

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Aidulan® 30 0,03 mg/0,075 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält:

Ethinylestradiol 30 Mikrogramm

Gestoden 75 Mikrogramm

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Lactose

Jede Tablette enthält zusätzlich 50 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

Weiß bis cremefarbene, runde, bikonvexe Filmtabletten mit ca. 5 mm Durchmesser und der Prägung „GE3“ auf der einen Seite und glatt auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Orale Kontrazeption.

Bei der Entscheidung, Aidulan® 30 zu verschreiben, sollten die aktuellen, individuellen Risikofaktoren der einzelnen Frauen, insbesondere im Hinblick auf venöse Thromboembolien (VTE), berücksichtigt werden. Auch sollte das Risiko für eine VTE bei Anwendung von Aidulan® 30 mit dem anderer kombinierter hormonaler Kontrazeptiva (KKH) verglichen werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung**Art der Anwendung von Aidulan® 30**

Die Tabletten müssen jeden Tag etwa zur gleichen Zeit gemäß den Anweisungen auf der Verpackung eingenommen werden. An 21 aufeinander folgenden Tagen muss täglich eine Tablette eingenommen werden.

Mit der nächsten Blisterpackung wird nach der einzuhaltenden Einnahmepause begonnen. Die Abbruchblutung setzt in der Regel 2 - 3 Tage nach der Einnahme der letzten Tablette ein und sollte nicht beendet sein, bevor mit der Einnahme aus der nächsten Packung begonnen wird.

Beginn der Einnahme von Aidulan® 30
Keine vorangegangene Anwendung hormoneller Kontrazeptiva im vergangenen Monat

Mit der Einnahme der Tabletten muss am 1. Tag des natürlichen Zyklus (d. h. am 1. Tag der Menstruationsblutung) begonnen werden. Ein Beginn ist auch am 2. – 5. Tag möglich, wobei in diesen Fällen während der ersten 7 Tage der Einnahme im 1. Zyklus die zusätzliche Anwendung einer Barrieremethode (z. B. Kondom oder Spermizid) empfohlen wird.

Umstellung von einem kombinierten hormonellen Kontrazeptivum (kombiniertes orales Kontrazeptivum [KOK]), Vaginalring oder transdermales Pflaster) auf Aidulan® 30

Mit der Einnahme von Aidulan® 30 soll die Anwenderin am Tag nach der Einnahme

der letzten wirkstoffhaltigen Tablette des bisher eingenommenen Kontrazeptivums, spätestens jedoch am Tag nach dem üblichen einnahmefreien Intervall bzw. der Placebophase des bisherigen Kontrazeptivums beginnen.

Bei der vorherigen Anwendung eines Vaginalrings oder transdermalen Pflasters sollte die Anwenderin mit der Einnahme von Aidulan® 30 vorzugsweise am Tag der Entfernung beginnen, spätestens jedoch zum Zeitpunkt, an dem die nächste Anwendung fällig wäre.

Umstellung von einem Gestagenmonopräparat (Minipille, Injektion, Implantat) oder von einem Gestagen-freisetzenden Intrauterinsystem (IUS)

Die Umstellung von einem Gestagenmonopräparat (Minipille) kann an jedem beliebigen Tag erfolgen. Die erste Tablette sollte am Tag nach der Einnahme einer Tablette aus der Packung des Gestagenmonopräparats (Minipille) genommen werden. Beim Wechsel von einem Implantat oder IUS sollte mit Aidulan® 30 an dem Tag, an dem das Implantat entfernt wird, begonnen werden. Beim Wechsel von Injektionen sollte mit Aidulan® 30 zu dem Zeitpunkt begonnen werden, an dem die nächste Injektion fällig wäre. Die Anwenderin sollte aber in all diesen Fällen angewiesen werden, an den ersten 7 Tagen der Tabletteneinnahme zusätzlich eine Barrieremethode anzuwenden.

Nach einem Abort im 1. Trimenon

Mit der Einnahme von Aidulan® 30 kann sofort begonnen werden. Zusätzliche Verhütungsmaßnahmen sind dann nicht erforderlich.

Nach einem Abort im 2. Trimenon oder nach einer Geburt

Der Anwenderin sollte empfohlen werden, mit der Einnahme zwischen dem 21. und 28. Tag nach einer Geburt oder einem Abort im zweiten Trimenon zu beginnen. Bei späterem Beginn der Anwendung muss auf die Notwendigkeit einer zusätzlichen Barrieremethode in den ersten 7 Tagen hingewiesen werden. Hatte die Anwenderin jedoch in der Zwischenzeit Geschlechtsverkehr, ist vor dem Beginn der Anwendung des KOKs eine Schwangerschaft auszuschließen oder die erste Monatsblutung abzuwarten.

Hinweise für stillende Frauen siehe Abschnitt 4.6.**Kinder und Jugendliche**

Zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen liegen keine Daten vor. Die Sicherheit und Wirksamkeit von KOK wurden bei erwachsenen Frauen im gebärfähigen Alter untersucht.

Vorgehen bei vergessener Tabletteneinnahme

Nimmt die Anwenderin eine Tablette weniger als 12 Stunden zu spät ein, wird der Konzeptionsschutz dadurch nicht beeinträchtigt. Die Tabletteneinnahme sollte so bald wie möglich nachgeholt und die nächsten Tabletten sollen zur gewohnten Zeit eingenommen werden.

Wenn die Einnahmezeit einer Tablette um mehr als 12 Stunden überschritten wurde,

kann der Konzeptionsschutz verringert sein. Als Vorgehensweise beim Vergessen von Tabletten sind grundsätzlich 2 Regeln zu beachten:

1. Die Einnahme der Tabletten sollte nie länger als 7 Tage unterbrochen werden.
2. Eine regelmäßige Tabletteneinnahme über 7 aufeinander folgende Tage ist erforderlich, um eine ausreichende Suppression der Hypothalamus-Hypophysen-Ovarialachse zu erreichen.

Entsprechend können für die tägliche Praxis die folgenden Empfehlungen gegeben werden:

Woche 1

Die Einnahme der vergessenen Tablette sollte so schnell wie möglich nachgeholt werden, auch wenn dies bedeutet, dass zwei Tabletten zur gleichen Zeit einzunehmen sind. Die weitere Tabletteneinnahme erfolgt dann zur gewohnten Zeit. In den nächsten 7 Tagen sollte jedoch zusätzlich eine Barrieremethode, zum Beispiel ein Kondom, angewandt werden. Wenn die Anwenderin in den vergangenen 7 Tagen Geschlechtsverkehr hatte, muss die Möglichkeit einer Schwangerschaft in Betracht gezogen werden. Das Risiko einer Schwangerschaft ist umso größer, je mehr Tabletten vergessen wurden und je näher diese im Bereich des monatlichen einnahmefreien Intervalls lagen.

Woche 2

Die vergessene Tablette sollte sofort eingenommen werden, sobald die vergessene Einnahme bemerkt wurde, auch wenn dies bedeutet, dass 2 Tabletten zur gleichen Zeit einzunehmen sind. Die weitere Tabletteneinnahme erfolgt dann zur üblichen Zeit. Vorausgesetzt, dass die Tabletteneinnahme an den ersten vergessenen Tablette vorangegangenen 7 Tagen korrekt erfolgt ist, besteht keine Notwendigkeit, zusätzliche Schutzmaßnahmen anzuwenden. Ist dies jedoch nicht der Fall oder es wurde mehr als 1 Tablette vergessen, sollte für die nächsten 7 Tage die Anwendung zusätzlicher Verhütungsmethoden empfohlen werden.

Woche 3

Ein voller Konzeptionsschutz kann aufgrund der bevorstehenden Einnahmepause nicht mehr gewährleistet werden. Durch Anpassung des Tabletteneinnahmeschemas kann jedoch einem verminderten Konzeptionsschutz noch vorgebeugt werden. Bei Einhalten einer der beiden folgenden Vorgehensweisen besteht daher keine Notwendigkeit zusätzlicher kontrazeptiver Maßnahmen, vorausgesetzt, dass die Tabletteneinnahme an den ersten vergessenen Tablette vorangegangenen 7 Tagen korrekt erfolgte. Wenn dies nicht der Fall ist, sollte die erste dieser 2 Möglichkeiten befolgt und in den nächsten 7 Tagen zusätzliche Verhütungsmethoden angewendet werden.

- Die vergessene Tablette sollte sofort eingenommen werden, sobald die vergessene Einnahme bemerkt wurde, auch wenn dies bedeutet, dass 2 Tabletten zur gleichen Zeit einzunehmen sind. Die weitere Tabletteneinnahme erfolgt dann zur gewohnten Zeit. Mit der Einnahme aus der nächsten Blisterpackung wird direkt

nach Aufbrauchen der aktuellen Blisterpackung begonnen, d.h. zwischen den beiden Blisterpackungen sollte keine Unterbrechung sein. Es ist unwahrscheinlich, dass es bis zum Ende der zweiten Blisterpackung zu einer Monatsblutung kommt; allerdings können noch während der Tabletteneinnahme Schmier- oder Abbruchblutungen auftreten.

- Es kann auch ein Abbruch der Tabletteneinnahme aus der aktuellen Blisterpackung empfohlen werden.

Die Anwenderin sollte dann eine Einnahmepause von bis zu 7 Tagen einhalten, die Tage der vergessenen Tabletteneinnahme eingerechnet, und anschließend mit einer neuen Blisterpackung fortfahren.

Nach vergessener Tabletteneinnahme und anschließendem Ausbleiben einer Monatsblutung in der ersten Einnahmepause sollte die Möglichkeit einer Schwangerschaft in Betracht gezogen werden.

Verhalten bei Erbrechen oder Durchfall

Bei Erbrechen innerhalb der ersten 3–4 Stunden nach der Tabletteneinnahme werden die Wirkstoffe möglicherweise nicht vollständig aufgenommen. In diesem Fall gelten die gleichen Anwendungshinweise wie oben für vergessene Tabletteneinnahmen beschrieben. Bei Durchfall kann die Wirksamkeit durch die möglicherweise verringerte Aufnahme der Wirkstoffe vermindert sein. Falls die Anwenderin den gewohnten Einnahmerhythmus nicht verändern will, muss sie die Ersatztablette(n) aus einer anderen Blisterpackung einnehmen.

Bei anhaltenden oder schweren gastrointestinalen Störungen sollte eine andere Kontrazeptionsmethode angewendet und/oder der Arzt informiert werden.

Vorziehen oder Verzögern der Menstruation

Nur in Ausnahmefällen kann die Menstruation wie unten beschrieben hinausgezögert werden.

Um die Menstruation hinauszuzögern, sollte nach Aufbrauchen einer Blisterpackung Aidulan® 30 direkt ohne Einnahmepause mit der nächsten Blisterpackung begonnen werden. Die Menstruation kann so lange wie gewünscht hinausgezögert werden, bis die zweite Packung aufgebraucht ist, aber nicht länger. Während der Verzögerung der Menstruation kann es zu Abbruch- oder Schmierblutungen kommen. Nach der üblichen 7-tägigen Pause sollte die Einnahme von Aidulan® 30 regulär fortgesetzt werden.

Zum Verschieben der Monatsblutung auf einen anderen als den nach dem Einnahmeschema bisher üblichen Wochentag kann empfohlen werden, die bevorstehende Einnahmepause um eine beliebige Anzahl von Tagen zu verkürzen. Je kürzer die Pause, desto größer ist die Wahrscheinlichkeit des Ausbleibens einer Monatsblutung sowie für Abbruch- bzw. Schmierblutungen während der Einnahme aus der folgenden Blisterpackung (wie beim Hinauszögern der Monatsblutung).

4.3 Gegenanzeigen

Kombinierte hormonale Kontrazeptiva (KHK) dürfen unter den folgenden Bedingungen

nicht angewendet werden. Sollte eine der aufgelisteten Bedingungen während der Anwendung zum ersten Mal auftreten, muss die Einnahme des Arzneimittels sofort beendet werden.

- Vorliegen einer oder Risiko für eine venöse Thromboembolie (VTE)
 - Venöse Thromboembolie – bestehende VTE (auch unter Therapie mit Antikoagulanzen) oder VTE in der Vorgeschichte (z.B. tiefe Venenthrombose [TVT] oder Lungenembolie [LE])
 - Bekannte erbliche oder erworbene Prädisposition für eine venöse Thromboembolie, wie z.B. APC-Resistenz (einschließlich Faktor-V-Leiden), Antithrombin-III-Mangel, Protein-C-Mangel oder Protein-S-Mangel
 - Größere Operationen mit längerer Immobilisierung (siehe Abschnitt 4.4)
 - Hohes Risiko für eine venöse Thromboembolie aufgrund mehrerer Risikofaktoren (siehe Abschnitt 4.4)
- Vorliegen einer oder Risiko für eine arterielle Thromboembolie (ATE)
 - Arterielle Thromboembolie – bestehende ATE, ATE in der Vorgeschichte (z.B. Myokardinfarkt) oder Erkrankung im Prodromalstadium (z.B. Angina pectoris)
 - Zerebrovaskuläre Erkrankung – bestehender Schlaganfall, Schlaganfall oder prodromale Erkrankung (z.B. transitorische ischämische Attacke [TIA]) in der Vorgeschichte
 - Bekannte erbliche oder erworbene Prädisposition für eine arterielle Thromboembolie, wie z.B. Hyperhomocysteinämie und Antiphospholipid-Antikörper (Anticardiolipin-Antikörper, Lupusantikoagulans)
 - Migräne mit fokalen neurologischen Symptomen in der Vorgeschichte
 - Hohes Risiko für eine arterielle Thromboembolie aufgrund mehrerer Risikofaktoren (siehe Abschnitt 4.4) oder eines schwerwiegenden Risikofaktors wie:
 - Diabetes mellitus mit Gefäßschädigung
 - Schwere Hypertonie
 - Schwere Dyslipoproteinämie
- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Akute und chronische Störungen der Leberfunktion (einschließlich Dubin-Johnson-Syndrom, Rotor-Syndrom), frühere oder bestehende Lebertumoren, idiopathische Gelbsucht oder Juckreiz während der Schwangerschaft.
- Bestehende oder frühere Pankreatitis, wenn diese mit schwerer Hypertriglyceridämie einhergeht/einherging.
- Aktuelle oder frühere bestätigte und vermutete Hormon-abhängige Tumoren (die von der Konzentration der Sexualsteroidhormone abhängig sind, z.B. Mamma- oder Endometriumkarzinom).
- Nicht abgeklärte vaginale Blutungen.
- Schwangerschaft oder Verdacht auf Schwangerschaft.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Warnhinweise:

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

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

– Herz-Kreislauf-Erkrankungen

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 Aidulan® 30, 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 Aidulan® 30, wie ihre vorliegenden individuellen Risikofaktoren dieses Risiko beeinflussen, und dass ihr Risiko für VTE in ihrem allerersten Anwendungsjahr am höchsten ist. Es gibt zudem Hinweise, dass das Risiko erhöht ist, wenn die Anwendung eines KHK nach einer Unterbrechung von 4 oder mehr Wochen wieder aufgenommen wird.

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

Es wird geschätzt, dass im Verlauf eines Jahres 9 bis 12 von 10.000 (Diese Inzidenzen wurden aus der Gesamtheit der epidemiologischen Studiendaten abgeleitet, wobei relative Risiken der verschiedenen Arzneimittel im Vergleich zu Levonorgestrel-haltigen KHK verwendet wurden.) Frauen, die ein Gestoden-haltiges KHK anwenden, eine VTE erleiden; im Vergleich hierzu kommt es pro Jahr bei ungefähr 6 von 10.000 (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) Frauen, die ein Levonorgestrel-haltiges KHK anwenden, zu einer VTE.

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.

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

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.

Jährliche Anzahl an VTE-Ereignissen pro 10.000 Frauen

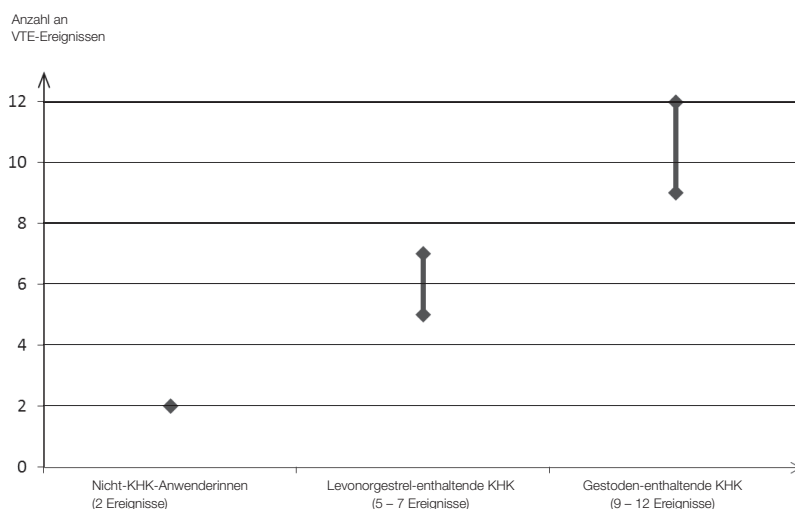


Tabelle: Risikofaktoren für VTE

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, Aidulan® 30 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 Sichelzellerkrankheit
Zunehmendes Alter	Insbesondere älter als 35 Jahre

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

Risiko für eine arterielle Thromboembolie (ATE)

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

Risikofaktoren für ATE

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

Aidulan® 30 0,03 mg/0,075 mg Filtabletten

■ HORMOSAN PHARMA

günstigen Nutzen/Risiko-Verhältnis darf ein KHK nicht verschrieben werden (siehe Abschnitt 4.3).

Siehe Tabelle

Symptome einer ATE

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

Bei einem apoplektischen Insult können folgende Symptome auftreten:

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

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

Bei einem Myokardinfarkt (MI) können folgende Symptome auftreten:

- Schmerz, Unbehagen, Druck, Schweregefühl, Enge- oder Völlegefühl in Brust, Arm oder unterhalb des Sternums;
- in den Rücken, Kiefer, Hals, Arm, Magen ausstrahlende Beschwerden;
- Völlegefühl, Indigestion oder Erstickungsgefühl;

- Schwitzen, Übelkeit, Erbrechen oder Schwindelgefühl;
- extreme Schwäche, Angst oder Kurzatmigkeit;
- schnelle oder unregelmäßige Herzschläge.

– Tumoren

In einigen epidemiologischen Untersuchungen wurde über ein erhöhtes Zervixkarzinom-Risiko bei Langzeitanwendung von KOK (> 5 Jahre) berichtet. Kontrovers diskutiert wird nach wie vor, in welchem Ausmaß dieser Befund beeinflussenden Effekten des Sexualverhaltens und anderen Faktoren wie einer Infektion mit dem humanen Papillomavirus (HPV) zuzuschreiben ist. Eine Metaanalyse von 54 epidemiologischen Studien hat ein leicht erhöhtes relatives Brustkrebsrisiko (RR = 1,24) bei Frauen ergeben, die aktuell KOK anwenden. Das erhöhte Risiko geht innerhalb von 10 Jahren nach Absetzen des KOKs allmählich wieder 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. Diese Studien liefern keine Hinweise auf eine Kausalität. Das beobachtete Muster eines erhöhten Risikos kann an einer früheren Diagnose des Brustkrebses bei Anwenderinnen kombinierter oraler Kontrazeptiva, den biologischen Wirkungen kombinierter oraler Kontrazeptiva oder einer Kombination beider Faktoren liegen. Brustkrebs, der bei Frauen diagnostiziert wird, die jemals ein KOK verwendet haben, scheint klinisch weniger weit fortgeschritten zu sein als Krebs bei Frauen, die noch nie ein KOK verwendet haben.

In seltenen Fällen sind bei Anwenderinnen von KOK gutartige und noch seltener bösartige Lebertumoren beobachtet worden. In Einzelfällen führten diese Tumoren zu lebensbedrohlichen intraabdominellen Blutungen. Wenn starke Oberbauchbeschwerden, eine Lebervergrößerung oder Anzeichen einer intraabdominellen Blutung bei Frauen auftreten, die KOK einnehmen, sollte ein Lebertumor in die differentialdiagnostischen Überlegungen einbezogen werden. Bei Anwendung hoch dosierter KOK (50 µg Ethinylestradiol) besteht ein verringertes Risiko für ein Endometriumkarzinom oder ein Ovarialkarzinom. Ob dies auch für niedriger dosierte KOK zutrifft, muss noch bestätigt werden.

– Andere Erkrankungen

Frauen mit einer Hypertriglyzeridämie oder einer diesbezüglich positiven Familienanamnese können unter der Einnahme eines KOKs ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer Pankreatitis haben.

Obwohl unter der Anwendung von KOK bei vielen Frauen über einen geringfügigen Blutdruckanstieg berichtet wird, sind klinisch relevant erhöhte Blutdruckwerte selten. Ein sofortiges Absetzen des Präparats ist nur in diesen seltenen Fällen gerechtfertigt. Wenn jedoch unter der Anwendung eines kombinierten oralen Kontrazeptivums bei vorbestehender Hypertonie anhaltend erhöhte Blutdruckwerte oder ein signifikanter Blutdruckanstieg nicht adäquat auf eine blutdrucksenkende Therapie ansprechen, muss das KOK abgesetzt werden. Die erneute Anwendung von KOK kann erwogen werden, sobald sich die Blutdruckwerte unter antihypertensiver Behandlung normalisiert haben.

Über ein Auftreten bzw. eine Verschlechterung folgender Erkrankungen wurde sowohl in der Schwangerschaft als auch unter KOK-Anwendung berichtet, wobei ein Zusammenhang mit der KOK-Anwendung nicht eindeutig nachgewiesen werden konnte: Ikterus und/oder Pruritus im Zusammenhang mit Cholestase; Gallensteine; Porphyrie; systemischer Lupus erythematosus; hämolytisch-urämisches Syndrom; Sydenham-Chorea; Herpes gestationis; Otokleiose-bedingter Hörverlust.

Bei Frauen mit hereditärem Angioödem können exogene Estrogene Symptome eines Angioödems auslösen oder verschlimmern.

Akute oder chronische Leberfunktionsstörungen können ein Absetzen von KOK erforderlich machen, bis sich die Leberfunktionsparameter wieder normalisiert haben. Beim Wiederauftreten eines cholestatischen Ikterus und/oder Pruritus durch Cholestase, der erstmalig während einer Schwangerschaft oder während einer früheren Anwendung von Sexualsteroidhormonen aufgetreten ist, müssen KOK abgesetzt werden.

Obwohl KOK einen Effekt auf die periphere Insulinresistenz und Glukosetoleranz haben können, gibt es keinen Nachweis dafür, dass Diabetikerinnen, die niedrig dosierte KOK (mit < 0,05 mg Ethinylestradiol) anwenden, ihr Therapieschema ändern müssten. Diabetikerinnen sollten jedoch, besonders in der Anfangszeit der Anwendung eines KOKs, sorgfältig überwacht werden.

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 erythematosus.

Bei Anwendung von kombinierten hormonellen Kontrazeptiva wurde eine Verschlechterung endogener Depressionen, von Epilepsie, Morbus Crohn und Colitis ulcerosa berichtet.

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

Ärztliche Untersuchung/Beratung

Vor der Einleitung oder Wiederaufnahme der Behandlung mit Aidulan® 30 muss eine vollständige Anamnese (inklusive Familienanamnese) erhoben und eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden. Der Blutdruck sollte gemessen und eine körperliche Untersuchung durchgeführt werden, die sich an den Gegenanzeigen (siehe Abschnitt 4.3) und Warnhinweisen (siehe Abschnitt 4.4) orientiert. Es ist wichtig, die Frau auf die Informationen zu venösen und arteriellen Thrombosen hinzuweisen, einschließlich des Risikos von Aidulan® 30 im Vergleich zu anderen KHK, die Symptome einer VTE und ATE, die bekannten Risikofaktoren und darauf, was im Falle einer vermuteten Thrombose zu tun ist.

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

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

Verminderte Wirksamkeit

Die Wirksamkeit von kombinierten oralen Kontrazeptiva kann z.B. im Falle von vergessenen Tabletten (siehe Abschnitt 4.2), gastrointestinalen Beschwerden (siehe Abschnitt 4.2) oder gleichzeitiger Anwendung weiterer Arzneimittel (siehe Abschnitt 4.5) herabgesetzt sein.

Beeinträchtigung der Zykluskontrolle

Bei allen KOK kann es, insbesondere in den ersten Monaten der Einnahme, zu unregelmäßigen Blutungen (Schmier- bzw. Durchbruchblutungen) kommen. Daher ist eine diagnostische Abklärung unregelmäßiger Blutungen erst nach einer Anpassungsphase von ca. 3 Zyklen sinnvoll.

Persistieren die Blutungsunregelmäßigkeiten oder treten sie nach zuvor regelmäßigen Zyklen auf, müssen auch nicht-hormonell bedingte Ursachen in Betracht gezogen werden. Demnach sind entsprechende diagnostische Maßnahmen zum Ausschluss einer malignen Erkrankung oder einer Schwangerschaft angezeigt. Ggf. ist eine Kürettage erforderlich.

Bei manchen Frauen bleibt in der Einnahmepause die Abbruchblutung aus. Wenn das KOK gemäß den Anweisungen in Abschnitt 4.2 angewendet wurde, ist eine Schwangerschaft unwahrscheinlich.

Wenn das KOK aber vor der ersten ausbleibenden Abbruchblutung nicht gemäß diesen Anweisungen angewendet wurde

oder wenn zwei Abbruchblutungen ausbleiben, muss vor der weiteren Anwendung des KOKs eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden.

Diese Tabletten enthalten 50 mg Lactose pro Tablette. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkungen zwischen Ethinylestradiol (EE) und anderen Wirkstoffen können verminderte bzw. erhöhte EE-Serumkonzentrationen nach sich ziehen.

Verminderte EE-Serumkonzentrationen können zu einer erhöhten Inzidenz von Durchbruchblutungen und Menstruationsstörungen führen und möglicherweise die Wirksamkeit des KOKs reduzieren.

Bei gleichzeitiger Anwendung von EE-haltigen Arzneimitteln und Wirkstoffen, die zu verminderten EE-Serumkonzentrationen führen können, ist es empfehlenswert, während der regelmäßigen Einnahme von Aidulan® 30 zusätzlich eine nicht-hormonelle Methode zur Empfängnisverhütung (z.B. Kondome und Spermizide) zu verwenden. Bei längerer Verwendung solcher Wirkstoffe sollten KOK nicht als primäres Verhütungsmittel in Betracht gezogen werden.

Nach Absetzen von Wirkstoffen, die möglicherweise zu verminderten EE-Serumkonzentrationen führen, wird für mindestens 7 Tage eine zusätzliche nicht-hormonelle Methode zur Empfängnisverhütung empfohlen. Zu einer längeren Verwendung einer zusätzlichen nicht-hormonellen Methode zur Empfängnisverhütung wird nach Absetzen von Wirkstoffen geraten, die zur Induktion von mikrosomalen Leberenzymen geführt haben und dadurch die EE-Serumkonzentrationen verringerten. Je nach Dosierung, Dauer der Anwendung und Geschwindigkeit der Elimination des induzierenden Wirkstoffs kann es manchmal mehrere Wochen dauern, bis die Enzyminduktion vollständig abgeklungen ist.

Beispiele für Wirkstoffe, die die EE-Serumkonzentrationen verringern können:

- Jeder Wirkstoff, der die gastrointestinale Passagezeit verringert
- Wirkstoffe, die mikrosomale Leberenzyme induzieren, wie Rifampicin, Rifabutin, Barbiturate, Primidon, Carbamazepin, Phenylbutazon, Phenytoin, Dexamethason, Griseofulvin, Topiramat, einige Proteaseinhibitoren, Modafinil und möglicherweise auch Oxcarbazepin, Felbamate, Ritonavir und Nevirapin
- Hypericum perforatum, auch bekannt als *Johanniskraut* (möglicherweise durch die Induktion von mikrosomalen Leberenzymen)
- Bestimmte Antibiotika (z.B. Penicilline, Tetracycline), durch eine Verringerung des enterohepatischen Kreislaufs von Estrogenen.

Beispiele für Wirkstoffe, die die EE-Serumkonzentrationen erhöhen können:

- Atorvastatin

- Kompetitive Inhibitoren der Sulfatierung in der Magen- und Darmwand wie Ascorbinsäure (Vitamin C) und Paracetamol
- Wirkstoffe, die die Cytochrom-P450-3A4-Isoenzyme hemmen, wie Indinavir, Fluconazol, Voriconazol und Troleandomycin.

Troleandomycin kann bei gleichzeitiger Anwendung mit KOK das Risiko einer intrahepatischen Cholestase erhöhen.

EE kann durch Hemmung der mikrosomalen Leberenzyme bzw. durch Induktion der hepatischen Arzneimittelkonjugation, insbesondere der Glucuronidierung, oder durch andere Mechanismen den Abbau anderer Arzneimittel beeinträchtigen. Dementsprechend können die Plasma- und Gewebekonzentrationen entweder erhöht (z.B. Cyclosporin, Theophyllin, Corticosteroide) oder verringert (z.B. Lamotrigin, Levothyroxin, Valproat) sein.

Die Verschreibungsinformationen der gleichzeitig verwendeten Arzneimittel sollten hinzugezogen werden, um potentielle Wechselwirkungen zu ermitteln.

Wechselwirkungen mit Laboruntersuchungen:

- Die Verwendung von oralen Kontrazeptiva beeinflusst das Ergebnis von einigen Labortests einschließlich der biochemischen Parameter der Leberfunktion (einschließlich einer Verringerung der Werte für Bilirubin und alkalische Phosphatase), der Schilddrüsenfunktion (erhöhte Gesamt-T3- und -T4-Werte durch Zunahme von TBG, verminderte Aufnahme von freiem T3-Rein), der Nebennierenfunktion (erhöhte Plasma-Cortisol-Werte, erhöhtes Cortisolbindendes Globulin, vermindertes Dehydroepiandrosteron-Sulfat [DHEAS]) und der Nierenfunktion (erhöhte Plasmakreatinin-Werte und eine erhöhte Kreatinin-Clearance)
- Plasmaspiegel von (Träger-)Proteinen wie z.B. Corticosteroid-bindendes Globulin und Lipid/Lipoprotein-Fractionen
- Parameter des Kohlenhydratstoffwechsels
- Parameter der Blutgerinnung und Fibrinolyse
- verringerte Serumfolatwerte

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Aidulan® 30 ist während der Schwangerschaft nicht angezeigt.

Tritt während der Einnahme von Aidulan® 30 eine Schwangerschaft ein, ist die Einnahme sofort zu beenden (siehe Abschnitt 4.3). Daten über Schwangerschaften unter Gestoden-Exposition liegen nur sehr begrenzt vor, so dass keine Rückschlüsse über negative Auswirkungen von Gestoden auf die Schwangerschaft, die Gesundheit des Fötus oder das Neugeborene abgeleitet werden können. Bisher sind keine relevanten epidemiologischen Daten verfügbar.

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Schwangerschaft, die embryonale/fetale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung.

Die meisten epidemiologischen Studien zeigten weder ein erhöhtes Risiko für Missbildungen bei Kindern von Frauen, die vor der Schwangerschaft KOK verwendet haben, noch eine teratogene Wirkung, wenn KOK unbeabsichtigt während der Frühschwangerschaft eingenommen wurden. Basierend auf der hormonellen Wirkung der Wirkstoffe kann eine nachteilige Wirkung auf die embryofetale Entwicklung nicht vollständig ausgeschlossen werden.

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

Stillzeit

Kleine Mengen der Steroidhormone aus dem KOK und/oder deren Metaboliten wurden in der Milch von stillenden Müttern

nachgewiesen, und es wurden einige negative Auswirkungen auf das Kind einschließlich Gelbsucht und Brustvergrößerung berichtet.

Das Stillen kann durch KOK beeinflusst werden, da sie die Menge der Muttermilch reduzieren und deren Zusammensetzung verändern können.

Daher sollte die Anwendung von KOK im Allgemeinen nicht vor dem vollständigen Abstillen empfohlen werden.

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Die Anwendung von KOK wurde in Verbindung gebracht mit:

- einem erhöhten Risiko für arterielle und venöse thrombotische und thromboembolische Ereignisse, einschließlich Myokardinfarkt, Schlaganfall, transitorische ischämische Attacken, Venenthrombose und Lungenembolie
- einem erhöhten Risiko für zervikale intraepitheliale Neoplasien und Gebärmutterhalskrebs
- einem erhöhten Risiko für die Diagnose Brustkrebs
- einem erhöhten Risiko für gutartige Lebertumoren (z. B. fokale noduläre Hyperplasie, Leberadenom) (siehe Abschnitt 4.4).

Bei Anwenderinnen von KHK wurde ein erhöhtes Risiko für arterielle und venöse thrombotische und thromboembolische

Häufigkeit →	Sehr häufig ≥ 1/10	Häufig ≥ 1/100, < 1/10	Gelegentlich ≥ 1/1.000, < 1/100	Selten ≥ 1/10.000, < 1/1.000	Sehr selten < 1/10.000	Nicht bekannt Häufigkeit auf Grundlage der ver- fügbaren Daten nicht abschätzbar
Systemorganklasse						
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		vaginale Infektion (einschließlich Candidiasis)				
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)					hepatozelluläres Karzinom, Leberadenom	
Erkrankungen des Immunsystems				anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktionen (einschließlich sehr seltener Fälle von Urtikaria, Angioödem und schwere Reaktionen mit Atmungs- und Kreislaufsymptomen)	systemischer Lupus erythematoses verschlimmert	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Flüssigkeitsretention		Erhöhter oder verminderter Appetit	beeinträchtigte Glukoseintoleranz	Verschlimmerung einer Porphyrie	
Psychiatrische Erkrankungen		Stimmungsschwankungen, einschließlich Depressionen, Störungen der Libido				
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen, einschließlich Migräne	Nervosität, Schwindelgefühle			Verschlimmerung einer Chorea	
Augenerkrankungen				Kontaktlinsen-unverträglichkeit	Optikusneuritis*, retinale Gefäßthrombose	
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths				Erkrankungen des Ohrs		
Gefäßerkrankungen			Hypertonie	VTE, ATE	Varikosis	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen	Bauchkrämpfe, aufgetriebener Bauch, Durchfall		Pankreatitis, ischämische Kolitis	entzündliche Darmerkrankungen (Morbus Crohn, Colitis ulcerosa)
Leber- und Gallenerkrankungen				cholestatischer Ikterus	Gallenblasenerkrankungen, einschließlich Cholelithiasis**	hepatozelluläre Schäden (z. B. Hepatitis, abnormale Leberfunktion)

Fortsetzung auf Seite 6

Fortsetzung Tabelle

Häufigkeit →	Sehr häufig ≥ 1/10	Häufig ≥ 1/100, < 1/10	Gelegentlich ≥ 1/1.000, < 1/100	Selten ≥ 1/10.000, < 1/1.000	Sehr selten < 1/10.000	Nicht bekannt Häufigkeit auf Grundlage der ver- fügbaren Daten nicht abschätzbar
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Akne	Hautausschlag, Chloasma (Melasma), das bestehen bleiben kann, Hirsutismus, Alopezie	Erythema nodosum	Erythema multiforme	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege					hämolytisch-urämisches Syndrom	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Metrorrhagie	Schmerzen in der Brust, Spannen in der Brust, Brustvergrößerung, Brustdrüsensekretion, Dysmenorrhö, Menstruationsstörungen, Hypomenorrhö, Veränderungen der Menstruationsblutung, Veränderungen des Ektropium und Veränderung des Gebärmutter Schleims, Amenorrhoe				
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Reizbarkeit				
Untersuchungen		Gewichtszunahme oder Gewichtsverlust	Blutdruck erhöht, Lipide abnormal, einschließlich Hypertriglyceridämie	Folsäure im Blut verringert***		

* Optikusneuritis kann zu einem teilweisen oder vollständigen Verlust des Sehvermögens führen.

** KOK können bestehende Erkrankungen der Gallenblase verschlimmern und die Entwicklung dieser Krankheit bei zuvor asymptomatischen Frauen beschleunigen.

*** Serumfolatwerte können durch KOK verringert werden. Dies kann von klinischer Bedeutung sein, wenn die Frau kurz nach dem Absetzen des KOKs schwanger wird.

Ereignisse einschließlich Myokardinfarkt, Schlaganfall, transitorische ischämische Attacken, Venenthrombose und Lungenembolie beobachtet, die in Abschnitt 4.4 eingehender behandelt werden.

Die folgenden schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse wurden bei Frauen, die KOK verwenden, berichtet, siehe Abschnitte 4.3 und 4.4.

- Venöse Thromboembolie, d.h. tiefe Bein- oder Becken-Venenthrombose und Lungenembolie.
- Arterielle thromboembolische Erkrankungen
- Gebärmutterhalskrebs
- Lebertumoren
- Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes: Chloasma.

Die Häufigkeit der Diagnose von Brustkrebs ist bei Anwenderinnen von KOK sehr geringfügig erhöht. Da Brustkrebs bei Frauen unter 40 Jahren nur selten vorkommt, ist die zusätzliche Anzahl von Brustkrebsdiagnosen gegenüber dem Gesamtrisiko für Brustkrebs gering. Ein Zusammenhang mit der Anwendung von KOK ist bisher nicht nachgewiesen. Für weitere Informationen siehe Abschnitte 4.3 und 4.4.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Akute Intoxikationen durch hohe orale Dosen des Arzneimittels, die jungen Kindern verabreicht wurden, führten zu keinen schwerwiegenden Krankheitssymptomen. Symptome der Überdosierung von oralen Kontrazeptiva bei Erwachsenen und Kindern können Übelkeit, Erbrechen, Brustspannen, Schwindel, Bauchschmerzen und Schläfrigkeit/Müdigkeit umfassen; bei Frauen können Abbruchblutungen auftreten. Es gibt kein spezifisches Antidot und die ggf. weitere

Behandlung der Überdosierung erfolgt symptomatisch.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Hormonelle Kontrazeptiva zur systemischen Anwendung, Gestagene und Estrogene, fixe Kombinationen, ATC-Code: G03A A10

Kombinierte orale Kontrazeptiva wirken durch die Suppression von Gonadotropinen. Obwohl der primäre Wirkmechanismus in der Hemmung des Eisprungs besteht, unterstützen andere Wirkungen einschließlich Veränderungen des Zervixschleims (was den Spermien das Eindringen in den Uterus erschwert) und des Endometriums (was die Wahrscheinlichkeit der Implantation verringert) die empfängnisverhütende Wirkung.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Gestoden

Resorption

Gestoden wird nach oraler Verabreichung rasch und vollständig resorbiert. Maximale Serumkonzentrationen von ca. 2–4 ng/ml

werden ca. 1 Stunde nach Verabreichung einer Einzeldosis erreicht. Die Bioverfügbarkeit beträgt ca. 99 %.

Verteilung

Gestoden wird an Serumalbumin und SHBG gebunden. Nur 1–2 % der Gesamt-Serumkonzentration des Wirkstoffs liegt als freies Steroid vor, 50–75 % werden spezifisch an SHBG gebunden. Die Ethinylestradiol-bedingte Zunahme an SHBG beeinflusst die Menge des an Serumproteine gebundenen Gestodens, was zu einem Anstieg des an SHBG gebundenen Anteils und zu einer Abnahme des an Albumin gebundenen Anteils führt. Das scheinbare Verteilungsvolumen von Gestoden beträgt 0,7–1,4 l/kg.

Biotransformation

Gestoden wird komplett über die bekannten Wege des Steroidabbaus metabolisiert. Die mittlere Clearance aus dem Serum beträgt 0,8–1,0 ml/min/kg.

Elimination

Die Gestoden-Serumspiegel nehmen zweiphasig ab. Die terminale Dispositionsphase wird durch eine Halbwertszeit von 12–20 Stunden charakterisiert. Nur Gestoden-Metaboliten werden mit dem Harn und der Galle in einem Verhältnis von ca. 6:4 ausgeschieden. Die Metaboliten werden mit einer Halbwertszeit von ca. 24 h eliminiert.

Steady State

Die Pharmakokinetik von Gestoden wird durch die SHBG-Spiegel beeinflusst, die durch gleichzeitige Verabreichung von Ethinylestradiol um bis zu etwa das Dreifache erhöht werden. Bei täglicher Einnahme nehmen die Serumspiegel um bis zu etwa das Drei- bis Vierfache zu, wobei der Steady State in der zweiten Hälfte des Behandlungszyklus erreicht wird.

Ethinylestradiol

Resorption

Oral verabreichtes Ethinylestradiol wird rasch und vollständig resorbiert. Spitzenspiegelkonzentrationen von ca. 30–80 pg/ml werden nach 1–2 Stunden erreicht. Die absolute Bioverfügbarkeit beträgt aufgrund präsystemischer Konjugation und First-Pass-Metabolismus ca. 60 %.

Verteilung

Ethinylestradiol ist in hohem Maße, aber unspezifisch, an Serumalbumin gebunden (ungefähr 98,5 %) und bewirkt einen Anstieg der Serumkonzentration von SHBG. Das scheinbare Verteilungsvolumen beträgt 5–18 l/kg.

Biotransformation

Ethinylestradiol wird primär durch aromatische Hydroxylierung metabolisiert und in eine Vielzahl von hydroxylierten und methylierten Metaboliten umgewandelt, die sowohl in freier Form als auch als Glucuronid- und Sulfatkonjugate vorliegen. Die metabolische Clearance beträgt ca. 5–13 ml/min/kg.

Elimination

Die Ethinylestradiol-Serumspiegel nehmen zweiphasig ab, die terminale Dispositionsphase wird durch eine Halbwertszeit von ca. 16–24 Stunden charakterisiert. Es werden nur Metaboliten ausgeschieden, dies erfolgt im Verhältnis von 2:3 zwischen Urin

und Galle. Die Halbwertszeit für die Ausscheidung der Metaboliten beträgt etwa 1 Tag.

Steady State

Der Steady State wird nach 3–4 Tagen, in denen der Serumspiegel des Wirkstoffs 20 % höher als nach einer Einzeldosis ist, erreicht.

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 Gestoden zu erwarten waren.

Es ist jedoch zu bedenken, dass Sexualsteroid das Wachstum bestimmter hormonabhängiger Gewebe und Tumoren fördern können.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat
Maisstärke
Natriumcalciumedetat-Dihydrat
Povidon K30
Magnesiumstearat

Filmüberzug Opadry weiß:
Hypromellose
Titandioxid (E171)
Macrogol 400

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackungen aus PVC/Aluminiumfolie in Aluminiumbeutel.

Handelsformen:

Blisterpackungen mit 21 Tabletten in Packungsgrößen zu 21 (1 × 21), 63 (3 × 21) und 126 (6 × 21) 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
Tel. 0 69/47 87 30
Fax 0 69/47 87 316
E-Mail: info@hormosan.de
www.hormosan.de

8. ZULASSUNGSNUMMER

88827.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

03.01.2014

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2014

11. VERKAUFABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt