiagnose in Erwägung gezogen werden.

Sonstige Erkrankungen

Bei Frauen mit Hypertriglyzeridämie oder einem diesbezüglich positiven Befund in der Familienanamnese kann unter Einnahme von KOK ein erhöhtes Risiko für Pankreatitis bestehen.

Obwohl bei vielen Frauen unter Einnahme von KOK leichte Blutdruckanstiege gemeldet wurden, sind klinisch bedeutende Blutdruckanstiege selten. Nur in diesen seltenen Fällen ist es erforderlich, die Einnahme des KOK sofort abzubrechen. Wenn unter der Anwendung von einem KOK bei bereits bestehendem Bluthochdruck eine anhaltende klinisch signifikante Hypertonie oder ein signifikanter Anstieg beim Blutdruck nicht durch die blutdrucksenkende Therapie gestoppt werden können, muss die Einnahme von KOK abgebrochen werden. Die Einnahme des KOK kann bei Bedarf fortgesetzt werden, wenn unter der blutdrucksenkenden Therapie wieder normalisierte Werte erreicht werden.

Es gibt Berichte, dass die folgenden Beschwerden während einer Schwangerschaft und unter Einnahme von KOKs auftreten oder sich verschlimmern können, wobei ein Zusammenhang mit der KOK-Anwendung nicht eindeutig nachgewiesen werden kann: Ikterus und/oder Pruritus in Verbindung mit Cholestase, Entstehung von Gallensteinen, Porphyrurie, systemischer Lupus erythematoses, hämolytisches urämisches Syndrom, Sydenham-Chorea, Herpes gestationis und Gehörverlust durch Oteosklerose.

Bei Frauen mit hereditärem Angioödem kann die Gabe von Estrogen Symptome eines Angioödems hervorrufen oder verschlechtern.

Bei akuten oder chronischen Leberfunktionsstörungen muss das KOK eventuell abgesetzt werden, bis die Leberfunktionswerte sich wieder normalisiert haben. Wenn bereits bei einer vorausgegangenen Schwangerschaft oder während einer früheren Anwendung von Sexualhormonen Gelbsucht und/oder Juckreiz im Zusammenhang mit Cholestase aufgetreten sind und diese erneut auftreten, dann ist es erforderlich, die Einnahme von KOKs abzubrechen.

Obwohl die KOKs die periphere Insulinresistenz oder Glukosetoleranz beeinflussen können, gibt es keinen Beweis, der die Änderung der Therapie bei Diabetikerinnen rechtfertigt, die niedrig dosierte KOKs einnehmen (Gehalt < 0,05 mg Ethinylestradiol). Jedoch sollten Diabetikerinnen unter Einnahme von KOKs engmaschig und besonders am Anfang der Einnahme überwacht werden.

Verschlechterung von endogener Depression, Epilepsie, Morbus Crohn und Colitis ulcera wurde während der Einnahme von KOKs festgestellt.

Chloasma kann insbesondere bei Frauen mit Chloasma gravidarum in der medizinischen Anamnese auftreten.

Frauen mit einer Neigung zu Chloasma sollten sich während der Einnahme von KOKs nicht dem Sonnenlicht oder ultravioletter Strahlung 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.

Die Tabletten enthalten Lactose. Patientinnen mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lapp-Lactasemangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Ärztliche Untersuchung/Beratung

Vor der Einnahme oder Wiederaufnahme der Behandlung mit ASUMATE 20/21+7 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 20/21+7 im Vergleich zu anderen KHK, die Symptome einer VTE und ATE, die bekannten Risikofaktoren und darauf, was im Falle einer vermuteten Thrombose zu tun ist.

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

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

Anstieg der ALT

Während klinischer Studien mit Patienten, deren Hepatitis-C-Virus-Infektionen (HCV) mit Arzneimitteln behandelt wurden, die Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir mit oder ohne Ribavirin enthielten, traten Erhöhungen der Transaminase (ALT) bis über das 5-fache des oberen normalen Grenzwertes (Upper Limit of Normal, ULN) signifikant häufiger bei Frauen auf, die ethinylestradiolhaltige kombinierte hormonelle Verhütungsmittel (KHK) verwendeten (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).

Beeinträchtigte Wirksamkeit

Die Wirksamkeit von KOKs kann z. B. durch unregelmäßige Einnahme der wirkstoffhaltigen Tabletten (siehe Abschnitt 4.2), Magen/Darmprobleme während der Einnahme von wirkstoffhaltigen Tabletten (siehe Abschnitt 4.2) oder durch gleichzeitig angewendete Arzneimittel (siehe Abschnitt 4.5) beeinträchtigt werden.

Beeinträchtigte Zykluskontrolle

Bei allen KOKs kann es, insbesondere in den ersten Monaten, zu unregelmäßigen Blutungen (Schmier- und Durchbruchblutungen) kommen. Deshalb ist die Untersuchung von einer unregelmäßigen Blutung erst nach einer Anpassungszeit von etwa drei Zyklen (Monaten) sinnvoll.

Falls unregelmäßige Blutungen andauernd oder nach vorher regulären Zyklen vorkommen, muss nach nicht hormonellen Ursachen untersucht werden, und es müssen geeignete diagnostische Maßnahmen ergriffen werden, um bösartige Tumore oder eine Schwangerschaft auszuschließen. Diese Maßnahmen können Kürettage beinhalten.

Bei einigen Frauen tritt die Entzugsblutung während der Placebo-Tablettenphase nicht ein. Wenn das KOK vorschriftsmäßig, gemäß der beschriebenen Anweisungen im Abschnitt 4.2 eingenommen wurde, ist es sehr unwahrscheinlich, dass die Frau schwanger ist. Wenn jedoch das KOK vor dem ersten Ausbleiben der Entzugsblutung nicht gemäß diesen Anweisungen eingenommen wurde oder wenn zwei Entzugsblutungen ausgeblieben sind, dann muss erst eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden, bevor die Einnahme des KOK fortgesetzt wird.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Hinweis: Die Zusammenfassung der Merkmale gleichzeitig verschriebener Arzneimittel sollte auf mögliche Wechselwirkungen überprüft werden.

Wirkung anderer Arzneimittel auf ASUMATE 20/21+7

Wechselwirkungen mit Arzneimitteln können 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 Enzymreduktion 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 angewendet werden. Wenn das Arzneimittel auch dann noch weiter eingenommen wird, wenn eine Blisterpackung des KOK aufgebraucht ist, müssen die Placebo Tabletten entsorgt werden und es sollte sofort mit der nächsten Blisterpackung begonnen werden.

Langzeitbehandlung

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

Folgende Wechselwirkungen wurden in der medizinischen Literatur beschrieben:

Substanzen, die die Clearance von KOK erhöhen (verminderte Wirksamkeit von KOK durch Enzyminduktion) wie z. B.:

Barbiturate, Bosentan, Carbamazepin, Phenytoin, Primidon, Rifampicin und die zur Behandlung einer HIV-Infektion verwendeten Arzneimittel Ritonavir, Nevirapin und Efavirenz und möglicherweise auch Felbam, 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 nichtnukleosidale Reverse-Transkriptase-Hemmer, einschließlich Kombinationen mit HCV Inhibitoren, können bei gleichzeitiger Verabreichung mit KOK die Plasmakonzentrationen von Estrogenen und Gestagenen erhöhen oder senken. Der Nettoeffekt dieser Veränderungen kann in einigen Fällen klinisch relevant sein.

Daher sollte die Fachinformation der gleichzeitig verordneten HIV/HCV-Arzneimittel auf mögliche Wechselwirkungen und damit verbundene Empfehlungen überprüft werden. Im Zweifel sollte von Frauen während einer Therapie mit Proteaseinhibitoren oder nichtnukleosidale Reverse-Transkriptase-Hem-

mern eine zusätzliche Barrieremethode zur Empfängnisverhütung verwendet werden.

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

Die klinische Relevanz von potentiellen Wechselwirkungen mit Enzymhemmern ist unbekannt.

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

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

Wirkung von ASUMATE 20/21+7 auf andere Arzneimittel

Orale Kontrazeptiva können den Metabolismus von bestimmten anderen Arzneimitteln beeinflussen. Entsprechend können sich Plasma- und Gewebekonzentrationen entweder erhöhen (z. B. durch Cyclosporin) oder verringern (z. B. durch Lamotrigin).

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

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Anwendung mit Arzneimitteln, die Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir mit oder ohne Ribavirin enthalten, kann das Risiko von ALT-Erhöhungen steigern (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4). Deshalb müssen ASUMATE 20/21+7 Anwenderinnen auf eine alternative Verhütungsmethode (z. B. Verhütungsmittel, die nur ein Progestin enthalten oder nicht-hormonelle Methoden) wechseln, bevor sie mit der Behandlung mit dieser Arzneimittelkombination beginnen. Zwei Wochen nach Beendigung der Behandlung mit dieser Arzneimittelkombination kann mit ASUMATE 20/21+7 wieder begonnen werden.

Laboruntersuchungen

Die Anwendung kontrazeptiver Steroide kann die Ergebnisse bestimmter Labortests, einschließlich biochemische Parameter für Leber-, Schilddrüsen-, Nebennieren- und Nierenfunktion, die Plasmaspiegel für (Transport)-Proteine, z. B. kortikosteroidbindendes Globulin und Lipid/Lipoprotein-Fractionen, Parameter für den Kohlenhydratstoffwechsel und Parameter für Koagulation und Fibrinolyse, beeinflussen. Veränderungen bleiben in der Regel innerhalb des normalen Laborreferenzbereiches.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

ASUMATE 20/21+7 ist während der Schwangerschaft nicht angezeigt.

Wenn eine Schwangerschaft während der Anwendung von ASUMATE 20/21+7 eintritt, muss die Einnahme des Arzneimittels sofort abgebrochen werden.

In umfangreichen epidemiologischen Studien zeigten sich weder ein erhöhtes Risiko für Missbildungen bei Kindern, deren Mütter vor der Schwangerschaft KOK eingenommen hatten, noch teratogene Wirkungen, wenn KOK unbeabsichtigt während der Schwangerschaft eingenommen wurden.

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

Stillzeit

Die Stillzeit kann durch die Anwendung von KOKs beeinflusst werden, weil sie die Menge der Muttermilch verringern und ihre Zusammensetzung verändern können. Daher sollte die Anwendung von KOK im Allgemeinen nicht vor dem vollständigen Abstillen empfohlen werden. Kleine Mengen der kontrazeptiven Steroide und/oder ihrer Metaboliten können bei einer Einnahme von KOKs mit der Milch ausgeschieden werden. Diese Mengen können dem Kind schaden.

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

Bei Anwenderinnen von KOKs wurde kein Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beobachtet.

4.8 Nebenwirkungen

Die häufigste Nebenwirkung ist Kopfschmerzen (bei 17–24% der Anwenderinnen von ASUMATE 20/21+7).

Die folgenden unerwünschten Wirkungen wurden während der Anwendung von Ethinylestradiol/Levonorgestrel festgestellt:

Siehe Tabelle

Die folgenden schweren unerwünschten Ereignisse wurden bei Frauen festgestellt, die KOKs angewendet haben (siehe Ab-

schnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“):

- o Venöse thromboembolische Erkrankungen;
- o Arterielle thromboembolische Erkrankungen;
- o Bluthochdruck;
- o Lebertumore;
- o Morbus Crohn, Colitis Ulcerosa, Epilepsi, Migräne, Endometriose, Uterus-Myome, Porphyrie, systemischer Lupus erythematoses, Herpes gestationis, Sydenham-Chorea, hämolytisch-urämisches Syndrom, cholestatische Gelbsucht.

Die Häufigkeit von Brustkrebsdiagnosen bei Anwenderinnen von KOKs ist geringfügig erhöht. Da Brustkrebs bei Frauen unter 40 Jahren nur selten vorkommt, ist die zusätzliche Fallzahl im Verhältnis zum Gesamtrisiko für Brustkrebs gering. Weitere Informationen, siehe Abschnitte 4.3 „Gegenanzeigen“ und 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“.

Wechselwirkungen

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

(3-sn-Phosphatidyl)cholin (Soja) kann sehr selten allergische Reaktionen hervorrufen.

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.

Systemorganklasse	Häufig (≥ 1/100, < 10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)
Augenkrankheiten			Kontaktlinsen-unverträglichkeit
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit, Bauchschmerzen	Erbrechen, Durchfall	
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeit
Untersuchungen	Gewichtszunahme		Gewichtsabnahme
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Wasseransammlung	
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Migräne	
Psychiatrische Erkrankungen	Depressive Stimmung, Stimmungsveränderungen	Libidoverlust	Erhöhte Libido
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Brustspannen, Brustschmerzen	Brustvergrößerung	Brustausfluss, Scheidenausfluss
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Nesselsucht	Erythema nodosum, Erythema multiforme

4.9 Überdosierung

Es wurden keine schwerwiegenden unerwünschten Wirkungen im Falle von Überdosierung berichtet. Auf Basis allgemeiner Erfahrungen mit kombinierten oralen Kontrazeptiva können im Zusammenhang mit einer Überdosis folgende Symptome auftreten: Übelkeit, Erbrechen und leichte vaginale Blutungen bei jungen Mädchen. Es gibt kein Antidot; die weitere Behandlung sollte symptomatisch erfolgen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe (ATC-Code): Gestagene und Estrogene, fixe Kombinationen

ATC-Code: G03AA07

Die empfängnisverhütende Wirkung von KOKs beruht auf der Zusammenwirkung verschiedener Faktoren. Die wichtigsten von diesen Faktoren sind die Hemmung der Ovulation und die Veränderungen des Zervixsekrets.

Es wurden klinische Studien an 1477 Frauen mit einem Alter zwischen 17 und 49 Jahren durchgeführt. Der gesamte berechnete Pearl-Index aus diesen Studien war 0,84 basierend auf 13 Behandlungszyklen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Ethinylestradiol

Resorption

Ethinylestradiol wird nach oraler Verabreichung schnell und vollständig absorbiert. Der Höchstwert der Plasmakonzentration von ca. 50 pg/ml wird innerhalb von 1–2 Stunden nach Einnahme einer Tablette von ASUMATE 20/21+7 erreicht. Während der Resorption und dem First-pass-Lebermetabolismus wird Ethinylestradiol stark metabolisiert, was zu einer mittleren oralen Bioverfügbarkeit von ca. 45 % (interindividuelle Varianz von ca. 20–65 %) führt.

Verteilung

Ethinylestradiol ist zum größten Teil (ca. 98 %), aber nicht spezifisch, an Plasma-Albumin gebunden und führt zu einer Erhöhung der Plasmakonzentrationen von SHBG. Eine mögliche Gewichtsverteilung von Ethinylestradiol ist 2,8–8,6 l/kg.

Biotransformation

Ethinylestradiol unterliegt einer präsystemischen Konjugation in der Dünndarmschleimhaut und in der Leber. Der primäre Metabolisierungsweg von Ethinylestradiol führt über die aromatische Hydroxylierung, wodurch verschiedene hydroxylierte und methylierte Metaboliten, die als freie Metaboliten oder als Glucuronid und Sulfat-Konjugate im Plasma vorhanden sind, gebildet werden. Die metabolische Abbaudauer des Plasmas beträgt 2,3–7 ml/min/kg.

Elimination

Ethinylestradiolwerte im Plasma werden in zwei Phasen, charakterisiert durch Halbwertszeiten von ca. 1 Stunde und 10–20 Stunden, entsprechend eliminiert.

Ethinylestradiol wird nicht in unveränderter Form ausgeschieden. Die Ausscheidung

der Metaboliten von Ethinylestradiol erfolgt mit dem Urin mit einem Gallenverhältnis von 4:6 und die Halbwertszeit beträgt ca. 1 Tag.

Linearität/Nicht Linearität (Steady-State-Bedingungen)

Die Ethinylestradiolkonzentration im Plasma verdoppelt sich nach kontinuierlicher Tabletteneinnahme von ASUMATE 20/21+7. Wegen der variablen Halbwertszeit der Abbauendphase im Plasma und der täglichen Verabreichung wird eine Linearität innerhalb einer Woche erreicht.

Levonorgestrel

Resorption

Levonorgestrel wird nach oraler Verabreichung schnell und vollständig absorbiert. Der Höchstwert der Plasmakonzentration von ca. 2,3 ng/ml wird innerhalb von 1,3 Stunden nach Einnahme einer Tablette von ASUMATE 20/21+7 erreicht. Die Bioverfügbarkeit liegt bei fast 100 %.

Verteilung

Levonorgestrel ist größtenteils an Albumin und Sexualhormon gebundenes Globulin (SHBG) im Plasma gebunden. Nur 1,1 % der gesamten Wirkstoffkonzentration im Plasma liegt als freies Steroid vor, ca. 65 % ist spezifisch an SHBG gebunden und ca. 35 % ist unspezifisch an Albumin gebunden. Der von Ethinylestradiol induzierte Anstieg in der SHBG-Konzentration beeinflusst die relative Verteilung von Levonorgestrel in verschiedenen Proteinfractionen. Die Induktion des Bindeproteins verursacht einen Anstieg in der SHBG-gebundenen Fraktion und einen Abfall in der Albumin-gebundenen Fraktion. Das mögliche Verteilungsvolumen von Levonorgestrel beträgt 129 l nach einer Einzeldosis.

Biotransformation

Die Metabolisierung von Levonorgestrel erfolgt vollständig auf den typischen Wegen des Steroidstoffwechsels. Die metabolische Clearance des Serums beträgt ca. 1,0 ml/min/kg.

Elimination

Levonorgestrelwerte werden im Plasma in zwei Phasen abgebaut. Die terminale Phase wird durch eine Halbwertszeit von ca. 25 Stunden gekennzeichnet. Levonorgestrel wird nicht in unveränderter Form ausgeschieden. Seine Metaboliten werden hauptsächlich mit dem Urin und im Fäzes mit einem Verhältnis von ca. 1:1 ausgeschieden. Die Halbwertszeit der Metabolitenausscheidung beträgt ca. 1 Tag.

Steady-state-Bedingungen

Während der kontinuierlichen Anwendung von ASUMATE 20/21+7 steigen die Levonorgestrelwerte um das Dreifache an und erreichen steady-state-Bedingungen während der zweiten Hälfte des Behandlungszyklus. Die Levonorgestrel-Pharmakokinetik wird durch die SHBG-Werte im Plasma, die ansteigen, beeinflusst. Sie steigen während der Anwendung von Estradiol um das 1,5 bis 1,6-fache an. Deswegen sind die Clearance des Serums und das Verteilungsvolumen im steady state (0,7 ml/min/kg und ca. 100 l) leicht verringert.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Studien (allgemeine Toxizität, Genotoxizität, kanzerogenes Potential und Reproduktionstoxizität) ergaben keine anderen Effekte als jene, die auf der Grundlage der bekannten Hormonprofile von Ethinylestradiol und Levonorgestrel zu erwarten waren.

Es sollte jedoch bedacht werden, dass Sexualhormone das Wachstum bestimmter hormonabhängiger Gewebe und Tumore fördern können.

Beurteilung der Risiken für die Umwelt (Environmental Risk Assessment [ERA])

Studien zur Beurteilung der Risiken für die Umwelt haben gezeigt, dass Levonorgestrel und Ethinylestradiol ein Risiko für Organismen in Oberflächengewässern darstellen können (siehe Abschnitt 6.6)

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Wirkstoffhaltige Tabletten (rosafarbene Tabletten)

Lactose
 Povidon (K30)
 Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]
 Opadry II Pink:
 Poly(vinylalkohol)
 Talkum
 Titandioxid (E171)
 Macrogol 3350
 Allurarot-Aluminium-Komplex (E129)
 (3-sn-Phosphatidyl)cholin (Soja)
 Eisen(III)-oxid (E172)
 Indigocarmin-Aluminiumsalz (E132)

Placebo-Tabletten (weiße Tablette)

Lactose
 Povidon K-30
 Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]
 Opadry II Weiß:
 Poly(vinylalkohol)
 Titandioxid (E171)
 Macrogol 3350
 Talkum

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Erhältlich in Umkartons mit 1 × 28 Filmtabletten, 3 × 28 Filmtabletten und 6 × 28 Filmtabletten, in Blisterpackungen mit leicht transparenter PVC/PVDC/Aluminium-Folie.

Jede Blisterpackung enthält jeweils 21 wirkstoffhaltigen Tabletten (rosa) + 7 Placebo-Tabletten (weiß).

Es sind keine kalendarischen Blisterpackungen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen
für die Beseitigung und sonstige
Hinweise zur Handhabung**

Levonorgestrel und Ethinylestradiol können ein Risiko für die Umwelt darstellen (siehe Abschnitt 5.3).

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Exeltis Germany GmbH
Adalperostraße 84
85737 Ismaning
Tel.: +49 (0) 89 4520529-0
Fax: +49 (0) 89 4520529-99
E-Mail: germany@exeltis.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

96081.00.00

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

Datum der Erteilung der Zulassung:
12. Oktober 2017

10. STAND DER INFORMATION

11.2018

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt