

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Asumate 20 0,10 mg/0,02 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 0,10 mg Levonorgestrel und 0,02 mg Ethinylestradiol.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Filmtablette enthält 89,38 mg Lactose. Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Die Filmtabletten sind pinkfarben und rund.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Orale Kontrazeption

Bei der Entscheidung, Asumate 20 zu verschreiben, sollten die aktuellen, individuellen Risikofaktoren der einzelnen Frauen, insbesondere im Hinblick auf venöse Thromboembolien (VTE), berücksichtigt werden. Auch sollte das Risiko für eine VTE bei Anwendung von Asumate 20 mit dem anderer kombinierter hormoneller Kontrazeptiva (KHK) verglichen werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Art der Anwendung

Zum Einnehmen

Dosierung

Wie sind Asumate 20 Filmtabletten einzunehmen?

Die Filmtabletten müssen jeden Tag ungefähr zur gleichen Uhrzeit, bei Bedarf mit etwas Flüssigkeit, in der Reihenfolge eingenommen werden, die auf der Blisterpackung angegeben ist. An 21 Tagen in Folge wird täglich 1 Filmtablette eingenommen. Mit der nächsten Packung wird jeweils nach einer 7-tägigen Einnahmepause begonnen. Während der Einnahmepause kommt es gewöhnlich zu einer Abbruchblutung. Diese setzt meist 2 bis 3 Tage nach der Einnahme der letzten Filmtablette ein und kann bis zum Beginn der nächsten Packung andauern.

Wie wird mit der Einnahme von Asumate 20 Filmtabletten begonnen?

Keine vorherige Anwendung hormoneller Kontrazeptiva (im Vormonat).

Die erste Filmtablette wird an Tag 1 des natürlichen Monatszyklus der Frau (= erster Tag ihrer Menstruationsblutung) eingenommen.

Mit der Einnahme kann auch an den Tagen 2–5 begonnen werden; in diesem Fall wird jedoch die zusätzliche Anwendung einer Barrieremethode an den ersten 7 Tagen des ersten Zyklus empfohlen.

Bei Umstellung von einem anderen kombinierten oralen Kontrazeptivum (KOK), einem Vaginalring oder einem transdermalen Pflaster

Mit der Einnahme von Asumate 20 Filmtabletten wird möglichst am Tag nach der Einnahme der letzten wirkstoffhaltigen Tablette des vorherigen KOK (bzw. nach der Ent-

fernung des Vaginalrings/Pflasters), spätestens jedoch am Tag nach der üblichen Tablettenpause (Pause ohne Vaginalring/Pflaster) bzw. am Tag nach der Einnahme der letzten Placebotablette des vorherigen hormonellen Kontrazeptivums begonnen.

Wurde zuvor ein Vaginalring oder ein transdermales Pflaster verwendet, so soll mit der Einnahme von Asumate 20 am Tag begonnen werden, wenn der Vaginalring oder das Pflaster entfernt wird, spätestens jedoch zum Zeitpunkt, an dem das Einsetzen des nächsten Vaginalrings oder die nächste Pflasterapplikation fällig wäre.

Bei Umstellung von einem reinen Gestagen-Kontrazeptivum (Tabletten, Injektion, Implantat) oder einem Intrauterinsystem (IUS)

Die Umstellung von einer Minipille auf Asumate 20 Filmtabletten kann an jedem beliebigen Tag (die Umstellung von einem Implantat oder einem IUS am Tag nach dessen Entfernung, die Umstellung von einem injizierbaren Kontrazeptivum an dem für die nächste Injektion vorgesehenen Termin) erfolgen, doch sollte in allen diesen Fällen die zusätzliche Anwendung einer Barrieremethode an den ersten 7 Tagen der Tabletteneinnahme empfohlen werden.

Nach einem Abort im ersten Trimenon (Frühabort)

Mit der Einnahme der Filmtabletten kann sofort begonnen werden. In diesem Fall sind keine zusätzlichen Kontrazeptionsmaßnahmen erforderlich.

Nach einer Entbindung oder einem Abort im zweiten Trimenon (Spätabort)

Zur Einnahme während der Stillzeit siehe Abschnitt 4.6.

Mit der Tabletteneinnahme wird an Tag 21 bis 28 nach der Entbindung bzw. dem Spätabort begonnen. Bei späterem Beginn ist an den ersten 7 Tagen der Tabletteneinnahme die zusätzliche Anwendung einer Barrieremethode erforderlich. Wenn die Frau bereits Geschlechtsverkehr hatte, muss vor Beginn der KOK-Anwendung eine Schwangerschaft ausgeschlossen oder das Einsetzen der nächsten Menstruationsblutung abgewartet werden.

Wenn die Tabletteneinnahme vergessen wurde

Die folgenden Empfehlungen gelten für den Fall, dass eine oder mehrere der Filmtabletten vergessen wurde(n).

Asumate 20 enthält die beiden Hormone in sehr geringer Dosierung; infolgedessen wird der Konzeptionsschutz beim Auslassen einer Filmtablette rasch beeinträchtigt.

Wird die Filmtablette mit einer Verspätung von **weniger als 12 Stunden** eingenommen, bleibt der Konzeptionsschutz voll erhalten. Die Frau sollte die Filmtablette einnehmen, sobald sie daran denkt, und die Tabletteneinnahme dann zum gewohnten Zeitpunkt fortsetzen.

Bei einer Verspätung von **mehr als 12 Stunden** ist der Konzeptionsschutz reduziert. In einem solchen Fall sind die folgenden beiden Grundregeln zu beachten.

1. Die Tabletteneinnahme darf nie länger als 7 Tage unterbrochen werden.
2. Zur Erzielung einer ausreichenden Suppression der Hypothalamus-Hypophysen-

Ovarial-Achse ist eine ununterbrochene 7-tägige Tabletteneinnahme erforderlich.

Dementsprechend kann für die tägliche Praxis folgende Empfehlung gegeben werden.

Woche 1

Die Frau sollte die letzte vergessene Filmtablette einnehmen, sobald sie daran denkt, auch wenn dies bedeutet, dass sie zwei Filmtabletten gleichzeitig einnehmen muss. Danach setzt sie die Tabletteneinnahme zum gewohnten Zeitpunkt fort. Zusätzlich sollte an den nächsten 7 Tagen eine Barrieremethode (z. B. Kondome) angewendet werden. Hatte die Frau in den 7 Tagen vor dem Auslassen einer Filmtablette Geschlechtsverkehr, muss die Möglichkeit einer Schwangerschaft in Erwägung gezogen werden.

Je mehr Filmtabletten ausgelassen wurden und je geringer der Abstand zwischen dem Auslassen und der regulären Tablettenpause ist, desto größer ist das Risiko einer Schwangerschaft.

Woche 2

Die Frau sollte die letzte vergessene Filmtablette einnehmen, sobald sie daran denkt, auch wenn dies bedeutet, dass sie zwei Filmtabletten gleichzeitig einnehmen muss. Danach setzt sie die Tabletteneinnahme zum gewohnten Zeitpunkt fort. Wenn die Frau ihre Filmtabletten in den 7 Tagen vor dem ersten Auslassen einer Filmtablette korrekt eingenommen hat, sind keine zusätzlichen kontrazeptiven Vorsichtsmaßnahmen erforderlich. Hat sie die Filmtabletten nicht korrekt eingenommen oder wurde mehr als eine Filmtablette ausgelassen, ist die Anwendung zusätzlicher Vorsichtsmaßnahmen an den folgenden 7 Tagen zu empfehlen.

Woche 3

Wegen der bevorstehenden 7-tägigen Tablettenpause besteht das Risiko einer verminderten Zuverlässigkeit des Konzeptionsschutzes.

Jedoch kann die Verminderung des Konzeptionsschutzes durch Anpassung der Dosierung noch verhindert werden. Wenn der nachstehende Rat befolgt wird, sind zusätzliche kontrazeptive Maßnahmen nicht erforderlich, vorausgesetzt, dass an den 7 Tagen vor der ersten vergessenen Filmtablette alle Filmtabletten korrekt eingenommen wurden. Ist dies nicht der Fall, sollte die Frau entsprechend der ersten der beiden genannten Optionen vorgehen und ebenfalls in den nächsten 7 Tagen zusätzliche kontrazeptive Maßnahmen anwenden.

1. Die Frau sollte die letzte versäumte Filmtablette einnehmen, sobald sie daran denkt, auch wenn dies bedeutet, dass sie zwei Filmtabletten gleichzeitig einnehmen muss. Danach setzt sie die Tabletteneinnahme zum gewohnten Zeitpunkt fort. Mit der nächsten Packung wird begonnen, sobald die aktuelle Packung aufgebraucht ist, d. h. ohne Einnahmepause. In diesem Fall wird voraussichtlich bis zum Ende der zweiten Packung keine Abbruchblutung auftreten; es kann jedoch während der Tabletteneinnahme zu Schmier- oder Durchbruchblutungen kommen.

2. Es ist auch möglich, die Einnahme der Filmtabletten aus der aktuellen Packung abzubrechen. Die Frau muss dann eine Tablettenpause von 7 Tagen (einschließlich der Tage, an denen sie die Einnahme versäumt hat) einhalten und anschließend mit der nächsten Packung fortfahren.

Wenn die Frau die Einnahme von Filmtabletten versäumt hat und in der ersten normalen Einnahmepause keine Abbruchblutung bekommt, muss die Möglichkeit einer Schwangerschaft in Erwägung gezogen werden.

Im Falle gastrointestinaler Beschwerden

Bei schweren gastrointestinalen Störungen (z. B. Erbrechen oder schwerer Diarrhoe) werden die Wirkstoffe nicht vollständig resorbiert; es sollten daher zusätzliche kontrazeptive Maßnahmen angewendet werden.

Falls es innerhalb von 3–4 Stunden nach der Tabletteneinnahme zu Erbrechen oder schwerem Durchfall kommt, gelten dieselben Anwendungshinweise wie bei vergessener Tabletteneinnahme. Will die Frau ihr gewohntes Einnahmeschema unverändert beibehalten, muss sie die zusätzlichen Filmtabletten einer anderen Packung entnehmen.

Wie kann der Eintritt der Periode auf einen anderen Tag verlegt oder die Periode hinausgezögert werden?

Um den Eintritt einer Periode hinauszuzögern, sollte die Frau nach Beendigung der Tabletteneinnahme aus der aktuellen Packung sofort ohne Pause mit der nächsten Packung fortfahren. Die Periode kann beliebig lange, aber maximal bis zum Ende der zweiten Packung verschoben werden. In dieser Zeit kann es zu Durchbruchblutungen oder Schmierblutungen kommen. Anschließend wird die reguläre Einnahme der Asumate 20 Filmtabletten nach der üblichen 7-tägigen Tablettenpause wieder aufgenommen.

Um den Eintritt ihrer Perioden auf einen anderen Wochentag zu verlegen, kann die Frau die nächste Tablettenpause um beliebig viele Tage verkürzen. Je kürzer die Tablettenpause, desto größer ist die Wahrscheinlichkeit, dass keine Abbruchblutung eintritt und es während der Einnahme der zweiten Packung zu Durchbruchblutungen oder Schmierblutungen kommt (wie beim Hinauszögern der Periode).

Besondere Patientengruppen

Kinder und Jugendliche

Asumate 20 ist nur für die Anwendung nach der Menarche indiziert.

Ältere Patienten

Nicht anwendbar. Asumate 20 ist nicht für die Anwendung nach der Menopause indiziert.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Asumate 20 ist bei Frauen mit schwerer Lebererkrankung kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3)

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Es wurden keine spezifischen Studien bei Patienten mit Niereninsuffizienz durchgeführt. Die verfügbaren Daten führen nicht zu einer

Behandlungsänderung für diese Patientengruppe.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, Soja, Erdnuss oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Bei Vorliegen einer der im Folgenden genannten Erkrankungen dürfen keine kombinierten hormonellen Kontrazeptiva (KHK) angewendet werden. Tritt eine der genannten Erkrankungen während der Anwendung eines KHK zum ersten Mal auf, 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, Lupusantikoagulanzen)
 - 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 schwere Lebererkrankungen, solange sich die Leberfunktion nicht normalisiert hat
- bestehende oder vorausgegangene Lebertumoren (gutartig oder bösartig)
- bekannte oder vermutete sexualhormonabhängige maligne Tumoren (z. B. der Genitalorgane oder der Mamma)
- nicht abgeklärte vaginale Blutungen
- Amenorrhoe mit unbekannter Ursache
- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile

- Asumate 20 ist kontraindiziert für die gleichzeitige Anwendung mit Arzneimitteln, die Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir, Dasabuvir, Glecaprevir/Pibrentasvir und Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir enthalten (siehe Abschnitt 4.5)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Warnhinweise

Bei Vorliegen einer/eines der im Folgenden genannten Erkrankungen/Risikofaktoren muss der Nutzen der KOK-Anwendung gegen die möglichen Risiken für die betroffene Frau abgewogen und mit dieser besprochen werden, bevor sie sich für die Anwendung entscheidet. Im Falle einer Verschlimmerung, einer Exazerbation oder einer Erstmanifestation einer/eines der genannten Krankheiten/Risikofaktoren sollte die Frau ihren Arzt aufsuchen. Der Arzt muss dann entscheiden, ob das KOK abgesetzt werden sollte.

Gefäßerkrankungen

Risiko für eine venöse Thromboembolie (VTE)

Die Anwendung jedes kombinierten hormonellen Kontrazeptivums (KHK) erhöht das Risiko für eine venöse Thromboembolie (VTE) im Vergleich zur Nichtanwendung. **Die Entscheidung, Asumate 20 anzuwenden, sollte nach einem Gespräch mit der Frau getroffen werden, bei dem sicherzustellen ist, dass sie Folgendes versteht: das Risiko für eine VTE bei Anwendung von Asumate 20, 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 geschätzt, dass im Verlauf eines Jahres 6¹ von 10.000 Frauen, die ein Levonorgestrel-haltiges KHK anwenden, eine VTE erleiden.

Die Anzahl an VTE pro Jahr ist geringer als die erwartete Anzahl während der Schwangerschaft oder in der Zeit nach der Geburt. VTE verlaufen in 1–2 % der Fälle tödlich.

Siehe Abbildung auf Seite 3

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, zerebral oder Retina.

¹ Diese Fälle wurden aus der Gesamtheit von epidemiologischen Studien Daten geschätzt, dabei wurden die relativen Risiken für die verschiedenen Produkte mit Levonorgestrel-haltigen KHKs verglichen.

¹ Mittlere Schätzung von 5–7 pro 10.000 Frauenjahren, basierend auf einem relativen Risiko von Levonorgestrel-haltigen KHKs gegenüber Nichtanwendung von ungefähr 2,3 bis 3,6

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).

Die Kombination aus Levonorgestrel und Ethinylestradiol 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

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 Fertilität, 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.

Jährliche Anzahl an VTE-Ereignissen pro 10.000 Frauen

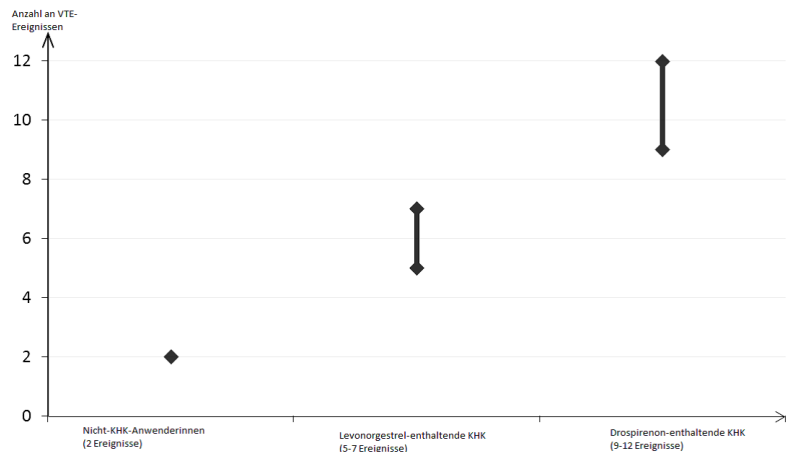


Tabelle: Risikofaktoren für VTE

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 Hinweis: Eine vorübergehende Immobilisierung einschließlich einer Flugreise von > 4 Stunden Dauer kann ebenfalls einen Risikofaktor für eine VTE darstellen, insbesondere bei Frauen mit weiteren Risikofaktoren	In diesen Fällen ist es ratsam, die Anwendung der Tablette (bei einer geplanten Operation mindestens vier Wochen vorher) zu unterbrechen und erst zwei Wochen nach der kompletten Mobilisierung wieder aufzunehmen. Es ist eine andere Verhütungsmethode anzuwenden, um eine ungewollte Schwangerschaft zu verhindern. Eine antithrombotische Therapie muss erwogen werden, wenn Asumate 20 nicht vorab abgesetzt wurde
Familiäre Vorbelastung (jede venöse Thromboembolie bei einem Geschwister oder Elternteil, insbesondere in relativ jungen Jahren, z. B. jünger als 50 Jahre)	Bei Verdacht auf eine genetische Prädisposition ist die Frau zur Beratung an einen Spezialisten zu überweisen, bevor eine Entscheidung über die Anwendung eines KHKs getroffen wird
Andere Erkrankungen, die mit einer VTE verknüpft sind	Krebs, systemischer Lupus erythematodes, hämolytisches urämisches Syndrom, chronisch entzündliche Darmerkrankung (Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa) und Sichelzellerkrankheit
Zunehmendes Alter	Insbesondere älter als 35 Jahre

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). Die Kombination aus Levonorgestrel und Ethinylestradiol ist kon-

traindiziert 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 auf Seite 4

Symptome einer ATE

Beim Auftreten von Symptomen ist den Frauen anzuraten, unverzüglich ärztliche Hilfe in Anspruch zu nehmen und das me-

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

dizinische Fachpersonal darüber zu informieren, dass sie ein KHK anwenden.

Bei einem apoplektischen Insult können folgende Symptome auftreten

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

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

Bei einem Myokardinfarkt (MI) können folgende Symptome auftreten

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

Aufgrund der Teratogenität der gerinnungshemmenden Therapie (Cumarinderivate) muss eine andere, geeignete Verhütungsmethode eingeleitet werden.

Tumore

Einige epidemiologische Studien ergaben ein erhöhtes Risiko für Zervix-Karzinome bei langjährigen KOK-Anwenderinnen, doch besteht weiterhin Uneinigkeit darüber, inwieweit dieser Befund auf Störeffekte durch das Sexualverhalten oder andere Faktoren wie

z. B. das humane Papillomavirus (HPV) zurückzuführen ist.

Eine Meta-Analyse von 54 epidemiologischen Studien zeigte, dass während der Einnahme eines KOK ein leicht erhöhtes relatives Risiko für die Diagnose Brustkrebs besteht (RR = 1,24). Dieses zusätzliche Risiko verschwindet allmählich im Laufe von 10 Jahren nach Beendigung der KOK-Anwendung. Da Brustkrebs bei Frauen unter 40 nur selten auftritt, ist die Zahl zusätzlicher Brustkrebsdiagnosen bei aktuellen und früheren KOK-Anwenderinnen im Verhältnis zum Gesamtrisiko für Brustkrebs gering. Diese Studien deuten nicht auf einen kausalen Zusammenhang hin. Das beobachtete erhöhte Risikomuster kann auf eine frühere Diagnose von Brustkrebs bei KOK-Anwenderinnen, die biologischen Auswirkungen von KOKs oder eine Kombination aus beidem zurückzuführen sein. Übrigens gibt es eine Tendenz, dass Brustkrebs bei Frauen, die jemals ein KOK verwendet haben, klinisch in einem weniger fortgeschrittenen Stadium ist als Krebs bei Frauen, die noch nie ein KOK verwendet haben.

Über seltene Fälle von gutartigen und noch selteneren Fälle von bösartigen Lebertumoren bei KOK-Anwenderinnen wurde berichtet. In einzelnen Fällen führten diese Tumoren zu lebensbedrohlichen intraabdominalen Blutungen. Starke Oberbauchschmerzen, Lebervergrößerung oder Zeichen einer intraabdominalen Blutung bei KOK-Anwenderinnen sollten differenzialdiagnostisch auch an einen Lebertumor denken lassen.

Sonstige Erkrankungen

Bei Frauen mit Hypertriglyzeridämie oder einschlägiger Familienanamnese ist während der Anwendung eines KOK das Risiko für eine Pankreatitis erhöht.

Zwar wurde bei vielen KOK-Anwenderinnen ein geringer Anstieg des Blutdrucks beobachtet, doch kommt es nur selten zu einer klinisch relevanten Blutdrucksteigerung. Nur in diesen seltenen Fällen ist die sofortige

Beendigung der KOK-Einnahme gerechtfertigt. Wenn bei einer KOK-Anwenderin mit vorbestehender Hypertonie konstant erhöhte oder signifikant gestiegene Blutdruckwerte auf eine antihypertensive Behandlung nicht ausreichend ansprechen, muss das KOK abgesetzt werden. Wo dies sinnvoll erscheint, kann die KOK-Anwendung wieder aufgenommen werden, wenn sich mittels antihypertensiver Therapie normotone Werte erzielen lassen.

Über das Auftreten oder eine Verschlimmerung der folgenden Erkrankungen sowohl während der Schwangerschaft als auch während der Einnahme von KOKs wurde berichtet, ein Zusammenhang mit der KOK-Anwendung wurde jedoch nicht eindeutig nachgewiesen: cholestatisch bedingter Ikterus und/oder Pruritus, Gallensteine, Porphyrurie, systemischer Lupus erythematosus, hämolytisches Uräemiesyndrom, Chorea minor (Sydenham), Herpes gestationis, Otoklerose-bedingter Hörverlust, depressive Verstimmung.

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

Akute oder chronische Leberfunktionsstörungen können eine Unterbrechung der KOK-Anwendung bis zur Normalisierung der Leberwerte erforderlich machen. Ein erneutes Auftreten von cholestatischem Ikterus und/oder Cholestase-bedingtem Pruritus, nachdem diese Beschwerden bereits früher während einer Schwangerschaft oder einer früheren Anwendung von Sexualhormonen aufgetreten sind, macht die Beendigung der KOK-Anwendung erforderlich.

Obwohl KOKs einen Einfluss auf die periphere Insulinresistenz und Glucosetoleranz haben können, liegen keine Hinweise auf die Notwendigkeit einer Änderung des Therapie-regimes Diabetikerinnen vor, die niedrig dosierte KOKs anwenden (mit < 50 µg Ethinylestradiol). Jedoch sollten Diabetikerinnen sorgfältig überwacht werden, insbesondere in der Frühphase der KOK-Anwendung.

Über eine Verschlechterung des Zustands bei Frauen mit endogenen Depressionen, Epilepsie, Morbus Crohn und Colitis ulcerosa während der Anwendung oraler Kontrazeptiva wurde berichtet.

Gelegentlich tritt ein Chloasma auf, insbesondere bei Frauen mit einem Chloasma gravidarum in der Anamnese. Frauen mit Chloasma-Neigung sollten während der Anwendung von KOKs eine Exposition gegenüber Sonnenlicht und ultraviolettem Licht meiden.

Depressive Verstimmung und Depression stellen bei der Anwendung hormoneller Kontrazeptiva allgemein bekannte Nebenwirkungen dar (siehe Abschnitt 4.8). Depressionen können schwerwiegend sein und sind ein allgemein bekannter Risikofaktor für suizidales Verhalten und Suizid. Frauen sollte geraten werden, sich im Falle von Stimmungsschwankungen und depressiven Symptomen – auch wenn diese kurz nach Einleitung der Behandlung auftreten – mit ihrem Arzt in Verbindung zu setzen.

Ärztliche Untersuchung/Konsultation

Vor Beginn bzw. Wiederaufnahme der Kontrazeption mit Asumate 20 muss eine vollständige medizinische Anamnese (einschließlich Familienanamnese) erhoben und eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden. Der Blutdruck muss gemessen und eine körperliche Untersuchung durchgeführt werden, bei der sich der Arzt von den Kontraindikationen (siehe Abschnitt 4.3) und Warnhinweisen (siehe Abschnitt 4.4) leiten lässt. Es ist wichtig, die Frau auf die Informationen zu venösen und arteriellen Thrombosen hinzuweisen, einschließlich des Risikos von Asumate 20 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 Frau sollte auch angehalten werden, die Packungsbeilage sorgfältig durchzulesen und die darin enthaltenen Empfehlungen zu befolgen. Häufigkeit und Art der Untersuchungen sollten sich an den etablierten Praxisrichtlinien orientieren und diese dem Einzelfall anpassen.

Die Frauen sollten darauf hingewiesen werden, dass die Anwendung oraler Kontrazeptiva nicht vor HIV-Infektionen (AIDS) und anderen sexuell übertragbaren Krankheiten schützt.

Reduzierte Wirksamkeit

Die Wirksamkeit von KOKs kann durch das Auslassen von Filmtabletten, durch Erbrechen oder Diarrhoe sowie durch bestimmte Begleitmedikamente beeinträchtigt werden.

Verminderte Zykluskontrolle

Bei allen KOKs können irreguläre Blutungen (Schmierblutungen oder Durchbruchblutungen) auftreten, insbesondere während der ersten Anwendungsmonate. Die Abklärung eventueller irregulärer Blutungen ist daher erst nach einer Anpassungsphase von ungefähr drei Zyklen sinnvoll.

Bei mehr als 50 % der Anwenderinnen von einer Kombination aus Levonorgestrel und Ethinylestradiol wurde über Blutungen (Schmierblutung und/oder Durchbruchblutungen) während der ersten 6 Monate der Anwendung berichtet.

Wenn irreguläre Blutungen anhalten oder nach einer Phase mit regelmäßigen Zyklen auftreten, sollte an eine nichthormonelle Ursache gedacht werden und eine ausreichende diagnostische Abklärung erfolgen, um ein Malignom sowie eine Schwangerschaft auszuschließen. Zu den erforderlichen Maßnahmen kann eine Curettage gehören.

Bei manchen Frauen tritt in der Tablettenpause keine Abbruchblutung auf. Wenn das KOK vorschriftsmäßig (siehe Abschnitt 4.2) eingenommen wurde, ist eine Schwangerschaft unwahrscheinlich. Wenn jedoch das KOK vor dem ersten Ausbleiben der Abbruchblutung nicht entsprechend den Anweisungen eingenommen wurde oder wenn zwei Abbruchblutungen ausbleiben, muss vor der weiteren KOK-Anwendung eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden.

Dieses Arzneimittel enthält Lactose

Patientinnen mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-

Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Asumate 20 nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Hinweis: Die Fachinformationen der jeweils gleichzeitig verordneten Arzneimittel sollten auf mögliche Wechselwirkungen hin überprüft werden.

Einfluss anderer Arzneimittel auf Asumate 20

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

Vorgehensweise

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

Kurzzeitige Behandlung

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

Langzeitbehandlung

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

Die folgenden Wechselwirkungen sind in der Literatur beschrieben.

Verminderte Resorption

Arzneimittel, die die gastrointestinale Motilität steigern, wie z. B. Metoclopramid, reduzieren die Hormonresorption.

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

Barbiturate, Bosentan, Carbamazepin, Phenytoin, Primidon, Rifampicin und die zur Behandlung einer HIV-Infektion verwendeten Arzneimittel Ritonavir, Nevirapin und Efavirenz und möglicherweise auch Felbamate, Griseofulvin, Oxcarbazepin, Topiramate und Produkte, die das pflanzliche Heilmittel Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten.

Substanzen mit unterschiedlicher Wirkung auf die Clearance von KOK

Viele HIV/HCV-Proteaseinhibitoren und nicht-nukleosidale Reverse-Transkriptase-Hemmer können bei gleichzeitiger Verabreichung mit

KOK die Plasmakonzentrationen von Estrogenen und Gestagenen erhöhen oder senken. Diese Veränderungen können in einigen Fällen klinisch relevant sein.

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

Substanzen, die die Clearance von KOKs reduzieren (Enzyminhibitoren)

Die klinische Relevanz potenzieller Wechselwirkungen mit Enzyminhibitoren bleibt unbekannt.

Die gleichzeitige Verabreichung starker CYP3A4-Inhibitoren kann die Plasmakonzentrationen des Östrogens oder des Gestagens oder beides erhöhen.

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

Wirkung von Asumate 20 auf andere Arzneimittel

KOKs können den Stoffwechsel bestimmter anderer Wirkstoffe beeinflussen. Entsprechend können Plasma- und Gewebekonzentrationen entweder erhöht (z. B. Cyclosporin) oder erniedrigt (z. B. Lamotrigin) werden, was zu einer subtherapeutischen Plasmakonzentration von Lamotrigin führt.

Klinische Daten deuten darauf hin, dass Ethinylestradiol die Clearance von CYP1A2-Substraten hemmt, was zu einer schwachen (z. B. Theophyllin) oder moderaten (z. B. Tizanidin) Erhöhung ihrer Plasmakonzentration führt.

Pharmakodynamische Interaktionen

Während klinischer Studien mit Patienten, deren Hepatitis-C-Virus-Infektionen (HCV) mit Arzneimitteln behandelt wurden, die Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir mit oder ohne Ribavirin enthielten, traten Erhöhungen der Transaminase (ALT) bis über das 5-Fache des oberen normalen Grenzwertes (Upper Limit of Normal, ULN) signifikant häufiger bei Frauen auf, die ethinylestradiolhaltige kombinierte hormonelle Kontrazeptiva (KHK) verwendeten. Außerdem wurden ALT-Erhöhungen auch bei Frauen beobachtet, die ethinylestradiolhaltige Arzneimittel wie KHK verwendeten und mit Glecaprevir/Pibrentasvir oder mit Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.3).

Deshalb müssen Asumate 20 Anwenderinnen auf eine alternative Verhütungsmethode (z. B. Verhütungsmittel, die nur ein Gestagen enthalten oder nicht-hormonelle Methoden) wechseln, bevor sie mit der Behandlung mit diesen Arzneimittelkombinationen beginnen.

Zwei Wochen nach Beendigung der Behandlung mit diesen Arzneimitteln kann mit Asumate 20 wieder begonnen werden.

Labortests

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Asumate 20 ist während der Schwangerschaft nicht indiziert. Wenn die Frau während der Anwendung von Asumate 20 Filmtabletten schwanger wird, muss die Einnahme sofort abgebrochen werden.

Umfangreiche epidemiologische Studien haben gezeigt, dass es weder ein erhöhtes Risiko angeborener Anomalien bei Kindern gibt, deren Mütter KOK in der Zeit vor der Schwangerschaft verwendet haben, noch ein erhöhtes Risiko für teratogene Anomalien, wenn ein KOK verwendet wurde, ohne dass der Benutzer wusste, dass sie schwanger war.

Es muss in Betracht gezogen werden, dass ein erhöhtes VTE-Risiko in der Zeit nach der Geburt besteht, wenn die Verwendung von Asumate 20 fortgesetzt wird (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Stillzeit

Das Stillen wird durch die Einnahme oraler Kontrazeptiva beeinflusst, weil diese die Menge reduzieren und Zusammensetzung der Muttermilch verändern können. Bis zum Abstillen wird deshalb grundsätzlich die Anwendung kombinierter oraler Kontrazeptiva nicht empfohlen. Geringe Mengen der darin enthaltenen Steroide und/oder deren Metabolite werden in die Muttermilch ausgeschieden. Diese Mengen können Auswirkungen auf das Kind haben.

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

Die Kombination aus Levonorgestrel und Ethinylestradiol hat keinen oder vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen bei der Einnahme der Kombination aus Levonorgestrel und Ethinylestradiol sind Übelkeit, Bauchschmerzen, Gewichtszunahme, Kopfschmerzen, depressive Verstimmung, Stimmungsveränderung, Brustschmerzen und Brustspannung. Diese treten bei $\geq 1\%$ bis $\leq 10\%$ der Anwenderinnen auf.

Schwerwiegende Nebenwirkungen sind arterielle Thromboembolie und venöse Thromboembolie.

Außerdem wurde über die folgenden Nebenwirkungen bei Anwenderinnen kombinierter hormoneller Kontrazeptiva einschließlich der Kombination aus Levonorgestrel und Ethinylestradiol berichtet.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt.

Siehe Tabelle

Asumate 20 kann sehr selten allergische Reaktionen hervorrufen.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Bei Anwenderinnen von KHKs 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.

Nebenwirkungen mit sehr niedriger Eintrittshäufigkeit oder mit einem verzögerten Auftreten der Symptome, die mit der Gruppe von kombinierten hormonellen Kontrazeptiva in Verbindung gebracht werden sind unten aufgeführt (siehe auch Abschnitte 4.3 und 4.4).

Tumoren

– Brustkrebs wurde bei KOK-Anwenderinnen geringfügig häufiger diagnostiziert. Da Brustkrebs bei Frauen unter 40 Jahren selten vorkommt, ist die Zahl zusätzlichen Fälle in Relation zum Gesamtrisiko für Brustkrebs gering. Die Kausalität zur KOK-Anwendung ist unbekannt. Für weitere

Systemorganklasse	Häufigkeit der unerwünschten Reaktionen			Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
	Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	Selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)	
Augenerkrankungen			Unverträglichkeit für Kontaktlinsen	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit, Bauchschmerzen	Erbrechen, Diarrhoe		
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeitsreaktionen	Verschlimmerung der Symptome eines hereditären und erworbenen Angioödems
Untersuchungen	Gewichtszunahme		Gewichtsabnahme	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Flüssigkeitsretention		
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Migräne		
Psychiatrische Erkrankungen	Depressive Stimmung, Stimmungsveränderung	Libidominderung	Libidosteigerung	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Empfindlichkeit der Brust, Brustschmerzen	Brustschwellung	Absonderungen aus der Brust, vaginaler Ausfluss	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Exanthem, Urtikaria	Erythema nodosum, Erythema multiforme	
Gefäßerkrankungen			Venöse Thromboembolie (VTE) Arterielle Thromboembolie (ATE)	

* Aufgeführt ist der zur Beschreibung einer bestimmten Nebenwirkung am besten geeignete MedDRA-Begriff (Version 12.0). Synonyme oder verwandte Begriffe sind nicht aufgeführt, sollten jedoch ebenfalls in Betracht gezogen werden.

Informationen siehe Abschnitte 4.3 „Gegenanzeigen“ und 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“

- Lebertumore (gutartig oder bösartig)

Andere Erkrankungen

- Erhöhtes Risiko einer Pankreatitis bei Frauen mit Hypertriglyceridämie
- Bluthochdruck
- Auftreten oder Verschlechterung von Erkrankungen, ohne eindeutige Assoziation mit KHK: Gelbsucht und/oder Pruritus in Zusammenhang mit Cholestase; Gallensteinbildung; Porphyrie; systemischer Lupus erythematodes; hämolytisch-urämisches Syndrom; Chorea Sydenham; Herpes gestationis; Gehörverlust in Verbindung mit Otosklerose
- Leberfunktionsstörungen
- Änderungen der Glucosetoleranz oder Auswirkungen auf die periphere Insulinresistenz
- Morbus Crohn, Colitis ulcerosa
- Chloasma

Wechselwirkungen

Wechselwirkungen anderer Arzneimittel (Enzyminduktoren) mit oralen Kontrazeptiva können zu Durchbruchblutungen und/oder Versagen der Kontrazeption führen (siehe Abschnitt 4.5).

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, 53175 Bonn, Website: www.bfarm.de, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es liegen keine Berichte über schwerwiegende unerwünschte Wirkungen einer Überdosierung vor. Als mögliche Symptome einer Überdosierung sind Übelkeit, Erbrechen und, bei jungen Mädchen, leichte vaginalblutungen zu erwarten. Entzugsblutungen können sogar bei Mädchen vor der erster Menstruation auftreten, wenn sie versehentlich das Arzneimittel einnehmen. Es gibt keine Antidota; die Behandlung ist symptomatisch.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Gestagene und Estrogene, Fixkombinationen, ATC-Code: G03AA07

Die kontrazeptive Wirkung der KOKs beruht auf dem Zusammenspiel verschiedener Faktoren. Die wichtigsten dieser Faktoren sind die Verhinderung des Eisprungs und Veränderungen des Zervixschleims.

An klinischen Studien hierzu nahmen 2498 Frauen im Alter zwischen 18 und 40 Jahren teil. Anhand der Ergebnisse dieser Studien wurde für 15.026 Behandlungszy-

klen ein Pearl Index von insgesamt 0,69 (95 % KI 0,30–1,36) ermittelt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Ethinylestradiol

Resorption

Oral verabreichtes Ethinylestradiol wird rasch und vollständig resorbiert. Nach der Einnahme von der Kombination aus Levonorgestrel und Ethinylestradiol werden die maximalen Serumkonzentrationen von ca. 50 pg/ml innerhalb von 1–2 Stunden erreicht. Bei der Resorption und im Zuge des First-Pass-Metabolismus in der Leber wird Ethinylestradiol zum großen Teil verstoffwechselt; die mittlere orale Bioverfügbarkeit beträgt daher etwa 45 % (interindividuelle Schwankungsbreite ca. 20–65 %).

Distribution

Ethinylestradiol wird in hohem Maße (zu ca. 98 %), aber nicht spezifisch an Serumalbumin gebunden und induziert einen Anstieg der SHBG-Konzentration im Serum. Das apparente Verteilungsvolumen von Ethinylestradiol beträgt 2,8–8,6 l/kg.

Biotransformation

Ethinylestradiol unterliegt sowohl in der Dünndarmschleimhaut als auch in der Leber einer präsystemischen Konjugation. Es wird hauptsächlich durch aromatische Hydroxylierung abgebaut; dabei entstehen verschiedene hydroxylierte und methylierte Metaboliten, die entweder als freie Metabolite oder als Glukuronid- oder Sulfatkonjugate im Serum vorliegen. Die metabolische Clearance-Rate aus dem Serum beträgt 2,3–7 ml/min/kg.

In vitro ist Ethinylestradiol ein reversibler Inhibitor von CYP2C19, CYP1A1 und CYP1A2 sowie ein Mechanismus-basierter Inhibitor von CYP3A4/5, CYP2C8 und CYP2J2.

Elimination

Die Ethinylestradiolspiegel im Serum gehen in zwei Phasen zurück, die durch Halbwertszeiten von ca. 1 Stunde bzw. 10–20 Stunden charakterisiert sind.

Ethinylestradiol wird nicht in unveränderter Form ausgeschieden. Seine Metaboliten werden im Verhältnis 4:6 mit dem Urin und mit der Galle ausgeschieden; die Halbwertszeit beträgt etwa 1 Tag.

Steady state-Bedingungen

Die Ethinylestradiol-Konzentration im Serum steigt nach kontinuierlicher Einnahme der Kombination aus Levonorgestrel und Ethinylestradiol auf ungefähr das Doppelte an. Aufgrund der variablen Halbwertszeit der Serum-Clearance in der Terminalphase und der einmal täglichen Einnahme werden die *Steady state*-Bedingungen nach ungefähr einer Woche erreicht.

Levonorgestrel

Resorption

Nach oraler Verabreichung wird Levonorgestrel rasch und vollständig resorbiert. Die maximalen Serumkonzentrationen von ca. 2,3 ng/ml werden rund 1,3 Stunden nach der Einnahme der Kombination aus Levonorgestrel und Ethinylestradiol erreicht. Die Bioverfügbarkeit beträgt nahezu 100 %.

Distribution

Levonorgestrel wird an Serumalbumin und Sexualhormon-bindendes Globulin (SHBG) gebunden. Nur 1,1 % der gesamten Serumkonzentration des Wirkstoffs liegen als freies Steroid vor, ca. 65 % werden spezifisch an SHBG und ca. 35 % unspezifisch an Albumin gebunden. Der Ethinylestradiol-induzierte Anstieg der SHBG-Konzentration beeinflusst die relative Verteilung von Levonorgestrel auf die verschiedenen Proteinfractionen. Die Induktion des Bindungsproteins führt zu einer Zunahme der SHBG-gebundenen und einer Abnahme der Albumin-gebundenen Fraktion. Das apparente Verteilungsvolumen von Levonorgestrel beträgt nach einer Einmaldosis 129 Liter.

Biotransformation

Levonorgestrel wird weitgehend metabolisiert. Die wichtigsten Stoffwechselwege sind die Reduktion der δ 4-3-Oxo-Gruppe und Hydroxylierung an den Positionen 2 α , 1 β und 16 β , gefolgt von der Konjugation. Weiterhin ist CYP3A4 in den oxidativen Metabolismus von LNG involviert, aber in-vitro-Daten deuten darauf hin, dass dieser Stoffwechselweg weniger relevant als Reduktion und Konjugation ist.

Die metabolische Clearance von Serum beträgt ca. 1,0 ml/min/kg.

Elimination

Die Elimination von Levonorgestrel aus dem Serum erfolgt in zwei Phasen. Die terminale Phase ist gekennzeichnet durch eine Halbwertszeit von rund 25 Stunden. Levonorgestrel wird nicht in unveränderter Form ausgeschieden. Seine Metaboliten werden ungefähr im Verhältnis 1:1 mit dem Urin und der Galle (den Fäzes) ausgeschieden. Die Halbwertszeit der Ausscheidung der Metaboliten beträgt etwa 1 Tag.

Steady state

Unter kontinuierlicher Anwendung von der Kombination aus Levonorgestrel und Ethinylestradiol steigt der Serumspiegel von Levonorgestrel ungefähr auf das Dreifache und erreicht in der zweiten Hälfte des Behandlungszyklus *Steady state*-Bedingungen. Die Pharmakokinetik von Levonorgestrel wird durch den SHBG-Spiegel im Serum beeinflusst; dieser ist während einer Behandlung mit Estradiol auf das 1,5–1,6-Fache erhöht. Infolgedessen sind die Clearance-Rate aus dem Serum und das Verteilungsvolumen im *Steady state* leicht reduziert (0,7 ml/min/kg bzw. ca. 100 Liter).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Studien (allgemeine Toxizität, Genotoxizität, karzinogenes Potential und Reproduktionstoxizität) haben keine anderen Effekte gezeigt als solche, die durch das bekannte hormonelle Profil von Ethinylestradiol und Levonorgestrel erklärt werden können.

Jedoch sollte man nicht vergessen, dass Sexualsteroid das Wachstum bestimmter hormonabhängiger Gewebe und Tumoren fördern können.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose
 Povidon K-30
 Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]
 Opadry II 85 G34459 Pink
 Poly(vinylalkohol)
 Talkum
 Titandioxid (E 171)
 Macrogol 3350
 Allurarot AC (E 129)
 Sojalecithin
 Eisen(III)-oxid (E 172)
 Indigocarmin-Aluminiumsalz (E 132)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackung aus Aluminium-Durchdrückfolie und PVC/PVDC-Film.

Das Präparat ist in Schachteln mit 1, 3, 6 und 13 Blisterpackungen erhältlich. Jede Blisterpackung enthält 21 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

73624.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
 17. Mai 2010

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
 14. Oktober 2013

10. STAND DER INFORMATION

September 2022

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

de-spc-asumate20-ia035-0027-v01

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt