

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Synphasec, Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Ethinylestradiol und Norethisteron

Eine Zykluspackung Synphasec enthält:

7 weiße Tabletten mit:

0,035 mg Ethinylestradiol und 0,5 mg Norethisteron

9 hellgelbe Tabletten mit:

0,035 mg Ethinylestradiol und 1 mg Norethisteron

5 weiße Tabletten mit:

0,035 mg Ethinylestradiol und 0,5 mg Norethisteron

Sonstige Bestandteile:

Lactose-Monohydrat (Ph. Eur.)

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Hellgelbe und weiße Tabletten.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Kontrazeption.

4.2 Dosierung,

Art und Dauer der Anwendung

4.2.1 Dosierung und Art der Anwendung

1 Tablette täglich an 21 aufeinanderfolgenden Tagen einnehmen. Die Einnahme sollte jeden Tag etwa zur gleichen Zeit, am besten vor dem Schlafengehen, falls erforderlich mit etwas Flüssigkeit, erfolgen.

Die erste Tablette wird an der Stelle der Packung herausgedrückt, die mit dem Wort „Start“ gekennzeichnet ist und unzerkaut geschluckt. Zur Einnahmekontrolle sollte der Wochentag dieser ersten Einnahme an der dafür vorgesehenen Stelle der Packung eingeklebt werden. In Pfeilrichtung wird nun täglich eine weitere Tablette entnommen und möglichst zur selben Tageszeit – am besten abends – eingenommen. Die Regelmäßigkeit der Einnahme ist Voraussetzung für die schwangerschaftsverhütende Sicherheit von Synphasec. Der Abstand zwischen der Einnahme von 2 Tabletten soll möglichst regelmäßig 24 Stunden betragen.

Nach Einnahme der letzten Tablette folgt eine 7-tägige Einnahmepause, in der es 2–4 Tage nach Einnahme der letzten Tablette zu einer menstruationsähnlichen Entzugsblutung kommt.

Nach der 7-tägigen Pause wird die Einnahme aus der nächsten Packung mit Tablette Nr. 1 fortgesetzt, und zwar unabhängig davon, ob die Blutung schon beendet ist oder noch anhält.

4.2.2 Beginn der Einnahme von Synphasec

Keine vorangegangene Einnahme von hormonalen Kontrazeptiva im letzten Monat

Mit der Einnahme wird am 1. Tag des Zyklus (1. Tag der Monatsblutung) begonnen. Wenn

die Einnahme zwischen Tag 2 und 5 begonnen wird, sollte zusätzlich während der ersten 7 Tage der Tabletteneinnahme eine nicht hormonale Methode zur Kontrazeption angewendet werden.

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

Je nach Art des zuvor angewendeten KOK soll die Einnahme von Synphasec entweder am Tag nach dem üblichen tablettenfreien Intervall, das auf die Anwendung der letzten wirkstoffhaltigen Tablette folgt, oder am Tag nach der Einnahme der letzten wirkstofffreien Tablette des zuvor eingenommenen KOK begonnen werden. Wurde zuvor ein Vaginalring oder ein transdermales Pflaster verwendet, so soll mit der Einnahme von Synphasec am Tag nach dem üblichen ring- beziehungsweise pflasterfreien Intervall begonnen werden.

Wechsel von einem Gestagenmonopräparat (Minipille, Injektionspräparat, Implantat)

Bei vorheriger Einnahme der Minipille kann an jedem beliebigen Tag gewechselt werden. Die Umstellung von einem Implantat muss am Tag der Entfernung und von einem Injektionspräparat zu dem Zeitpunkt erfolgen, an dem die nächste Injektion fällig wäre. In jedem Fall ist während der ersten 7 Tage der Einnahme von Synphasec zusätzlich die Anwendung einer nicht hormonalen Verhütungsmethode (Barrieremethode) erforderlich.

Nach einem Abort im ersten Trimenon

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

Nach einer Geburt oder einem Abort im zweiten Trimenon

(zur Anwendung in der Stillzeit siehe Abschnitt 4.6)

Da in dem unmittelbar auf eine Entbindung folgenden Zeitraum das Risiko thromboembolischer Ereignisse erhöht ist, sollte die Einnahme oraler Kontrazeptiva nicht früher als 21 bis 28 Tage nach einer Geburt bei nicht stillenden Frauen oder nach einem Abort im zweiten Trimenon begonnen werden. Während der ersten 7 Einnahmetage soll zusätzlich eine nicht hormonale Verhütungsmethode angewendet werden. Wenn bereits Geschlechtsverkehr stattgefunden hat, muss vor Beginn der Einnahme eine Schwangerschaft ausgeschlossen oder die erste Monatsblutung abgewartet werden.

4.2.3 Dauer der Anwendung

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

4.2.4 Vorgehen bei vergessener Einnahme

Die kontrazeptive Wirksamkeit kann vermindert sein, wenn die regelmäßige Einnahme von Synphasec versäumt wird.

Wird die Einnahme **innerhalb von 12 Stunden** nach dem üblichen Einnahmezeitpunkt nachgeholt, ist der Konzeptionsschutz nicht eingeschränkt. Alle darauf folgenden Tabletten sollen wieder zur gewohnten Zeit eingenommen werden.

Wenn der Einnahmezeitpunkt **um mehr als 12 Stunden** überschritten wird, ist der Konzeptionsschutz nicht mehr voll gewährleistet. Die Wahrscheinlichkeit einer Schwangerschaft ist umso höher, je näher die vergessene Tablette an dem einnahmefreien Intervall liegt.

Wenn die auf die vergessene Einnahme folgende übliche Entzugsblutung ausbleibt, muss eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden, bevor mit einer neuen Durchdrückpackung begonnen wird.

Für das Vorgehen bei vergessener Einnahme gelten die folgenden zwei Grundregeln:

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

Daraus ergibt sich folgendes Vorgehen

Die Einnahme der letzten vergessenen Tablette soll so schnell wie möglich nachgeholt werden, auch wenn dadurch 2 Tabletten an einem Tag eingenommen werden müssen. Die weitere Tabletteneinnahme erfolgt dann zur gewohnten Zeit. Zusätzlich soll während der nächsten 7 Tage eine nicht hormonale Verhütungsmethode angewendet werden. Wenn nur in Woche 2 einmal eine Tablette vergessen wurde, müssen keine zusätzlichen empfängnisverhütenden Maßnahmen angewendet werden.

Wurde mehr als eine Tablette vergessen, soll bis zum Auftreten der nächsten üblichen Entzugsblutung zusätzlich eine nicht hormonale Verhütungsmethode angewendet werden.

1. Wenn weniger als 7 Tage zwischen der vergessenen Einnahme und der letzten Tablette der aktuellen Packung liegen, muss am Tag nach der Einnahme der letzten Tablette dieser Packung mit der Einnahme aus der nächsten Durchdrückpackung begonnen werden (keine Einnahmepause). Es wird dabei wahrscheinlich nicht zur üblichen Entzugsblutung bis zum Aufbrauchen dieser zweiten Packung kommen. Es können aber gehäuft Durchbruch- beziehungsweise Schmierblutungen auftreten.
2. Alternativ kann die Einnahme weiterer Tabletten abgebrochen werden und die Einnahmepause vorgezogen werden. Nach einer Pause von bis zu 7 Tagen, einschließlich jener Tage, an denen die Einnahme vergessen wurde, wird die Einnahme der Tabletten aus der nächsten Packung fortgesetzt.

4.2.5 Verhalten bei Erbrechen oder Durchfall

Bei Erbrechen oder schwerem Durchfall innerhalb der ersten 4 Stunden nach der Einnahme von Synphasec werden die Wirkstoffe möglicherweise nicht vollständig aufgenommen und es sollten zusätzliche emp-

fängnisverhütende Maßnahmen getroffen werden. Weiterhin gelten dieselben Anwendungshinweise wie bei vergessener Tabletten-Einnahme (siehe auch Abschnitt 4.4 und Abschnitt 4.5). Wenn das gewohnte Einnahmeschema beibehalten werden soll, muss die zusätzlich einzunehmende Tablette aus einer anderen Durchdruckpackung eingenommen werden. Bei anhaltenden oder wiederkehrenden gastrointestinalen Störungen sollten zusätzlich nicht hormonale Kontrazeptionsmethoden angewendet und der Arzt informiert werden.

4.2.6 Verschieben der Entzugsblutung

Um die Entzugsblutung hinauszuschieben, sollte die Anwenderin direkt ohne Einnahmepause mit der Tabletteneinnahme aus der nächsten Packung Synphasec fortfahren. Die Entzugsblutung kann so lange hinausgeschoben werden wie gewünscht, maximal bis die zweite Packung aufgebraucht ist. Während dieser Zeit kann es gehäuft zu Durchbruch- oder Schmierblutungen kommen. Nach der darauf folgenden regulären 7-tägigen Einnahmepause kann die Einnahme von Synphasec wie üblich fortgesetzt werden.

4.3 Gegenanzeigen

Kombinierte orale Kontrazeptiva (KOK) sind in folgenden Fällen kontraindiziert

- Bei bestehender oder vorausgegangener venöser Thrombose (tiefe Venenthrombose, Lungenembolie)
- Bei bestehender oder vorausgegangener arterieller Thrombose (z. B. Myokardinfarkt) und deren Prodromalstadien (z. B. transitorisch ischämische Attacke, Angina pectoris)
- Bei bekannter Prädisposition für venöse oder arterielle Thrombosen wie APC-Resistenz, Antithrombin-III-Mangel, Protein-C-Mangel, Protein-S-Mangel oder einer anderen thrombogenen Koagulopathie, einer thrombogenen Valvulopathie oder bei thrombogenen Herzrhythmusstörungen
- Bei vorausgegangenem zerebrovaskulären Insult
- Bei Raucherinnen (siehe Abschnitt 4.4)
- Bei nicht kontrollierter Hypertonie
- Bei Diabetes mellitus mit Gefäßveränderungen
- Bei Migräne mit fokalen neurologischen Symptomen in der Vorgeschichte
- Bei bestehender oder vorausgegangener Pankreatitis, wenn diese mit schwerer Hypertriglyzeridämie einhergeht
- Bei bestehenden oder vorausgegangenen Lebererkrankungen, solange sich die Leberfunktion nicht normalisiert hat (auch Dubin-Johnson- und Rotor-Syndrom)
- Bei bestehenden oder vorausgegangenen Lebertumoren
- Bei bekannten oder vermuteten sexualhormonabhängigen, malignen Tumoren (z. B. der Mamma oder des Endometriums)
- Bei nicht abgeklärten vaginalen Blutungen
- Bei nicht abgeklärter Amenorrhoe
- Bei Überempfindlichkeit gegen einen der Wirkstoffe oder die sonstigen Bestandteile von Synphasec

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

4.4.1 Gründe für die sofortige Beendigung der Einnahme von Synphasec (zusätzlich zu den unter Abschnitt 4.3 genannten Gegenanzeigen)

- Eintretene Schwangerschaft oder Verdacht darauf
- Erste Anzeichen von Venenentzündungen, beziehungsweise Anzeichen für eine mögliche Thrombose (auch Netzhautthrombose), Embolie oder Myokardinfarkt (siehe Abschnitt 4.4.3.1)
- Ständig erhöhter Blutdruck auf Werte über 140/90 mmHg. Die neuerliche Einnahme von KOK kann erwogen werden, sobald sich die Blutdruckwerte unter antihypertensiver Behandlung normalisiert haben
- Geplante Operation (mindestens 4 Wochen vorher) und/oder längere Immobilisation (z. B. nach Unfällen). Die Einnahme sollte frühestens 2 Wochen nach vollständiger Remobilisierung wieder aufgenommen werden
- Erstmaliges Auftreten oder Verschlechterung einer Migräne
- Wenn Kopfschmerzen ungewohnt häufig, anhaltend oder stark auftreten, beziehungsweise sich plötzlich fokale neurologische Symptome entwickeln (mögliche erste Anzeichen eines Schlaganfalls)
- Starke Oberbauchschmerzen, Lebervergrößerung oder Anzeichen einer intraabdominellen Blutung (mögliche Hinweise auf einen Lebertumor)
- Auftreten von Ikterus, Hepatitis, generalisiertem Pruritus, Cholestase sowie auffälligen Leberfunktionswerten. Bei eingeschränkter Leberfunktion werden Steroidhormone vermindert metabolisiert
- Akute Entgleisung eines Diabetes mellitus
- Neu- oder Wiederauftreten einer Porphyrie

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Synphasec nicht einnehmen.

4.4.2 Erkrankungen/Risikofaktoren, die eine besondere ärztliche Überwachung erfordern

- Herz- und Nierenerkrankungen, da der Wirkstoff Ethinylestradiol zu einer Flüssigkeitsretention führen kann
- Oberflächliche Phlebitiden, stark ausgeprägte Neigung zu Varikosis, periphere Durchblutungsstörungen, da diese mit dem Auftreten von Thrombosen vergesellschaftet sein können
- Blutdruckanstieg (auf über 140/90 mmHg)
- Fettstoffwechselstörungen. Norethisteron, der Gestagenanteil in Synphasec, kann zu einer Erhöhung der Lipoproteine mit geringer Dichte (LDL) führen. Die Dosierung einer bestehenden lipidsenkenden Therapie ist gegebenenfalls zu

ändern. Bei Anwenderinnen mit Fettstoffwechselstörungen kann Ethinylestradiol, der Estrogenanteil, zu starken Erhöhungen der Plasmatriglyceride und nachfolgend zu Pankreatitis und anderen Komplikationen führen (siehe Abschnitt 4.3)

- Sichelzellenanämie
- Vorausgegangene Lebererkrankungen
- Gallenblasenerkrankungen
- Migräne
- Depressionen. Es ist abzuklären, ob die Depression mit der Anwendung von Synphasec in Zusammenhang steht. Gegebenenfalls sind andere, nicht hormonale Verhütungsmethoden anzuwenden
- Verminderte Glucosetoleranz/Diabetes mellitus. Da KOK die periphere Insulinresistenz und die Glucosetoleranz beeinflussen können, ändert sich möglicherweise die erforderliche Dosis von Insulin oder anderen Antidiabetika
- Rauchen
- Epilepsie. Bei einer Zunahme epileptischer Anfälle unter Synphasec sollte die Anwendung anderer kontrazeptiver Methoden in Betracht gezogen werden
- Chorea minor (Sydenham)
- Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen (Morbus Crohn, Colitis ulcerosa)
- Hämolytisch-urämisches Syndrom
- Uterus myomatosus
- Otosklerose
- Längere Immobilisierung (siehe Abschnitt 4.4.1)
- Adipositas
- Lupus erythematosus
- Porphyrie
- Frauen ab 40 Jahre (siehe Abschnitt 4.4.3)

4.4.3 Schwerwiegende Nebenwirkungen von KOK

Die Einnahme von KOK ist mit einem erhöhten Risiko verschiedener, schwerwiegender Erkrankungen wie Herzinfarkt, Thromboembolie, Schlaganfall und Leberneoplasie verbunden. Das Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko ist bei Vorliegen anderer Risikofaktoren wie erhöhtem Blutdruck, Hyperlipidämie, Übergewicht und Diabetes noch zusätzlich erhöht.

Rauchen erhöht das Risiko zum Teil schwerwiegender kardiovaskulärer Nebenwirkungen von hormonellen Kontrazeptiva. Dieses Risiko nimmt mit zunehmendem Alter und Zigarettenkonsum zu. Frauen, die älter sind als 30 Jahre, sollen deshalb nicht rauchen, wenn Sie hormonelle Kontrazeptiva anwenden. Wenn auf das Rauchen nicht verzichtet wird, sollten andere Verhütungsmethoden angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

4.4.3.1 Thromboembolische Erkrankungen und andere Gefäßerkrankungen

A. Herzinfarkt

Die Einnahme oraler Kontrazeptiva wird mit einem erhöhten Herzinfarktrisiko in Verbindung gebracht. Dieses Risiko besteht vor allem bei Frauen mit anderen Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen.

B. Zerebrovaskuläre Erkrankungen

KOK erhöhen sowohl das relative als auch das absolute Risiko zerebrovaskulärer Ereignisse (ischämischer und hämorrhagischer Schlaganfall). Dieses Risiko ist am



größten bei Frauen über 35 Jahren mit Bluthochdruck, die zusätzlich rauchen.

Zu den Risikofaktoren für arterielle thromboembolische Komplikationen gehören

- Rauchen
- zunehmendes Alter
- Fettstoffwechselstörungen
- Adipositas
- Hypertonie
- Diabetes mellitus
- Herzklappenerkrankung
- Vorhofflimmern
- bestimmte erbliche oder erworbene Thrombophilien (eine familiäre Vorbelastung, z. B. arterielle Thrombosen bei Geschwistern oder Eltern in verhältnismäßig jungen Jahren, kann darauf hinweisen)
- Migräne, insbesondere Migräne mit fokalen neurologischen Symptomen

Wenn Risikofaktoren für kardio- oder zerebrovaskuläre Erkrankungen vorliegen, sind KOK mit Vorsicht anzuwenden (siehe auch Abschnitte 4.3, 4.4.1 und 4.4.2).

C. Venöse Thrombosen und Thromboembolie (VTE)

Die Anwendung eines KOK birgt ein erhöhtes VTE-Risiko im Vergleich zur Nichtanwendung. Das zusätzliche Risiko ist während des ersten Jahres der erstmaligen Anwendung eines KOK am höchsten. Dieses erhöhte Risiko bei der Anwendung eines KOK ist niedriger als das VTE-Risiko bei einer Schwangerschaft, das auf 60 Fälle pro 100.000 Schwangerschaften geschätzt wird. In 1 bis 2 % der Fälle führt eine VTE zum Tode.

Es ist nicht bekannt, wie Synphasec das VTE-Risiko im Vergleich zu anderen oralen Kontrazeptiva beeinflusst.

Über ein 2 bis 4-fach erhöhtes relatives Risiko für postoperative thromboembolische Komplikationen bei Anwendung oraler Kontrazeptiva wurde berichtet. Das relative Risiko für venöse Thrombosen ist bei Frauen mit entsprechender Prädisposition doppelt so hoch wie bei Frauen ohne Prädisposition. Wenn möglich, sollte die Einnahme oraler Kontrazeptiva mindestens vier Wochen vor einer geplanten Operation sowie bei längerer Immobilisierung unterbrochen und frühestens zwei Wochen nach vollständiger Mobilisierung wieder begonnen werden (siehe Abschnitt 4.4.1). Falls die Tabletten nicht rechtzeitig abgesetzt worden sind, sollte eine Thromboseprophylaxe in Betracht gezogen werden.

Das Risiko venöser thromboembolischer Komplikationen bei Anwendung von KOK ist weiterhin erhöht

- Bei zunehmendem Alter
- Bei bestimmten angeborenen/erworbenen Thrombophilien (eine positive Familienanamnese, z. B. eine venöse Thromboembolie bei einem der Geschwister oder einem Elternteil in relativ jungen Jahren, kann darauf hindeuten)
- Bei Adipositas (Body-Mass-Index $\geq 30 \text{ kg/m}^2$)
- In den ersten drei bis vier Wochen nach einer Geburt oder einer Fehlgeburt im 2. Trimenon (siehe auch Abschnitt 4.2)

Über die Bedeutung von Varizen und oberflächlicher Phlebitis bei erstmaligem Auftre-

ten oder progredientem Verlauf einer venösen Thrombose besteht kein Konsens.

Weitere Erkrankungen, bei denen die Blutgefäße beteiligt sein können, sind unter anderem systemischer Lupus erythematoses, hämolytisch-urämisches Syndrom und chronisch-entzündliche Darmerkrankungen (Morbus Crohn und Colitis ulcerosa).

Symptome einer venösen oder arteriellen Thrombose können sein

- Ungewöhnliche Schmerzen oder Schwellungen an einem Bein
- Plötzlich einsetzende starke Schmerzen in der Brust, möglicherweise in den linken Arm ausstrahlend
- Plötzlich auftretende Atemnot
- Plötzlich auftretender Husten
- Ungewöhnliche, starke oder anhaltende Kopfschmerzen
- Plötzlicher partieller oder kompletter Visusverlust
- Diplopie
- Undeutliche Sprache oder Aphasie
- Vertigo
- Kollaps mit oder ohne fokalem Krampfanfall
- Plötzliche Schwäche oder ausgeprägtes Taubheitsgefühl einer Körperseite oder eines Körperteils
- Störungen der Motorik
- „Akutes“ Abdomen

4.4.3.2 Tumorerkrankungen

Mamma

Eine Metaanalyse von 54 epidemiologischen Studien hat ein leicht erhöhtes Brustkrebs-Risiko (RR 1,24) für Frauen ergeben, die aktuell kombinierte orale Kontrazeptiva (KOK) anwenden. Dieses erhöhte Risiko geht innerhalb von 10 Jahren nach Absetzen der KOK allmählich wieder auf das altersentsprechende Grundrisiko zurück. Da Brustkrebs bei Frauen unter 40 Jahren selten auftritt, ist die Anzahl zusätzlicher Brustkrebserkrankungen bei Anwenderinnen von KOK oder solchen, die früher KOK eingenommen haben, gering im Vergleich zum Gesamtrisiko an Brustkrebs zu erkranken.

Zervix

Einige epidemiologische Studien weisen darauf hin, dass die Langzeit-Anwendung hormonaler Kontrazeptiva bei Frauen, die mit dem humanen Papillomavirus (HPV) infiziert sind, einen Risikofaktor für die Entwicklung eines Zervixkarzinoms darstellt. Es ist jedoch bislang nicht geklärt, in welchem Ausmaß dieses Ergebnis durch andere Faktoren (z. B. Unterschiede in der Anzahl an Sexualpartnern oder in der Anwendung mechanischer Verhütungsmethoden) beeinflusst wird (siehe auch Abschnitt 4.4.4).

Leber

Sehr selten wurde über benigne Leberadenome bei Anwendung von KOK berichtet. In Einzelfällen rupturierten diese und führten zu lebensbedrohlichen intraabdominellen Blutungen. Differentialdiagnostisch sollte an einen Lebertumor gedacht werden, wenn bei Frauen, die kombinierte orale Kontrazeptiva anwenden, starke Schmerzen im Oberbauch, Lebervergrößerung oder Zeichen intraabdomineller Blutungen auftreten.

Studien haben ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Leberzellkarzinomen bei Langzeitanwendung von KOK gezeigt; allerdings ist dieser Tumor extrem selten.

4.4.3.3 Sonstige Erkrankungen

Bluthochdruck

Über eine Erhöhung des Blutdrucks bei Anwendung von KOK wurde berichtet, besonders bei älteren Frauen und länger dauernder Einnahme. Studien haben gezeigt, dass die Häufigkeit von Bluthochdruck mit dem Gestagengehalt zunimmt. Frauen mit hypertoniebedingten Krankheiten in der Vorgeschichte oder bestimmten Nierenerkrankungen sollte geraten werden, eine andere Verhütungsmethode anzuwenden (siehe Abschnitte 4.3, 4.4.1 und 4.4.2).

Chloasma

Insbesondere bei Frauen mit anamnestisch bekanntem Chloasma gravidarum kann es zu einem Chloasma kommen. Bei Chloasma-Neigung sind daher unter der Anwendung von KOK Sonnenlicht und UV-Strahlung zu meiden.

Unregelmäßige Blutungen

Durchbruch- oder Schmierblutungen wurden bei Anwenderinnen von KOK beobachtet, insbesondere in den ersten Monaten der Einnahme. Eine Beurteilung dieser Zwischenblutungen ist deshalb erst nach einer Einnahmedauer von ungefähr drei Monaten sinnvoll. Die Art und Dosis des Gestagens kann hierfür von Bedeutung sein. Bei anhaltenden Blutungsunregelmäßigkeiten oder erneutem Auftreten nach zuvor regelmäßigen Zyklen sollten nicht hormonale Ursachen in Betracht gezogen und, wie bei jeder ungewöhnlichen vaginalen Blutung, geeignete diagnostische Maßnahmen ergriffen werden zum Ausschluss einer malignen Erkrankung und einer Schwangerschaft. Wenn beides ausgeschlossen wurde, kann Synphasec weiter eingenommen oder zu einem anderen Präparat gewechselt werden. Zwischenblutungen können Hinweise auf eine reduzierte kontrazeptive Wirksamkeit sein (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5).

Bei einigen Anwenderinnen kann die Entzugsblutung während der Einnahmepause ausbleiben. Wenn Synphasec vor der ersten ausbleibenden Entzugsblutung nicht gemäß den Anweisungen im Abschnitt 4.2.1 eingenommen wurde oder die Entzugsblutung in zwei aufeinanderfolgenden Zyklen ausbleibt, muss vor der weiteren Anwendung eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden. Nach dem Absetzen von hormonalen Kontrazeptiva kann es längere Zeit dauern, bis wieder ein normaler Zyklus abläuft.

4.4.3.4 Verminderte Wirksamkeit

Die kontrazeptive Wirksamkeit von Synphasec kann beeinträchtigt sein

- Wenn Tabletten vergessen werden
- Bei Erbrechen oder Durchfall (siehe Abschnitt 4.2.5)
- Wenn gleichzeitig bestimmte andere Arzneimittel eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.5)

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

4.4.4 Ärztliche Untersuchung/Beratung

Vor der ersten beziehungsweise neuerlichen Einnahme von kombinierten oralen Kontrazeptiva sollte eine vollständige Anamnese (einschließlich Familienanamnese) und eine gründliche und vollständige medizinische Untersuchung erfolgen. Diese sollte sich an den Gegenanzeigen (Abschnitt 4.3) und Warnhinweisen (Abschnitt 4.4) orientieren und während der KOK-Anwendung regelmäßig wiederholt werden. Der Umfang und die Häufigkeit dieser Kontrollen sollten individuell festgelegt werden. Insbesondere sollten dabei die folgenden Untersuchungen durchgeführt werden: Blutdruckmessung, Untersuchung der Mammæ, des Abdomens und der Beckenorgane, einschließlich Zervixzytologie sowie Bestimmung relevanter Laborparameter.

Die Anwenderinnen sollten darüber informiert werden, dass dieses Präparat nicht vor HIV-Infektionen und anderen sexuell übertragbaren Krankheiten schützt.

4.4.5 Folsäure-Mangel

Frauen, die die Einnahme von Synphasec wegen eines Kinderwunsches beenden, sollten darüber aufgeklärt werden, dass Folsäure-Mangel zu Neuralrohrdefekten beim Ungeborenen führen kann und dass daher eine perikonzeptionelle Folsäure-Supplementierung empfohlen wird. Zusätzlich zu einer Folsäure-reichen Ernährung (Gemüse, Früchte, Vollkornprodukte) sollten 0,4 mg Folsäure täglich eingenommen werden. Die Einnahme sollte möglichst 4 Wochen vor der Konzeption begonnen und bis zur 12. Schwangerschaftswoche fortgesetzt werden. Frauen, die bereits einmal mit einem Kind schwanger waren, das einen Neuralrohrdefekt hatte, sollten 4 mg oder 5 mg Folsäure täglich für den gleichen Zeitraum einnehmen. Die Gegenanzeigen und Warnhinweise in den Fachinformationen von Folsäure-Zubereitungen sind zu beachten.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkungen von Ethinylestradiol und Norethisteron, den Wirkstoffen von Synphasec, mit anderen Arzneimitteln können die Serumkonzentrationen der beiden Sexualsteroiden erhöhen oder erniedrigen. Erniedrigte Serumkonzentrationen von Ethinylestradiol/Norethisteron können zu vermehrten Durchbruchblutungen und Zyklusstörungen führen und die kontrazeptive Wirksamkeit von Synphasec herabsetzen. Erhöhte Ethinylestradiol/Norethisteronspiegel im Serum können zu vermehrtem Auftreten und verstärkter Ausprägung von Nebenwirkungen führen.

4.5.1 Folgende Wirkstoffe können die Serumkonzentration der in Synphasec enthaltenen Sexualsteroiden erniedrigen

- Alle Mittel, die die gastrointestinale Motilität erhöhen, z. B. Metoclopramid
- Wirkstoffe, die mikrosomale Enzyme in der Leber induzieren, wie z. B. Rifampicin, Rifabutin, Barbiturate, Antiepileptika (wie Barbexaolon, Carbamazepin, Phenytoin, Primidon, Oxcarbazepin, Topiramat und Felbammat), Griseofulvin, Modafinil, einige

Proteaseinhibitoren (z. B. Ritonavir) und Johanniskraut (*Hypericum perforatum*)

- Bestimmte Antibiotika (z. B. Ampicillin und Tetracyclin) bei einigen Frauen, möglicherweise über eine Herabsetzung der enterohepatischen Zirkulation von Estrogenen

Bei gleichzeitiger Therapie mit diesen Wirkstoffen und Synphasec sollte während der Behandlung und die ersten sieben Tage danach zusätzlich eine nicht hormonale Kontrazeptionsmethode angewendet werden. Für Wirkstoffe, die über eine Induktion hepatisch-mikrosomaler Enzyme die Serumkonzentration der Sexualsteroiden erniedrigen, ist bis zu 28 Tage nach deren Absetzen eine nicht-hormonale Verhütungsmethode zusätzlich anzuwenden. Wenn die gleichzeitige Einnahme von Arzneimitteln mit diesen Wirkstoffen über die letzte Tablette in der Durchdrückpackung hinausgeht, soll nach der letzten Tablette der angebrochenen Packung ohne die übliche Einnahmepause sofort mit der neuen Packung begonnen werden.

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

4.5.2 Folgende Wirkstoffe können die Serumkonzentration der in Synphasec enthaltenen Sexualsteroiden erhöhen

- Wirkstoffe, die die Sulfatierungen von Ethinylestradiol in der Magen-Darm-Wand hemmen, z. B. Ascorbinsäure oder Paracetamol
- Atorvastatin (Erhöhung der AUC von Ethinylestradiol um 20 %)
- Wirkstoffe, die die mikrosomalen Enzyme in der Leber hemmen, wie Imidazol-Antimykotika (z. B. Fluconazol), Indinavir und Troleandomycin

4.5.3 Ethinylestradiol/Norethisteron kann die Metabolisierung anderer Wirkstoffe beeinflussen

- Über die Hemmung hepatisch-mikrosomaler Enzyme mit der Folge erhöhter Serumkonzentrationen von Wirkstoffen, wie z. B. Diazepam (und einigen anderen Benzodiazepinen), Cyclosporin, Theophyllin und Glucocorticoide
- Über die Induktion der hepatischen Glucuronidierung mit der Folge erniedrigter Serumkonzentrationen, z. B. von Clofibrat, Paracetamol, Morphin, Lorazepam (sowie einigen anderen Benzodiazepinen) und Lamotrigin

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

Die Fachinformationen der jeweils verordneten Präparate sollten auf mögliche Wechselwirkungen mit Synphasec hin überprüft werden.

4.5.4 Labortests

Unter Anwendung von KOK können die Ergebnisse bestimmter Labortests verändert werden, einschließlich derer zur Bestimmung der Leber-, Nebennierenrinden- und Schilddrüsenfunktion, der Plasmaspiegel von Trägerproteinen (z. B. SHBG, Lipoproteine), Parameter des Kohlenhydratstoffwechsels, der Gerinnung und der Fibrinolyse. Art

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

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Synphasec darf während der Schwangerschaft nicht eingenommen werden.

Vor Beginn der Einnahme des Arzneimittels ist eine Schwangerschaft auszuschließen. Tritt unter der Einnahme eine Schwangerschaft ein, ist das Arzneimittel sofort abzusetzen.

Die vorausgegangene Einnahme von Synphasec ist jedoch kein Grund für einen Schwangerschaftsabbruch.

Tierexperimentelle Studien haben Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

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

Für Norethisteron zeigen Daten aus einer begrenzten Anzahl exponierter Schwangerschaften, dass Dosierungen, die höher als die normalerweise in oralen Kontrazeptiva verwendeten sind, bei Gabe während der sensitiven Phase ab der 8. Schwangerschaftswoche zu einer Maskulinisierung weiblicher Feten führen können.

Stillzeit

Das Arzneimittel sollte nicht in der Stillzeit eingenommen werden, da die Milchproduktion reduziert sein kann und geringe Wirkstoffmengen in die Milch übergehen. Wenn möglich, sollten bis zum vollständigen Abstillen des Kindes nicht-hormonale Kontrazeptionsmethoden angewendet werden.

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

Synphasec hat keinen oder vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig	(≥ 1/10)
Häufig	(≥ 1/100 bis < 1/10)
Gelegentlich	(≥ 1/1.000 bis < 1/100)
Selten	(≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)
Sehr selten	(< 1/10.000)
Nicht bekannt	(Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Die häufigsten (> 10%) mit der Anwendung von Synphasec verbundenen Nebenwirkungen sind Kopfschmerz (einschließlich Migräne), Schmier- und Zwischenblutungen.

Die folgenden Nebenwirkungen wurden unter Anwendung von Ethinylestradiol/Norethisteron-haltigen kombinierten oralen Kontrazeptiva beobachtet:

Organsystem	Nebenwirkungshäufigkeit				
	Häufig ≥ 1% und < 10%	Gelegentlich ≥ 0,1% und < 1%	Selten ≥ 0,01% und < 0,1%	Sehr selten < 0,01%	Häufigkeit nicht bekannt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Vaginitis, einschließlich Candidiasis				
Erkrankungen des Immunsystems			allergische Reaktionen	Urtikaria, Angioödem, schwere anaphylaktische Reaktionen mit Atem- und Kreislaufsymptomen	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Änderungen des Appetits (Zunahme oder Abnahme)	Glukoseintoleranz		
Psychiatrische Erkrankungen	Stimmungsschwankungen, einschließlich Depression; Änderungen der Libido				
Erkrankungen des Nervensystems	Nervosität; Benommenheit, Schwindel				
Augenerkrankungen	Sehstörungen		Kontaktlinsen-unverträglichkeit		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen	Bauchkrämpfe, Blähungen			
Leber- und Gallenerkrankungen			Cholestatischer Ikterus		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Akne	Ausschlag, Chloasma (Melasma) möglicherweise persistierend, Hirsutismus, Alopezie	Erythema nodosum	Erythema multiforme	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Brustschmerzen, Empfindlichkeit der Brüste, Brustvergrößerung, Brustdrüsensekretion, Dysmenorrhoe, Änderungen des Menstruationsflusses, Änderungen der zervikalen Umwandlungszone und Sekretion, Amenorrhoe				
Allgemeine Erkrankungen	Flüssigkeitsretention/Ödeme				
Untersuchungen	Gewichtsveränderungen (Zunahme oder Abnahme)	Blutdruckerhöhung, Veränderungen der Serumlipidspiegel, einschließlich Hypertriglyceridämie	Abnahme der Serumfolsäurespiegel		Erhöhte Blutsenkungsgeschwindigkeit, Anstieg von Serumkupferwerten, Anstieg von Serum-eisenwerten, Anstieg der alkalischen Leukozytenphosphatase

Zu weiteren schwerwiegenden Nebenwirkungen wie thromboembolische Erkrankungen, Lebertumoren, Zervix- und Mammakarzinom siehe Abschnitte 4.4.3.1 und 4.4.3.2.

Weiterhin wurden unter Anwendung kombinierter oraler Kontrazeptiva folgende Nebenwirkungen berichtet: Die Häufigkeit dieser Nebenwirkungen lässt sich aus den Berichten nicht berechnen.

- Sehnervenentzündung (kann zu teilweisem oder vollständigem Verlust des Sehvermögens führen),
- Verschlechterung einer Varikosis,

- Pankreatitis bei gleichzeitig bestehender, schwerer Hypertriglyceridämie,
- Gallenblasenerkrankung, einschließlich Gallensteine (KOK können zum Auftreten einer Gallenblasenerkrankung führen oder eine vorbestehende Gallenblasenerkrankung verschlechtern),
- Hämolytisch-urämisches Syndrom,
- Herpes gestationis
- Otosklerose
- Verschlechterung eines systemischen Lupus erythematodes,
- Verschlechterung einer Porphyrie,
- Verschlechterung einer Chorea minor (Sydenham),

- Verschlechterung einer Depression,
- Verschlechterung chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen (Morbus Crohn und Colitis ulcerosa).

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 Me-

dizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: <http://www.bfarm.de> anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome einer Überdosierung mit oralen Kontrazeptiva bei Erwachsenen und Kindern können umfassen: Übelkeit, Erbrechen, Brustspannen, Benommenheit, Bauchschmerzen, Schläfrigkeit/Müdigkeit; bei Frauen und Mädchen können vaginale Blutungen auftreten. Es gibt kein spezifisches Gegenmittel. Die Behandlung erfolgt symptomatisch.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: hormonelle Kontrazeptiva zur systemischen Anwendung (Gestagene und Östrogene, Sequenzialpräparate).

ATC-Code: G03AB04

Ethinylestradiol-Norethisteron-Kombinationen reduzieren die Gonadotropinsekretion und hemmen die Ovulation.

Ethinylestradiol

Ethinylestradiol ist ein oral stark wirksames synthetisches Östrogen. Wie das natürlich vorkommende Estradiol wirkt Ethinylestradiol auf die Epithelien der weiblichen Genitalorgane proliferativ. Es stimuliert die Produktion des Zervixschleims, vermindert seine Viskosität und steigert seine Spinnbarkeit. Ethinylestradiol fördert das Wachstum der Ductus lactiferi und hemmt die Laktation. Ethinylestradiol stimuliert die Proliferation des Harntraktepithels, steigert die Kollagensynthese in der Haut und die extrazelluläre Flüssigkeitsretention. Ethinylestradiol beeinflusst Parameter des Fett- und Kohlenhydratstoffwechsels, der Hämostase, des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems sowie die Serumbindungsproteine.

Norethisteron

Norethisteron wirkt nach oraler Gabe stark gestagen. Als Gestagen der 19-Norethisteronreihe besitzt diese Substanz eine residuale androgene Partialwirkung. Diese Aktivität ist im Vergleich zu Testosteron, dem wirksamsten Androgen, auf einen Bruchteil reduziert.

Die proliferative Wirkung des Ethinylestradiols auf die Epithelien der weiblichen Genitalorgane (Endometrium, Tuben und Vagina) und die wachstumsfördernde Wirkung auf das Myometrium wird von Norethisteron gehemmt, wobei die Zusammensetzung des Präparats den Gesamteffekt bestimmt. Bei Sequenzpräparaten kommt es in der ersten Phase zu einer raschen Proliferation und in der zweiten Phase zu einer vollständigen sekretorischen Transformation des Endometriums. 2 bis 3 Tage nach Beendigung der Einnahme tritt eine Entzugsblutung ein. Auch die stimulierende Wirkung des Ethinylestradiols auf das Zervikalsekret und das Vaginalepithel wird von Norethisteron antagonisiert. Durch den Einfluss der Gestagene kommt es zu einer Verringerung und Verdickung des Zervixschleims, welches eine erschwerte Penetration der Spermien zur Folge hat.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Ethinylestradiol

Nach oraler Einnahme wird Ethinylestradiol schnell im Darm absorbiert und in der Dünndarmwand sowie in der Leber zu 50 bis 60 % vorwiegend zu Sulfatmetaboliten umgewandelt (First-Pass-Effekt). Ethinylestradiol ist daher nur zu 40 bis 45 % bioverfügbar.

Die maximalen Plasmakonzentrationen werden innerhalb der ersten 2 Stunden nach oraler Applikation erreicht. Die Halbwertszeiten in der Verteilungsphase schwanken zwischen 1 und 3 Stunden und in der Eliminationsphase zwischen 10 und 27 Stunden.

Ethinylestradiol wird von den Rezeptoren der verschiedenen Zielorgane wie Hypophyse und Uterus mit hoher Affinität gebunden. 96–98 % des freien Ethinylestradiols im Plasma liegen in einer unspezifischen Albuminbindung vor.

Die Metabolisierung erfolgt hauptsächlich als Hydroxylierungsreaktion. Die Ausscheidung der mit Glucuron- und/oder Schwefelsäure konjugierten Metaboliten erfolgt bis zu 60 % über die Niere. Etwa 30 % werden über den Stuhl ausgeschieden.

Norethisteron

Nach oraler Einnahme wird Norethisteron rasch im Magen und Dünndarm absorbiert und im Dünndarm sowie in der Leber zu 40–60 % metabolisiert.

Norethisteron ist im Serum zu 35 % an SHBG und zu 60 % an Albumin gebunden. Die maximale Serumkonzentration wird meist zwischen 1 und 2 Stunden nach oraler Applikation erreicht.

Die Halbwertszeit liegt zwischen 0,5 und 3 Stunden (Verteilungsphase) beziehungsweise zwischen 4 und 13 Stunden (Eliminationsphase).

Die wichtigsten Metabolisierungsschritte des Norethisterons sind die Reduktion des Ring A und Hydroxylierungsreaktionen. Die Metaboliten werden in Form ihrer Schwefelsäure- und Glukuronsäurekonjugate über den Stuhl und Urin ausgeschieden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Das Toxizitätsprofil von Ethinylestradiol und Norethisteron ist gut bekannt.

Wegen ausgeprägter Speziesunterschiede besitzen tierexperimentelle Untersuchungsergebnisse mit Östrogenen nur einen beschränkten prädiktiven Wert für die Anwendung beim Menschen.

Bei Versuchstieren zeigte Ethinylestradiol bereits in relativ geringer Dosierung einen embryolethalen Effekt; Missbildungen des Urogenitaltraktes und Feminisierung männlicher Feten wurden beobachtet. Für Norethisteron wurden unter anderem ein embryolethaler Effekt und eine Virilisierung weiblicher Feten berichtet.

Präklinische Daten für Ethinylestradiol und Norethisteron aus konventionellen Studien zur chronischen Toxizität, Genotoxizität und zum karzinogenen Potenzial zeigen keine relevanten Risiken für den Menschen, außer denen, die bereits in anderen Kapiteln der Fachinformation beschrieben sind.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Hypromellose, Lactose-Monohydrat, Macrogol 6000, Magnesiumstearat (Ph. Eur.), Maisstärke, Povidon K30, Propylenglycol.

Die hellgelben Tabletten enthalten zusätzlich Chinolingelb (E 104).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

42 Monate.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PVdC/Al oder PP/Al Blisterpackung.

Packung mit 21 Tabletten

Packung mit 3 × 21 Tabletten

Packung mit 6 × 21 Tabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

PFIZER PHARMA GmbH

Linkstr. 10

10785 Berlin

Tel.: 030 550055-51000

Fax: 030 550054-10000

8. ZULASSUNGSNUMMER

6915.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Zulassung: 03.03.1986

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt