

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Yaluvea® 0,06 mg/0,015 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Gelbe (wirkstoffhaltige) Tabletten:
Gestoden 60 Mikrogramm
Ethinylestradiol 15 Mikrogramm
Sonstige Bestandteile: Lactose-Monohydrat 57,61 mg, (3-sn-Phosphatidyl)cholin (Soja) 0,042 mg.

Die weißen Tabletten (Placebotabletten) enthalten keine Wirkstoffe.

Sonstige Bestandteile: Lactose-Monohydrat 70,897 mg.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Die wirkstoffhaltigen Tabletten sind rund, glatt und mit einem gelben Filmüberzug versehen. Ihr Durchmesser beträgt 5,5 mm. Die Placebotabletten sind weiß, rund und bikonvex. Ihr Durchmesser beträgt 5,5 mm.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Orale Kontrazeption.

Bei der Entscheidung Yaluvea® 0,06 mg/0,015 mg Filmtabletten 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 Yaluvea® mit dem anderer kombinierter hormonaler Kontrazeptiva (KHK) verglichen werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Art der Anwendung: Zum Einnehmen.

Einnahme von Yaluvea®

Die Tabletten müssen jeden Tag etwa zur gleichen Zeit, falls erforderlich mit etwas Flüssigkeit, in der auf der Blisterpackung angegebenen Reihenfolge eingenommen werden. Die Tabletteneinnahme erfolgt durchgehend. Täglich muss 1 Tablette über 28 aufeinander folgende Tage eingenommen werden. Mit der jeweils nächsten Blisterpackung wird am Tag nach Einnahme der letzten Tablette aus der vorherigen Blisterpackung begonnen. Üblicherweise setzt 2–3 Tage nach Einnahmebeginn der Placebotabletten (letzte Reihe) eine Abbruchblutung ein; diese kann noch andauern, wenn mit der Einnahme aus der nächsten Blisterpackung begonnen wird.

Beginn der Einnahme von Yaluvea®

- Keine vorangegangene Einnahme von hormonalen Kontrazeptiva (im letzten Monat)

Mit der Tabletteneinnahme wird am 1. Tag des natürlichen Zyklus (d. h. am ersten Tag der Menstruationsblutung) begonnen.

- Wechsel von einem kombinierten hormonalen Kontrazeptivum (kombiniertes orales Kontrazeptivum [KOK], Vaginalring oder transdermales Pflaster)

Mit der Einnahme von Yaluvea® sollte vorzugsweise am Tag nach der Einnahme der letzten wirkstoffhaltigen Tablette (die letzte Tablette, die die Wirkstoffe enthält) des zuvor eingenommenen KOK begonnen werden, spätestens jedoch am Tag nach dem üblichen einnahmefreien oder Placebotablettenintervall des zuvor eingenommenen KOK. Für den Fall, dass ein Vaginalring oder ein transdermales Pflaster angewendet wurde, sollte die Einnahme von Yaluvea® vorzugsweise am Tag der Entfernung begonnen werden, spätestens jedoch, wenn die nächste Applikation fällig wäre.

- Wechsel von einem Gestagenmonopreparat („Minipille“, Injektionspräparat, Implantat) oder einem gestagenfreisetzen- den Intrauterinpeppar (IUP)

Bei vorheriger Einnahme der „Minipille“ kann an jedem beliebigen Tag gewechselt werden (die Umstellung von einem Implantat oder IUP muss am Tag der Entfernung erfolgen, die Umstellung von einem Injektionspräparat zu dem Zeitpunkt, zu dem die nächste Injektion erfolgen müsste). In jedem Fall ist während der ersten 7 Tage der Tabletteneinnahme eine zusätzliche Anwendung einer nicht-hormonalen Methode zur Empfängnisverhütung (Barrieremethode) 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 einer Geburt oder einem Abort im zweiten Trimenon

Den Anwenderinnen sollte empfohlen werden, an den Tagen 21 bis 28 nach einer Entbindung oder nach einem Abort im zweiten Trimenon mit der Einnahme zu beginnen. Bei einem späteren Einnahmebeginn sollte während der ersten 7 Tage zusätzlich eine Barrieremethode angewendet werden. Wenn bereits Geschlechtsverkehr stattgefunden hat, muss jedoch vor Beginn der KOK-Einnahme eine Schwangerschaft ausgeschlossen oder die erste Menstruationsblutung abgewartet werden.

Zur Anwendung bei stillenden Frauen siehe Abschnitt 4.6.

Vorgehen bei vergessener Tabletteneinnahme

Die vergessene Einnahme von Placebotabletten aus der letzten (4.) Reihe der Blisterpackung kann vernachlässigt werden. Die vergessenen Placebotabletten sollten jedoch verworfen werden, um eine versehentliche Verlängerung der Placebotablettenphase zu vermeiden. Die folgenden Hinweise beziehen sich nur auf **vergessene wirkstoffhaltige Tabletten**:

Wird **innerhalb von 12 Stunden** nach dem üblichen Einnahmezeitpunkt bemerkt, dass die Einnahme einer Tablette vergessen wurde, muss die Tablette sofort eingenom-

men werden, und die kontrazeptive Wirkung ist nicht eingeschränkt. Alle folgenden Tabletten sind dann wieder zur gewohnten Zeit einzunehmen.

Wenn die übliche Einnahmezeit um **mehr als 12 Stunden** überschritten wurde, kann der Konzeptionsschutz eingeschränkt sein. Für das Vorgehen bei vergessener Einnahme gelten die folgenden beiden Grundregeln:

- Die Tabletteneinnahme darf nie länger als 4 Tage unterbrochen werden.
- Eine regelmäßige Einnahme der Tabletten über mindestens 7 Tage ist erforderlich, um wirkungsvoll die Hypothalamus-Hypophysen-Ovar-Achse zu unterdrücken.

Dementsprechend können für die tägliche Praxis folgende Empfehlungen gegeben werden:

- Tag 1–7

Die Einnahme der letzten vergessenen Tablette sollte so schnell wie möglich nachgeholt werden, auch wenn dies bedeutet, dass zwei Tabletten zur gleichen Zeit eingenommen werden. Die weitere Tabletteneinnahme erfolgt dann zur gewohnten Zeit. Während der nächsten 7 Tage sollte jedoch zusätzlich eine Barrieremethode, z. B. ein Kondom, angewendet werden. Wenn in den vergangenen 7 Tagen Geschlechtsverkehr stattgefunden hat, sollte eine mögliche Schwangerschaft in Betracht gezogen werden. Das Risiko einer Schwangerschaft ist umso höher, je mehr Tabletten vergessen wurden und je näher dies zeitlich an der Placebotablettenphase liegt.

- Tag 8–14

Die Einnahme der letzten vergessenen Tablette sollte so schnell wie möglich nachgeholt werden, auch wenn dies bedeutet, dass zwei Tabletten zur gleichen Zeit eingenommen werden. Die weitere Tabletteneinnahme erfolgt dann zur gewohnten Zeit. Vorausgesetzt, die Einnahme der Tabletten an den 7 Tagen vor der ersten vergessenen Tablette erfolgte korrekt, besteht keine Notwendigkeit für zusätzliche kontrazeptive Schutzmaßnahmen. Wurde jedoch mehr als 1 Tablette vergessen, sollte die Anwendung zusätzlicher Schutzmaßnahmen für 7 Tage empfohlen werden.

- Tag 15–24

Aufgrund der bevorstehenden Placebotablettenphase besteht das Risiko, dass der Konzeptionsschutz eingeschränkt ist. Durch eine Anpassung des Einnahmeschemas lässt sich eine Verringerung der kontrazeptiven Wirkung jedoch 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, sollte die Anwenderin wie unter 1. beschrieben vorgehen und außerdem in den nächsten 7 Tagen zusätzliche Schutzmaßnahmen anwenden.

- Die Einnahme der letzten vergessenen Tablette sollte so schnell wie möglich nachgeholt werden, auch wenn dies bedeutet, dass zwei Tabletten zur gleichen

Zeit eingenommen werden. Die weitere Tabletteneinnahme erfolgt dann zur gewohnten Zeit bis die wirkstoffhaltigen Tabletten aufgebraucht sind. Die 4 Placebotabletten der letzten Reihe müssen verworfen werden. Mit der Einnahme aus der nächsten Blisterpackung muss sofort begonnen werden. Es ist unwahrscheinlich, dass es bei der Anwenderin vor Aufbrauchen der wirkstoffhaltigen Tabletten aus der zweiten Packung zu einer Abbruchblutung kommt; es können jedoch noch während der Einnahme Schmier- und Durchbruchblutungen auftreten.

2. Außerdem kann ein Abbruch der Einnahme der wirkstoffhaltigen Tabletten aus der aktuellen Blisterpackung empfohlen werden. In diesem Fall sollten bis zu 4 Tage lang Placebotabletten aus der letzten Reihe der Blisterpackung eingenommen werden, wobei die Tage der vergessenen Tabletteneinnahme mitgezählt werden. Anschließend wird mit der Einnahme aus der nächsten Blisterpackung begonnen.

Bei vergessener Tabletteneinnahme und anschließendem Ausbleiben einer Abbruchblutung sollte eine mögliche Schwangerschaft in Betracht gezogen werden.

Verhalten bei gastrointestinalen Störungen

Bei schweren gastrointestinalen Störungen (z. B. Erbrechen oder Durchfall) werden die Wirkstoffe möglicherweise nicht vollständig aufgenommen und zusätzliche kontrazeptive Maßnahmen sind erforderlich. Bei Erbrechen in den ersten 3–4 Stunden nach der Einnahme einer wirkstoffhaltigen Tablette sollte so schnell wie möglich eine weitere (Ersatz-)Tablette eingenommen werden. Die neue Tablette sollte möglichst innerhalb von 12 Stunden nach der normalen Einnahmezeit eingenommen werden. Wenn mehr als 12 Stunden vergangen sind, empfiehlt sich die in Abschnitt 4.2 „Vorgehen bei vergessener Tabletteneinnahme“ genannte Vorgehensweise für vergessene Tabletten. Wenn die Anwenderin nicht von ihrem normalen Einnahmerhythmus abweichen möchte, muss sie die Ersatztablette(n) aus einer anderen Blisterpackung einnehmen.

Verschieben der Abbruchblutung

Um die Abbruchblutung hinauszuschieben, soll direkt mit der Einnahme aus der nächsten Blisterpackung Yaluvea® begonnen werden, ohne dass die Placebotabletten aus der aktuellen Packung eingenommen werden. Die Verlängerung kann so lange wie gewünscht fortgesetzt werden bis die wirkstoffhaltigen Tabletten der zweiten Packung aufgebraucht sind. Während der verlängerten Einnahme kann es zu Durchbruch- oder Schmierblutungen kommen. Nach der Placebotablettenphase wird die Einnahme von Yaluvea® wie gewohnt fortgesetzt.

Zum Verschieben der Abbruchblutung auf einen anderen Wochentag als nach dem gewohnten Einnahmeschema üblich, kann die bevorstehende Placebotablettenphase

um die gewünschte Zahl von Tagen verkürzt werden. Je kürzer das Intervall, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit, dass eine Abbruchblutung ausbleibt und während der Einnahme aus der nächsten Packung Durchbruch- und Schmierblutungen auftreten (wie beim Verschieben der Abbruchblutung).

4.3 Gegenanzeigen

Kombinierte hormonale Kontrazeptiva (KHK) dürfen unter den folgenden Bedingungen nicht angewendet werden. Wenn eine dieser Erkrankungen während der KOK-Anwendung 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, Lupus antikoagulans)
 - Migräne mit fokalen neurologischen Symptomen in der Vorgeschichte
 - Hohes Risiko für eine arterielle Thromboembolie aufgrund mehrerer Risikofaktoren (siehe Abschnitt 4.4) oder eines schwerwiegenden Risikofaktors wie:
 - Diabetes mellitus mit Gefäßschädigung
 - Schwere Hypertonie
 - Schwere Dyslipoproteinämie
- Bestehende oder vorausgegangene Pankreatitis, wenn diese mit schwerer Hypertriglyceridämie einhergeht.
- Bestehende oder vorausgegangene schwere Lebererkrankung, solange sich die Leberfunktionswerte nicht normalisiert haben.
- Bestehende oder vorausgegangene (benigne oder maligne) Lebertumoren.

- Bekannte oder vermutete sexualhormon-abhängige Malignome (z. B. der Genitalorgane oder der Brust).
- Diagnostisch nicht abgeklärte vaginale Blutungen.
- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe Gestoden, Ethinylestradiol oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Anwenderinnen mit einer Allergie gegenüber Soja.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Warnhinweise

Allgemein

Die Eignung von Yaluvea® 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 Yaluvea® beendet werden sollte.

Bei Verdacht auf oder bestätigter VTE oder ATE sollte die Anwendung des KOK abgebrochen werden. Im Falle einer Antikoagulationstherapie, muss aufgrund der Teratogenität der antikoagulatorischen Therapie (Kumarine) eine Umstellung auf geeignete alternative Verhütungsmethoden erfolgen.

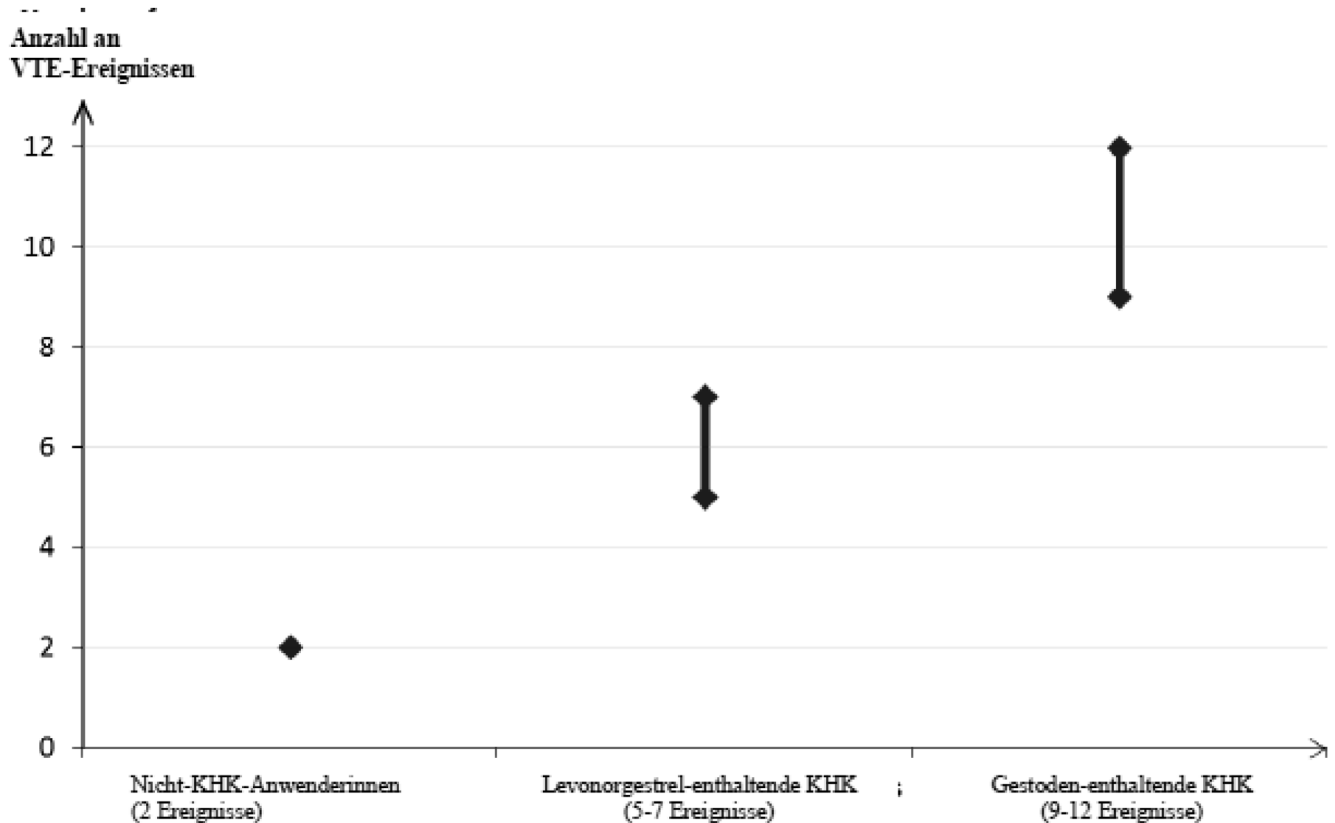
1. Risiko für eine venöse Thromboembolie (VTE)

Die Anwendung jedes kombinierten hormonalen Kontrazeptivums (KHK) erhöht das Risiko für eine venöse Thromboembolie (VTE) im Vergleich zur Nichtanwendung.

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

Ungefähr 2 von 10.000 Frauen, die kein KHK anwenden und nicht schwanger sind, erleiden im Verlauf eines Jahres eine VTE. Bei einer einzelnen Frau kann das Risiko jedoch in Abhängigkeit von ihren zugrunde liegenden Risikofaktoren bedeutend höher sein (siehe unten). Es wird geschätzt¹, dass im Verlauf eines Jahres 9 bis 12 von 10.000 Frauen, die ein Gestoden-haltiges KHK anwenden, eine VTE erleiden; im Vergleich hierzu kommt es pro Jahr bei ungefähr 6² von 10.000 Frauen, die ein Levonorgestrel-haltiges KHK anwenden, zu einer VTE.

Jährliche Anzahl an VTE-Ereignissen pro 10.000 Frauen



¹ Diese Inzidenzen wurden aus der Gesamtheit der epidemiologischen Studiendaten abgeleitet, wobei relative Risiken der verschiedenen Arzneimittel im Vergleich zu Levonorgestrel-haltigen KHK verwendet wurden.

² 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

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

VTE verlaufen in 1–2 % der Fälle tödlich.

Siehe Grafik oben

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

nicht verschrieben werden (siehe Abschnitt 4.3).

Siehe Tabelle 1 auf Seite 4

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.

2. Risiko für eine arterielle Thromboembolie (ATE)

Epidemiologische Studien haben die Anwendung von KHK mit einem erhöhten Risiko für arterielle Thromboembolie (Myokardinfarkt) oder apoplektischen Insult

Tabelle 1: 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. 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 erythematodes, hämolytisches urämisches Syndrom, chronisch entzündliche Darmerkrankung (Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa) und Sichelzellerkrankheit
Zunehmendes Alter	Insbesondere älter als 35 Jahre

Tabelle 2 : 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.

(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). Yaluvea® ist kontraindiziert bei Frauen, die einen schwerwiegenden oder mehrere Risikofaktoren für eine ATE haben, die sie einem hohen Risiko für eine Arterienthrombose aussetzen (siehe

Abschnitt 4.3). Weist eine Frau mehr als einen Risikofaktor auf, ist es möglich, dass der Anstieg des Risikos das Risiko der Summe der einzelnen Faktoren übersteigt – in diesem Fall muss ihr Gesamtrisiko betrachtet werden. Bei Vorliegen eines ungünstigen Nutzen/Risiko-Verhältnis darf ein KHK nicht verschrieben werden (siehe Abschnitt 4.3).

Siehe Tabelle 2

Symptome einer ATE

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

Bei einem apoplektischen Insult können folgende Symptome auftreten:

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

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

Bei einem Myokardinfarkt (MI) können folgende Symptome auftreten:

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

Ärztliche Untersuchung/Beratung

Vor der Einleitung oder Wiederaufnahme der Behandlung mit Yaluvea® 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 Yaluvea® 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. Das Vorliegen eines schweren Risikofaktors oder mehrerer Risikofaktoren für venöse oder arterielle Gefäßerkrankungen kann ebenfalls eine Gegenanzeige darstellen.

3. Tumoren

Zervixkarzinom

In einigen epidemiologischen Studien wurde ein erhöhtes Risiko für Zervixkarzinom bei Langzeitanwenderinnen von KOK berichtet. Allerdings ist weiterhin unklar, in welchem Ausmaß diese Ergebnisse durch das Sexualverhalten und anderen Faktoren, wie das humane Papillomavirus (HPV), beeinflusst werden.

Brustkrebs

Eine Metaanalyse von 54 epidemiologischen Studien ergab ein leicht erhöhtes Brustkrebsrisiko (RR= 1,24) für Frauen, die aktuell ein KOK anwenden. Das erhöhte Risiko geht innerhalb von 10 Jahren nach Absetzen des KOK allmählich wieder zurück. Da Brustkrebs bei Frauen unter 40 Jahren selten auftritt, ist die Anzahl der zusätzlich diagnostizierten Brustkrebsfälle bei Anwenderinnen, die zu diesem Zeitpunkt ein KOK einnehmen oder kürzlich eingenommen haben, gering im Verhältnis zum Gesamtrisiko, an Brustkrebs zu erkranken.

Ein Kausalzusammenhang wurde mit diesen Studien nicht bewiesen. Das beobachtete erhöhte Risikomuster kann auf eine frühzeitigere Diagnosestellung von Brustkrebs bei KOK-Verwenderinnen, die biologischen Wirkungen der KOK oder eine Kombination aus beidem zurückzuführen sein. Brustkrebs, der bei Frauen diagnostiziert wird, die irgendwann einmal ein KOK angewendet haben, ist tendenziell weniger weit fortgeschritten als Krebserkrankungen bei Frauen, die noch nie ein KOK angewendet haben.

Lebertumoren

Bei Anwenderinnen von KOK wurden gutartige und bösartige Lebertumoren berichtet. In Einzelfällen haben diese Tumoren zu lebensbedrohlichen intraabdominellen Blutungen geführt. Bei Auftreten von starken Schmerzen im Oberbauch, Hepatomegalie oder Anzeichen von intraabdominalen Blutungen bei Frauen, die KOK einnehmen, muss differentialdiagnostisch ein Lebertumor in Erwägung gezogen werden.

4. Sonstige Erkrankungen

Bei Frauen mit Hypertriglyzeridämie oder einer entsprechenden positiven Familienanamnese kann unter Einnahme von KOK ein erhöhtes Risiko für Pankreatitis bestehen.

Akute oder chronische Leberfunktionsstörungen können eine Unterbrechung der Anwendung des KOK erforderlich machen, bis sich die Leberfunktionswerte wieder normalisiert haben. Auch bei erneutem

Auftreten eines in einer vorausgegangenen Schwangerschaft oder während einer früheren Anwendung von steroidalen Geschlechtshormonen aufgetretenen cholestatischen Ikterus und/oder eines cholestasebedingten Pruritus ist das KOK abzusetzen.

Zwar wurde bei vielen Frauen unter Einnahme von KOK ein leichter Blutdruckanstieg berichtet, klinisch relevante Blutdruckanstiege sind jedoch selten. Wenn es unter der Anwendung von KOK zu anhaltender klinisch relevanter Hypertonie kommt, sollte die Einnahme unterbrochen und die Hypertonie behandelt werden. Die Einnahme von KOK kann bei Bedarf fortgesetzt werden, wenn unter der blutdrucksenkenden Therapie normotensive Werte erreicht wurden.

Die folgenden Erkrankungen können Berichten zufolge sowohl in der Schwangerschaft als auch unter Anwendung eines KOK auftreten bzw. sich verschlechtern; der Zusammenhang mit der Anwendung von KOK ist jedoch unklar: cholestatischer Ikterus und/oder Pruritus, Gallensteine, Porphyrie, systemischer Lupus erythematoses, hämolytisch-urämisches Syndrom, Sydenham-Chorea, Herpes gestationis, Otosklerose-bedingte Schwerhörigkeit.

Bei Frauen mit hereditärem Angioödem können exogen zugeführte Östrogene Symptome eines Angioödems auslösen oder verschlimmern.

KOK können die periphere Insulinresistenz und Glukosetoleranz beeinflussen. Diabetikerinnen sollten unter Einnahme von KOK daher engmaschig überwacht werden.

Jede gelbe Tablette dieses Arzneimittels enthält 57,61 mg Lactose pro Tablette, jede weiße Tablette enthält 70,897 mg Lactose. Anwenderinnen mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Bei Anwendung von KOK wurde über eine Verschlechterung endogener Depressionen, Epilepsie (siehe Abschnitt 4.5), Morbus Crohn und Colitis ulcerosa berichtet.

Es können Chloasmen auftreten, insbesondere bei Frauen mit Chloasma gravidarum in der Anamnese. Frauen mit einer Neigung zu Chloasma sollten sich während der Einnahme von KOK nicht Sonnenlicht oder ultravioletter Strahlung aussetzen.

Verminderte Wirksamkeit

Die Wirksamkeit von KOK kann herabgesetzt sein, wenn z.B. Tabletten vergessen wurden, bei starkem Durchfall oder Erbrechen (siehe Abschnitt 4.2) oder bei gleichzeitiger Einnahme anderer Arzneimittel (siehe Abschnitt 4.5).

Verringerte Zykluskontrolle

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

Wenn Blutungsunregelmäßigkeiten anhalten oder es nach zuvor regelmäßigen Zyklen zu unregelmäßigen Blutungen kommt, sollten nicht-hormonale Ursachen in Betracht gezogen werden und geeignete diagnostische Maßnahmen ergriffen werden, um maligne Erkrankungen oder eine Schwangerschaft auszuschließen.

Dies kann auch eine Kürettage beinhalten. Es ist möglich, dass es bei einigen Anwenderinnen in der Placebotablettenphase zu keiner Abbruchblutung kommt. Wenn das KOK wie in Abschnitt 4.2 beschrieben eingenommen wurde, ist eine Schwangerschaft unwahrscheinlich. Wenn die Einnahme des KOK jedoch vor der ersten ausgebliebenen Abbruchblutung nicht vor schriftsmäßig erfolgt ist oder bereits zum zweiten Mal die Abbruchblutung ausgeblieben ist, muss eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden, bevor die Anwendung des KOK fortgesetzt wird.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Hinweis: Zur Feststellung möglicher Wechselwirkungen sollten die Fachinformationen der gleichzeitig verordneten Arzneimittel herangezogen werden.

- Einfluss anderer Arzneimittel auf Yaluvea®

Wechselwirkungen von oralen Kontrazeptiva mit anderen Arzneimitteln können zu Durchbruchblutungen und/oder Versagen des oralen Kontrazeptivums führen. Folgende Wechselwirkungen wurden in der Literatur beschrieben.

Leberstoffwechsel

Es können Wechselwirkungen mit Arzneimitteln auftreten, die Leberenzyme induzieren. Dies kann zu einer erhöhten Clearance von Sexualhormonen führen (z.B. Phenytoin, Barbiturate, Primidon, Carbamazepin, Rifampicin, Bosentan und Arzneimittel zur Behandlung von HIV [z.B. Ritonavir, Nevirapin] und möglicherweise auch Oxcarbazepin, Topiramat, Felbamat, Griseofulvin und Produkte, die das pflanzliche Heilmittel Johanniskraut [*Hypericum perforatum*] enthalten). Die maximale Enzyminduktion wird in der Regel nach ungefähr 10 Tagen erreicht, kann aber nach Absetzen des Arzneimittels noch 4 Wochen oder länger anhalten.

Wechselwirkungen mit dem enterohepatischen Kreislauf

Ein Versagen oraler Kontrazeptiva wurde auch unter Anwendung von Antibiotika wie Penicillinen und Tetracyklinen berichtet. Der Mechanismus dieser Wechselwirkung ist bislang noch unklar.

Vorgehensweise

Frauen, die kurzzeitig mit Arzneimitteln einer der genannten Substanzklassen oder mit einzelnen Wirkstoffen (leberenzyminduzierende Arzneimittel) außer Rifampicin behandelt werden, sollten neben dem KOK vorübergehend zusätzlich eine Barrieremethode anwenden, d.h. während der Einnahme der Begleitmedikation und noch 7 Tage darüber hinaus.

Frauen, die mit Rifampicin behandelt werden, sollten für die Dauer der Rifampicinbehandlung und 28 Tage darüber hinaus zusätzlich zu dem KOK eine Barriermethode anwenden.

Bei Frauen, die längerfristig mit leberenzyminduzierenden Wirkstoffen behandelt werden, wird die Anwendung einer anderen zuverlässigen, nicht-hormonalen Verhütungsmethode empfohlen.

Frauen, die mit Antibiotika behandelt werden (außer Rifampicin, siehe oben), sollten für 7 Tage nach Behandlungsende eine Barriermethode anwenden.

Falls die Begleitmedikation auch nach Einnahme der wirkstoffhaltigen Tabletten der aktuellen Blisterpackung des KOK fortgeführt werden muss, müssen die Placebotabletten verworfen werden, und es sollte sofort mit der Einnahme aus der nächsten Packung des KOK begonnen werden.

- Einfluss von Yaluvea® auf andere Arzneimittel

Orale Kontrazeptiva können den Stoffwechsel bestimmter anderer Wirkstoffe beeinflussen. Dementsprechend können Plasma- und Gewebekonzentrationen ansteigen (z.B. Ciclosporin) oder abfallen (z.B. Lamotrigin).

- Laboruntersuchungen

Die Anwendung von steroidal Kontrazeptiva kann die Ergebnisse bestimmter Labortests beeinflussen, darunter 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 im Normbereich.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft:

Yaluvea® ist während der Schwangerschaft nicht indiziert.

Falls unter der Einnahme von Yaluvea® eine Schwangerschaft eintritt, muss die Einnahme sofort abgebrochen werden.

In den meisten epidemiologischen Untersuchungen fand sich jedoch 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 Frühschwangerschaft.

Stillzeit:

Kontrazeptiva können die Laktation beeinflussen, da sie die Menge der Muttermilch verringern und ihre Zusammensetzung verändern können. Daher sollte die Anwendung von kombinierten oralen Kontrazeptiva generell nicht empfohlen werden, solange die Mutter ihr Kind nicht vollständig abgestillt hat. Geringe Mengen der kontrazeptiven Steroide und/oder ihrer Metaboliten können in die Muttermilch ausgeschieden

werden. Diese Mengen könnten den Säugling beeinträchtigen.

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

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

Yaluvea® hat keinen oder zu vernachlässigenden Einfluss auf die Fahrtüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

In klinischen Studien wurde bei 15 % der Frauen eine Amenorrhoe berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Einige unerwünschte Ereignisse, die in Phase-III-Studien und in der Anwendungsbeobachtung nach der Zulassung bei Frauen unter Gestoden/Ethinylestradiol am häufigsten (mehr als 10 %) berichtet wurden, waren Kopfschmerzen (einschließlich Migräne) und Durchbruchblutungen/Schmierblutungen.

Folgende weitere Nebenwirkungen wurden bei Frauen unter der Einnahme von KOK berichtet:

Siehe Tabelle 3 auf Seite 7

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.

Bei Anwenderinnen von KOK wurde über die folgenden schweren unerwünschten Ereignisse berichtet, die in Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ erläutert werden:

- Hypertonie.
- Lebertumore.
- Auftreten oder Verschlechterung von Erkrankungen, für die ein Zusammenhang mit der Einnahme von KOK nicht eindeutig nachgewiesen ist: Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, Epilepsie, Migräne, Uterusmyome, Porphyrie, systemischer Lupus erythematoses, Herpes gestationis, Sydenham-Chorea, hämolytisch-urämisches Syndrom, cholestatischer Ikterus.
- Chloasma.
- Akute oder chronische Leberfunktionsstörungen können die Unterbrechung der Einnahme von KOK erforderlich machen, bis sich die Leberfunktionswerte wieder normalisiert haben.
- Bei Frauen mit hereditärem Angioödem können exogen zugeführte Östrogene Symptome eines Angioödems auslösen oder verschlimmern.

Die Diagnosehäufigkeit von Brustkrebs unter Anwenderinnen von oralen Kontrazeptiva ist geringfügig erhöht. Da bei Frauen unter 40 Jahren Brustkrebs selten auftritt, ist das zusätzliche Risiko im Verhältnis zum Gesamtrisiko, an Brustkrebs zu erkranken, gering. Der Kausalzusammenhang mit KOK ist unbekannt. Für weitere Informationen siehe Abschnitt 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, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es liegen keine Berichte über schwerwiegende unerwünschte Wirkungen einer Überdosierung vor. Mögliche Symptome einer Überdosierung sind Übelkeit, Erbrechen und, bei jungen Mädchen, leichte Vaginalblutungen. Es gibt kein Antidot und die weitere Behandlung erfolgt symptomatisch.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe (ATC): Hormonale Kontrazeptiva zur systemischen Anwendung, Gestagene und Östrogene, fixe Kombinationen.

ATC-Code: G03AA10

Gesamt-Pearl-Index (Schwangerschaft aufgrund von Methodenversagen+Anwendungsfehler) für Ethinylestradiol/Gestoden 15/60 µg: 0,24 (95%-KI 0,04–0,57).

Die kontrazeptive Wirkung von KOK beruht auf dem Zusammenspiel verschiedener Faktoren, von denen die Ovulationshemmung und Endometriumveränderungen die wichtigsten Faktoren sind.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Ethinylestradiol:

Resorption

Oral angewendetes Ethinylestradiol wird rasch und vollständig resorbiert. Nach Einnahme von 15 µg werden nach 1–1,5 Stunden maximale Wirkstoffkonzentrationen im Plasma von 30 ng/ml erreicht. Ethinylestradiol unterliegt einem ausgeprägten First-Pass-Effekt, der große interindividuelle Unterschiede aufweist. Die absolute Bioverfügbarkeit beträgt ungefähr 45 %.

Verteilung

Das scheinbare Verteilungsvolumen von Ethinylestradiol beträgt 15 l/kg und die Plasmaproteinbindung liegt bei ca. 98 %. Ethinylestradiol induziert die Synthese von sexualhormonbindenden Globulinen (SHBG) und kortikosteroidbindenden Globulinen (CBG) in der Leber. Während der Anwendung von 15 µg Ethinylestradiol steigt

Tabelle 3 : Nebenwirkungen

	Häufig ≥ 1 % und < 10 %	Gelegentlich ≥ 0,1 % und < 1 %	Selten ≥ 0,01 % und < 0,1 %	Sehr selten < 0,01 %
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)				Hepatozelluläres Karzinom und gutartige Lebertumore (z. B. fokale noduläre Hyperplasie, Leberadenom)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Vaginitis, einschl. Candidiasis			
Erkrankungen des Immunsystems			Anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktionen, darunter sehr seltene Fälle von Urticaria, Angioödem und schwere Reaktionen mit respiratorischen Symptomen und Kreislauferscheinungen	Exazerbation von systemischem Lupus erythematosus
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Veränderungen des Appetits (Zu- oder Abnahme)	Glukoseintoleranz	Exazerbation von Porphyrrie
Psychiatrische Erkrankungen	Stimmungsveränderungen, einschließlich Depressionen, Libidoveränderungen			
Erkrankungen des Nervensystems	Nervosität, Benommenheit			Exazerbation von Chorea
Augenerkrankungen			Kontaktlinsen-unverträglichkeit	Optikus-Neuritis, retinale Gefäßthrombosen
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen	Bauchkrämpfe, aufgetriebenes Abdomen		Pankreatitis
Leber- und Gallenerkrankungen			Cholestatischer Ikterus	Gallensteine und Cholestase ¹ , hepatische und hepatobiliäre Erkrankungen (z. B. Hepatitis, abnorme Leberfunktion)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Akne	Exanthem, Chloasma (Melasma), das persistieren kann, Hirsutismus, Alopezie	Erythema nodosum	Erythema multiforme
Erkrankungen der Nieren und Harnwege				Hämolytisch-urämisches Syndrom
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Brustschmerzen, Druckschmerzhaftigkeit, Vergrößerung, Sekretion, Dysmenorrhoe, Veränderungen des menstruellen Blutflusses, Veränderungen des zervikalen Ektropiums und des Zervixsekrets			
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Flüssigkeitsretention/Ödeme			
Gefäßerkrankungen		Blutdruckanstieg	Venöse thromboembolische Erkrankungen (VTE), arterielle thromboembolische Erkrankungen (ATE)	
Untersuchungen	Veränderungen des Körpergewichts (Zu- oder Abnahme)	Veränderungen des Serumlipidspiegels, einschließlich Hypertriglyzeridämie		

¹ KOK können eine bestehende Cholelithiasis und Cholestase verschlimmern.

die Plasmakonzentration von SHBG von 86 nmol/l auf etwa 200 nmol/l an.

Biotransformation

Ethinylestradiol wird vollständig metabolisiert (die metabolische Plasmaclearance beträgt ca. 10 ml/min/kg). Die gebildeten Metaboliten werden über den Urin (40 %) und den Stuhl (60 %) ausgeschieden.

Elimination

Die Eliminationshalbwertszeit von Ethinylestradiol liegt bei etwa 15 Stunden. Ethinylestradiol wird kaum in unveränderter Form ausgeschieden. Die Metaboliten von Ethinylestradiol werden im Verhältnis 4:6 über den Urin und die Galle ausgeschieden.

Steady-State-Bedingungen

Steady-State-Bedingungen werden in der zweiten Hälfte des Behandlungszyklus erreicht und die Serumkonzentrationen von Ethinylestradiol akkumulieren mit einem Faktor von etwa 1,4 bis 2,1.

Gestoden:

Resorption

Oral angewendetes Gestoden wird rasch und vollständig resorbiert. Die absolute Bioverfügbarkeit beträgt ungefähr 100 %. Nach einmaliger Einnahme von 60 µg Gestoden werden nach ca. 60 Minuten maximale Wirkstoffkonzentrationen im Plasma von etwa 2 ng/ml erreicht. Die Plasmakonzentrationen hängen stark von der SHBG-Konzentration ab.

Verteilung

Das scheinbare Verteilungsvolumen von Gestoden nach einer Einzeldosis von 60 µg beträgt 1,4 l/kg. Gestoden bindet zu 30 % an Plasma-Albumin und zu 50–70 % an SHBG.

Biotransformation

Gestoden unterliegt einem umfangreichen Metabolismus über die Reaktionswege des Steroidmetabolismus. Die metabolische Plasmaclearance nach einer Einzeldosis von 60 µg beträgt etwa 0,8 ml/min/kg. Die gebildeten inaktiven Metaboliten werden über den Urin (60 %) und den Stuhl (40 %) ausgeschieden.

Elimination

Die scheinbare Eliminationshalbwertszeit von Gestoden liegt bei etwa 13 Stunden. Die Halbwertszeit verlängert sich bei gleichzeitiger Anwendung zusammen mit Ethinylestradiol auf 20 Stunden.

Steady-State-Bedingungen

Bei Mehrfachgabe zusammen mit Ethinylestradiol steigt die Plasmakonzentration ungefähr um den Faktor 2–4.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Ethinylestradiol und Gestoden sind nicht genotoxisch. Studien zur Kanzerogenität mit Ethinylestradiol allein oder in Kombination mit verschiedenen Gestagenen ergaben kein besonderes karzinogenes Risiko für die Anwenderin bei vorschriftsgemäßer Einnahme zur Kontrazeption. Es sollte jedoch bedacht werden, dass Sexualhormone das Wachstum bestimmter hormonabhängiger Gewebe und Tumoren fördern können.

Reproduktionstoxikologische Untersuchungen zur Fertilität, Entwicklung des Fetus oder Reproduktionsfähigkeit mit Ethinylestradiol allein oder in Kombination mit einem Gestagen ergaben keine Hinweise auf unerwünschte Effekte beim Menschen bei vorschriftsgemäßer Anwendung.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Wirkstoffhaltige Tabletten (gelbe Tabletten):

Tablettenkern:

Lactose-Monohydrat
Mikrokristalline Cellulose (E460)
Polacrilin-Kalium
Magnesiumstearat (E572)

Filmüberzug:

Polyvinyl-Alkohol
Titandioxid (E171)
(3-sn-Phosphatidyl)cholin (Soja) (E322)
Talkum
Eisenoxid, gelb (E172)
Xanthangummi (E415)

Placebotabletten (weiße Tabletten):

Lactose-Monohydrat
Povidon K25 (E1201)
Natriumstärkeglycolat (Typ A)
kolloidales Silicium, wasserfrei (E551)
Aluminiumoxid, wasserfrei
Magnesiumstearat (E572)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich. Blisterpackung im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Transparente bis leicht undurchsichtige PVC/PVDC-Aluminium-Blisterpackung.

Packungsgrößen:

1 × 24 gelbe Tabletten plus 4 weiße Tabletten
3 × 24 gelbe Tabletten plus 4 weiße Tabletten
6 × 24 gelbe Tabletten plus 4 weiße Tabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Hormosan Pharma GmbH
Wilhelmshöher Str. 106
60389 Frankfurt/Main
Tel. 0 69/47 87 30
Fax 0 69/47 87 316
E-Mail: info@hormosan.de
www.hormosan.de

8. ZULASSUNGSNUMMER

80000.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

29. Juli 2012

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2014

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt