

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Wave ratiopharm 75 Mikrogramm/20 Mikrogramm überzogene Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine überzogene Tablette enthält 75 Mikrogramm Gestoden und 20 Mikrogramm Ethinylestradiol

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Lactose-Monohydrat (36,865 mg), Saccharose (19,631 mg)

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Überzogene Tablette

Weiß, bikonvexe, runde überzogene Tablette mit glänzender Oberfläche

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Orale hormonale Kontrazeption

Bei der Entscheidung, Wave ratiopharm 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 Wave ratiopharm mit dem anderer kombinierter hormonaler Kontrazeptiva (KHK) verglichen werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Wie Wave ratiopharm einzunehmen ist

Die Tabletten müssen in der auf dem Blisterstreifen angegebenen Reihenfolge jeden Tag etwa zur gleichen Zeit, erforderlichenfalls mit etwas Flüssigkeit, eingenommen werden. Jeweils 1 Tablette muss täglich über 21 aufeinanderfolgende Tage eingenommen werden. Mit der Einnahme der Tabletten aus dem nächsten Blisterstreifen wird nach einer 7-tägigen Einnahmepause begonnen, in der es üblicherweise zu einer Abbruchblutung kommt. Am 2. oder 3. Tag nach der Einnahme der letzten Tablette tritt üblicherweise eine Entzugsblutung ein, die auch noch andauern kann, wenn mit der Einnahme der nächsten Packung begonnen wird.

Beginn der Einnahme von Wave ratiopharm

Keine hormonale Kontrazeption während des vorangegangenen Monats:

Die Anwenderin hat die erste Tablette am ersten Tag ihrer Monatsblutung einzunehmen. Der Beginn der Einnahme ist auch am 2. – 5. Tag möglich, in diesem Fall wird jedoch während der ersten 7 Tage des ersten Monatszyklus die Anwendung einer zusätzlichen, nicht-hormonalen Methode der Empfängnisverhütung empfohlen.

Umstellung von einer anderen kombinierten hormonalen kontrazeptiven Methode (kombiniertes orales Kontrazeptivum (KOK), Vaginalring oder transdermales Pflaster):

Die Anwenderin hat am Tag nach der Einnahme der letzten wirkstoffhaltigen Tablette ihres bisherigen KHK oder spätestens am Tag nach der üblichen Tabletten-freien Einnahmepause mit der Einnahme der ersten Tablette Wave ratiopharm zu beginnen. Beim Umsteigen von einem Vaginalring oder einem Pflaster, ist die erste Tablette Wave ratiopharm am Tag des Absetzens oder spätestens am geplanten Tag der nächsten Applikation einzunehmen.

Umstellung von einem Gestagenmonopräparat (Minipille, Injektionspräparat, Implantat) oder von einem Gestagen-freisetzenden Intrauterinsystem:

Die Umstellung von einer Minipille kann an jedem beliebigen Tag erfolgen, wobei mit der Anwendung von Wave ratiopharm am Tag nach dem Absetzen der Minipille begonnen werden muss.

Bei Wechsel von einem Implantat oder von einem Gestagen-freisetzenden Intrauterinsystem am Tag der Entfernung und bei Wechsel von einem Injektionspräparat zu dem Zeitpunkt, an dem die nächste Injektion fällig wäre.

In all diesen Fällen wird empfohlen, die Anwenderin darauf hinzuweisen, dass an den ersten 7 Tagen der Einnahme ein zusätzliches nicht-hormonelles Verhütungsmittel zu verwenden ist.

Nach einem Abort im 1. Trimenon:

Mit der Einnahme von Wave ratiopharm kann sofort begonnen werden. Zusätzliche Verhütungsmaßnahmen sind nicht erforderlich.

Nach einer Geburt oder einem Abort im 2. Trimenon:

Da in der unmittelbaren Post-partum-Periode ein erhöhtes Thromboembolie-Risiko besteht, soll mit der Einnahme von Östrogen-Gestagen-haltigen Verhütungsmitteln nicht vor dem 21. bis 28. Tag nach einer Geburt oder einem Abort im 2. Trimenon begonnen werden. Beginnt die Anwenderin später mit der Einnahme, wird empfohlen, in den ersten 7 Tagen der Einnahme zusätzliche nicht-hormonale Verhütungsmaßnahmen anzuwenden sind. Hat jedoch in der Zwischenzeit bereits ein Geschlechtsverkehr stattgefunden, ist vor dem Beginn der Einnahme von KHK eine Schwangerschaft auszuschließen oder die erste Monatsblutung abzuwarten.

Bezüglich stillender Mütter siehe Abschnitt 4.6.

Vorgehen bei vergessener Tabletteneinnahme

Das Vergessen einer Tablette erhöht das Schwangerschaftsrisiko.

Der Konzeptionsschutz kann beeinträchtigt sein, wenn die Einnahme einer Tablette vergessen wird, besonders wenn diese vergessenen Tabletten das Intervall zwischen der letzten Tablette der aktuellen Packung und der ersten Tablette der nächsten Packung verlängert.

Wenn die vergessene Einnahme einer Tablette **innerhalb von 12 Stunden** nach der gewohnten Einnahmezeit bemerkt wird, ist die vergessene Tablette sofort einzunehmen und die Einnahme normal fortzusetzen, also die folgende Tablette zur gewohnten Zeit einzunehmen. Die kontrazeptive Wirkung ist nicht herabgesetzt.

Wenn die vergessene Einnahme **länger als 12 Stunden** nach der gewohnten Einnahmezeit bemerkt wird, kann der Konzeptionsschutz herabgesetzt sein..

Die folgenden beiden Regeln können im Zuge der Vorgehensweise bei vergessener Tabletteneinnahme hilfreich sein:

1. Die Einnahme der Tabletten ist niemals länger als 7 Tage zu unterbrechen.
2. Die Tabletten müssen über sieben Tage ununterbrochen eingenommen werden um eine ausreichende Unterbindung der Hypothalamus-Hypophysen-Ovar-Achse zu bewirken.

Deshalb können für die tägliche Praxis folgende Empfehlungen gegeben werden:

Woche 1

Die Anwenderin soll angewiesen werden, die letzte vergessene Tablette sofort einzunehmen, wenn sie die vergessene Tablette bemerkt, auch wenn dadurch zur selben Zeit 2 Tabletten einzunehmen sind.

Die folgenden Tabletten sind zur gewohnten Zeit einzunehmen. Es ist jedoch zusätzlich eine mechanische Verhütungsmaßnahme (z.B. Kondom) während der nächsten 7 Tage nötig.

Wenn während der letzten 7 Tage vor der vergessenen Tablette Geschlechtsverkehr stattgefunden hat, könnte die Möglichkeit einer Schwangerschaft bestehen.

Je mehr Tabletten vergessen wurden und je näher diese im Bereich des einnahmefreien Intervalls lagen, desto größer ist das Schwangerschaftsrisiko.

Woche 2

Die Anwenderin soll angewiesen werden, die letzte vergessene Tablette sofort einzunehmen, wenn sie die vergessene Tablette bemerkt, auch wenn dadurch zur selben Zeit 2 Tabletten einzunehmen sind.

Die folgenden Tabletten sind zur gewohnten Zeit einzunehmen. Wenn die Tabletten während der 7 Tage, bevor die erste vergessen wurde, ordnungsgemäß eingenommen wurden, muss keine zusätzliche Verhütungsmaßnahme ergriffen werden. Wenn allerdings mehrere Tabletten vergessen worden sind, ist die Anwenderin anzuweisen zusätzliche Schutzmaßnahmen während der nächsten 7 Tage anzuwenden.

Woche 3

Aufgrund der Nähe zur 7 tägigen Einnahmepause ist das Risiko einer reduzierten kontrazeptiven Wirkung am höchsten. Allerdings kann dieses unmittelbare Risiko einer reduzierten kontrazeptiven Wirkung durch eine Anpassung der Tabletteneinnahme verhindert werden.

Bei Einhalten einer der beiden folgenden Vorgehensweisen besteht daher keine Notwendigkeit zusätzlicher kontrazeptiver Maßnahmen, vorausgesetzt, dass die Tabletten-Einnahme an den des ersten vergessenen Tabletten vorangegangenen 7 Tagen korrekt erfolgte. Wenn dies nicht der Fall ist, soll die erste dieser 2 Möglichkeiten befolgt und zusätzliche Schutzmaßnahmen in den nächsten 7 Tagen angewendet werden.

Die Anwenderin wird angewiesen, die letzte vergessene Tablette sofort einzunehmen, wenn sie die vergessene Tablette bemerkt, auch wenn dadurch zur selben Zeit 2 Tabletten einzunehmen sind.

Die folgenden Tabletten sind zur gewohnten Zeit einzunehmen. Die folgende Packung soll unmittelbar nach Ende der vorangegangenen Packung begonnen werden, also ohne Unterbrechung zwischen den Packungen. Abbruchblutungen sind vor dem Ende der zweiten Packung unwahrscheinlich, aber Schmierblutungen (Bluttropfen) oder Durchbruchblutungen können während der Tabletteneinnahme beobachtet werden.

Alternativ kann Anwenderinnen in dieser Situation ein Absetzen der Tabletten aus der angebrochenen Packung angeraten werden. In diesem Fall ist eine maximale Einnahmepause von 7 Tagen, einschließlich der Tage an denen Tabletten vergessen wurden, einzuhalten, bevor die nächste Packung begonnen wird.

Bei Frauen die eine oder mehrere Tabletten vergessen haben, ist bei Ausbleiben der Abbruchblutung in der ersten Einnahmepause ein Schwangerschaftstest durchzuführen.

Empfehlungen bei Störungen des Gastrointestinaltrakts (Erbrechen oder schwerer Durchfall)

Bei Eintreten einer interkurrenten gastrointestinalen Störung, wie Erbrechen oder starkem Durchfall, kann die Resorption unvollständig sein. Zusätzliche Verhütungsmaßnahmen sind erforderlich.

Bei Erbrechen oder schwerem Durchfall innerhalb von 3-4 Stunden nach der Tabletten-Einnahme ist gemäß der

Anleitung betreffend das „Vorgehen bei vergessener Tabletten-Einnahme“ wie oben beschrieben zu verfahren. Falls die Verwenderin den gewohnten Einnahmerhythmus nicht verändern will, muss sie die Ersatztablette(n) aus einem anderen Blisterstreifen einnehmen.

Verschieben der Monatsblutung

Um die Monatsblutung hinauszuschieben, ist nach Aufbrauchen einer Packung direkt mit der nächsten Packung Gestoden-Ethinylestradiol zu beginnen, ohne dass dazwischen eine Einnahmepause erfolgt. Die Monatsblutung kann so lange wie gewünscht hinausgeschoben werden, bis die zweite Packung aufgebraucht ist, allerdings nicht länger. Durch die Einnahme der Tabletten aus der zweiten Packung wird die Menstruation verschoben, es kann aber zu Schmier- und Abbruchblutungen kommen. Nach der üblichen 7-tägigen tablettenfreien Einnahmepause soll die Einnahme von Gestoden-Ethinylestradiol regulär fortgesetzt werden.

Um die Menstruation auf einen anderen Wochentag zu verschieben, als ihn die Anwenderin aufgrund ihres derzeitigen Einnahmeschemas hat, kann sie die nächste Einnahmepause um so viele Tage, wie sie wünscht, verkürzen. Je kürzer die Einnahmepause, desto höher das Risiko, dass die Anwenderin keine Menstruation

hat, jedoch während der Einnahme der nächsten Packung Durchbruchs- und Schmierblutungen auftreten. (wie beim Hinausschieben der Menstruation)

Zusätzliche Hinweise für besondere Patientengruppen

Kinder und Jugendliche

Wave ratiopharm darf vor der Menarche nicht angewendet werden.

Ältere Patientinnen

Nicht zutreffend. Wave ratiopharm ist nach der Menopause nicht indiziert.

Patientinnen mit eingeschränkter Leberfunktion

Wave ratiopharm ist bei Frauen mit schweren Lebererkrankungen kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Patientinnen mit eingeschränkter Nierenfunktion

Es wurden keine speziellen Studien an Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion unter Behandlung mit Wave ratiopharm durchgeführt. Vorhandene Daten zeigen keine Notwendigkeit zur Dosisanpassung bei dieser Patientengruppe.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen

4.3 Gegenanzeigen

Kombinierte hormonale Kontrazeptiva (KHK) dürfen unter den folgenden Bedingungen nicht angewendet werden. Wenn eine der Erkrankungen zum ersten Mal während der Behandlung mit einem kombinierten hormonalen Kontrazeptivum auftritt, muss die Behandlung sofort abgebrochen werden.

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- 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
- bestehende oder vermutete Sexualhormon-beeinflussste Malignome (z.B. der Geschlechtsorgane oder der Brust), bestehende oder vorangegangene Lebertumoren (benigne oder maligne)
- schwere Lebererkrankungen, solange die Leberfunktionswerte nicht auf ein normales Niveau zurückgegangen sind
- Genitalblutungen unklarer Genese
- bestehende oder vorangegangene Pankreatitis in Verbindung mit einer schweren Hypertriglyceridämie

- bestehende oder vermutete Schwangerschaft
- Gestoden-Ethinylestradiol ist kontraindiziert bei der gleichzeitigen Anwendung von Arzneimitteln, die Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir, Glecaprevir/Pibrentasvir oder Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir enthalten (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Besondere Warnhinweise

Die Eignung von Wave ratiopharm 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 Wave ratiopharm beendet werden sollte.

Durchblutungsstörungen

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

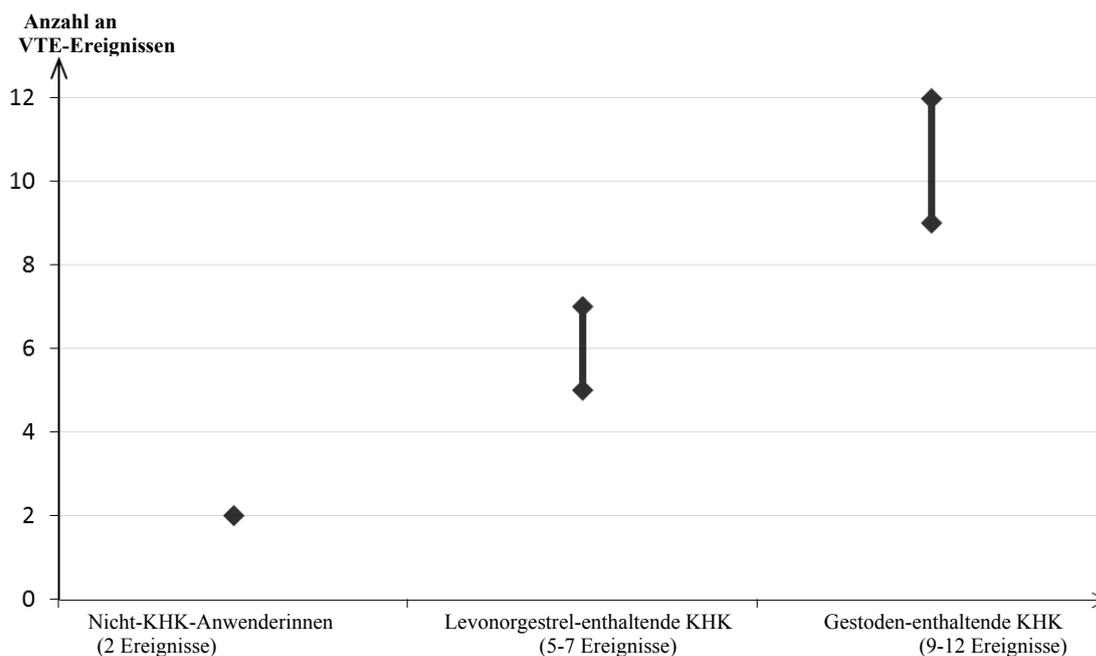
¹ Diese Inzidenzen wurden aus der Gesamtheit der epidemiologischen Studiendaten abgeleitet, wobei relative Risiken der verschiedenen Arzneimittel im Vergleich zu Levonorgestrel-haltigen KHK verwendet wurden.

²Mittelwert der Spannweite 5-7 pro 10.000 Frauenjahre, auf der Grundlage eines relativen Risikos für Levonorgestrel-haltige KHK versus Nichtanwendung von ungefähr 2,3 bis 3,6

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

VTE verlaufen in 1-2 % der Fälle tödlich.

Jährliche Anzahl an VTE-Ereignissen pro 10.000 Frauen



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).

Wave ratiopharm 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).

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.
Hinweis: Eine vorübergehende Immobilisierung	Eine antithrombotische Therapie muss erwogen werden, wenn Wave ratiopharm nicht vorab abgesetzt wurde.

einschließlich einer Flugreise von > 4 Stunden Dauer kann ebenfalls einen Risikofaktor für eine VTE darstellen, insbesondere bei Frauen mit weiteren Risikofaktoren.	
Familiäre Vorbelastung (jede venöse Thromboembolie bei einem Geschwister oder Elternteil, insbesondere in relativ jungen Jahren, z. B. jünger als 50 Jahre).	Bei Verdacht auf eine genetische Prädisposition ist die Frau zur Beratung an einen Spezialisten zu überweisen, bevor eine Entscheidung über die Anwendung eines KHKs getroffen wird.
Andere Erkrankungen, die mit einer VTE verknüpft sind.	Krebs, systemischer Lupus erythematodes, hämolytisches urämisches Syndrom, chronisch entzündliche Darmerkrankung (Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa) und Sichelzellerkrankung
Zunehmendes Alter	Insbesondere älter als 35 Jahre

Es besteht kein Konsens über die mögliche Rolle von Varizen und oberflächlicher Thrombophlebitis bezüglich des Beginns oder Fortschreitens einer Venenthrombose.

Das erhöhte Risiko einer Thromboembolie in der Schwangerschaft und insbesondere während der 6-wöchigen Dauer des Wochenbetts muss berücksichtigt werden (Informationen zur „Schwangerschaft und Stillzeit“ siehe Abschnitt 4.6).

Symptome einer VTE (tiefe Beinvenenthrombose und Lungenembolie)

Beim Auftreten von Symptomen ist den Anwenderinnen anzuraten, unverzüglich ärztliche Hilfe in Anspruch zu nehmen und das medizinische Fachpersonal darüber zu informieren, dass sie ein KHK anwenden. Bei einer tiefen Beinvenenthrombose (TVT) können folgende Symptome auftreten:

- unilaterale Schwellung des Beins und/oder Fußes oder entlang einer Beinvene;
- Schmerz oder Druckschmerz im Bein, der möglicherweise nur beim Stehen oder Gehen bemerkt wird;
- Erwärmung des betroffenen Beins; gerötete oder entfärbte Haut am Bein.

Bei einer Lungenembolie (LE) können folgende Symptome auftreten:

- plötzliches Auftreten unerklärlicher Kurzatmigkeit oder schnellen Atmens;
- plötzlich auftretender Husten möglicherweise in Verbindung mit Hämoptyse;
- stechender Brustschmerz;
- starke Benommenheit oder Schwindelgefühl;
- schneller oder unregelmäßiger Herzschlag.

Einige dieser Symptome (z. B. „Kurzatmigkeit“, „Husten“) sind unspezifisch und können als häufiger vorkommende und weniger schwerwiegende Ereignisse fehlinterpretiert werden (z. B. als Atemwegsinfektionen).

Andere Anzeichen für einen Gefäßverschluss können plötzlicher Schmerz sowie Schwellung und leicht bläuliche Verfärbung einer Extremität sein.

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

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). Wave ratiopharm ist kontraindiziert bei Frauen, die einen schwerwiegenden oder mehrere Risikofaktoren für eine ATE haben, die sie einem hohen Risiko für eine Arterienthrombose aussetzen (siehe Abschnitt 4.3). Weist

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

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 erythematodes.

Symptome einer ATE

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

Bei einem apoplektischen Insult können folgende Symptome auftreten:

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

Vorübergehende Symptome 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.

Tumore

Der bedeutendste Risikofaktor für Zervixkarzinom ist eine persistente HPV Infektion. Ein erhöhtes Risiko für ein Zervixkarzinom bei Langzeit-Anwenderinnen von KHK (> 5 Jahre) wurde in einigen epidemiologischen Studien berichtet, aber eine Kontroverse über das Ausmaß, zu dem diese Beobachtung den Auswirkungen eines Zervix-Screenings und des Sexualverhaltens einschließlich des Gebrauchs von Barrieremethoden zur Kontrazeption zugeordnet werden kann, hält an.

Eine Meta-Analyse aus 54 internationalen Studien zeigte ein geringfügig erhöhtes Risiko (RR = 1,24) für die Diagnose von Mammakarzinomen bei Anwenderinnen von kombinierten oralen Kontrazeptiva. Das erhöhte Risiko verschwindet allmählich im Laufe von 10 Jahren nach Absetzen von KHK. Da Brustkrebs bei Frauen unter 40 selten ist, ist die erhöhte Zahl an diagnostiziertem Brustkrebs bei aktuellen und ehemaligen KHK Anwenderinnen im Vergleich zum allgemeinen Risiko für Brustkrebs gering. Diese Studien liefern keinen Nachweis der Kausalität. Das beobachtete Muster an erhöhtem Risiko kann Folge einer früheren Brustkrebsdiagnose bei KHK Anwenderinnen, der biologischen Effekte von KHK oder einer Kombination von beiden sein. Diagnostizierter Brustkrebs bei ehemaligen und aktuellen Anwenderinnen scheint klinisch weniger weit fortgeschritten zu sein als jener, der bei Nicht-Anwenderinnen diagnostiziert wird.

In seltenen Fällen wurden benigne und noch seltener maligne Lebertumoren bei KHK Anwenderinnen berichtet. In vereinzelt Fällen haben diese Tumoren zu lebensbedrohlichen intraabdominalen Blutungen geführt. Ein Lebertumor sollte in der Differentialdiagnostik in Betracht gezogen werden, wenn schwere Oberbauchschmerzen, Lebervergrößerung oder Anzeichen von intraabdominalen Blutungen bei KHK Anwenderinnen auftreten.

Andere Erkrankungen

Anwenderinnen mit Hypertriglyceridämie oder mit Hypertriglyceridämie in der Familienanamnese, könnten ein erhöhtes Risiko für Pankreatitis bei Anwendung von KHK haben.

Obwohl leichte Blutdrucksteigerungen bei vielen KHK Anwenderinnen berichtet wurden, sind klinisch relevante Anstiege selten. Eine sofortige Absetzung von KHK ist nur in diesen seltenen Fällen gerechtfertigt. Falls während der Anwendung von KHK bei vorbestehender Hypertonie, konstant erhöhte Blutdruckwerte oder signifikant erhöhter Blutdruck nicht adäquat auf die antihypertensive Behandlung reagieren, muss KHK abgesetzt werden. Wo es angebracht erscheint, kann die KHK Anwendung fortgesetzt werden, wenn normale Blutdruckwerte mit der antihypertensiven Behandlung erreicht werden können.

Von folgende Erkrankungen wurde berichtet, dass sie sowohl bei Schwangerschaft als auch bei KHK Anwendung auftreten oder sich verschlechtern, aber der Nachweis einer Verbindung zur Anwendung von KHK ist nicht schlüssig: Gelbsucht und/oder Pruritus verbunden mit Cholestase, Gallensteine, Porphyrurie, systemischer Lupus erythematodes, hämolytisch-urämisches Syndrom, Chorea Sydenham, Herpes gestationis, Otosklerose bedingter Hörverlust.

Eine akute oder chronische Störung der Leberfunktion kann das Absetzen der KHK Anwendung solange erforderlich machen, bis die Leberfunktionsmarker auf die Normalwerte zurückkehren. Das Wiederauftreten von cholestatischer Gelbsucht und/oder Cholestase-bedingtem Pruritus, die zuvor während einer Schwangerschaft oder einer vorangegangenen Anwendung von Sexualsteroiden auftraten, macht eine Absetzung von KHK erforderlich.

Obwohl KHK einen Einfluss auf die periphere Insulinresistenz und Glukosetoleranz haben könnten, gibt es keinen Nachweis für die Notwendigkeit einer Änderung des Therapieschemas bei Diabetikern die niedrig dosierte KHK anwenden (Gehalt < 0,05 mg Ethinylestradiol). Allerdings sollten Diabetikerinnen sorgfältig überwacht werden, speziell zu Beginn der KHK Anwendung.

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.

Morbus Crohn und Colitis ulcerosa wurden in Zusammenhang mit der Anwendung von KHK berichtet.

Chloasma kann gelegentlich auftreten, besonders bei Frauen mit einer Chloasma gravidarum in der Vorgeschichte. Frauen mit einer Neigung zu Chloasma sollten Sonnenlicht und ultraviolette Strahlung während der Einnahme von KHK vermeiden.

Exogenes Östrogen kann die Symptome eines hereditären und erworbenen Angioödems induzieren oder verstärken.

Medizinische Untersuchung/Beratung

Vor der Einleitung oder Wiederaufnahme der Behandlung mit Wave ratiopharm 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 Wave ratiopharm 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.

Verringerte Wirksamkeit

Die Wirksamkeit von KHK kann zum Beispiel bei Vergessen von Tabletten (siehe Abschnitt 4.2), Magen-Darm-Beschwerden (siehe Abschnitt 4.2) oder Begleitmedikation (siehe Abschnitt 4.5) herabgesetzt sein.

Verminderte Zykluskontrolle

Bei allen KHK können unregelmäßige Blutungen (Schmierblutung oder Durchbruchbluten) auftreten, besonders während der ersten Monate der Anwendung. Daher ist die Bewertung von jeglicher unregelmäßigen Blutung erst ab einem Anpassungszeitraum von 3 Zyklen sinnvoll.

Wenn die Unregelmäßigkeiten in der Blutung anhalten oder nach vorangegangenen regulären Zyklen auftreten, dann sollten nicht-hormonale Ursachen in Betracht gezogen werden und geeignete diagnostische Maßnahmen sind notwendig, um maligne Erkrankungen oder eine Schwangerschaft auszuschließen.

Bei einigen Frauen können Abbruchblutungen im tablettenfreien Intervall ausbleiben. Falls das KHK entsprechend den Anweisungen in Abschnitt 4.2 angewendet wurde, ist es unwahrscheinlich, dass die Anwenderin schwanger ist. Falls allerdings KHK nicht entsprechend diesen Anweisungen vor der ersten fehlenden Abbruchblutung genommen wurde oder 2 Abbruchblutungen ausbleiben, muss eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden bevor die KHK Anwendung fortgesetzt werden darf.

Sonstige Bestandteile

Lactose und Sucrose (Saccharose)

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Fructose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel, Sucrase-Isomaltase-Insuffizienz oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Filmtablette, d.h. es ist nahezu "natriumfrei".

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Hinweis: Fachinformationen von gleichzeitig verordneten Arzneimitteln sollten auf mögliche Wechselwirkungen hin überprüft werden.

Wirkungen anderer Arzneimittel auf Wave ratiopharm

Wechselwirkungen können mit Arzneimitteln auftreten, die mikrosomale Enzyme induzieren, dies kann zu einer erhöhten Clearance von Sexualhormonen führen und zu Durchbruchblutungen und/oder kontrazeptivem Versagen führen.

Handhabung

Die Enzyminduktion kann bereits nach wenigen Behandlungstagen beobachtet werden. Eine maximale Enzyminduktion kann im Allgemeinen innerhalb von einigen Wochen beobachtet werden. Nach Behandlungsende kann die Enzyminduktion ca. 4 Wochen erhalten bleiben.

Kurzzeitbehandlung

Frauen, die mit einem enzyminduzierenden Arzneimittel behandelt werden, sollten vorübergehend zusätzlich zum KOK eine Barrieremethode oder eine andere Verhütungsmethode anwenden. Die Barrieremethode muss während der gesamten Zeit der Behandlung mit der Begleitmedikation und noch 28 Tage nach deren Absetzen angewendet werden. Falls die Arzneimittelbehandlung über das Ende der Tabletten der KOK-Packung hinausgeht, sollte sofort mit der Einnahme aus der nächsten Packung des KOK begonnen werden, ohne die übliche Einnahmepause

Langzeitbehandlung

Bei Frauen unter längerfristiger Behandlung mit Leberenzym-induzierenden Wirkstoffen wird die Anwendung einer anderen zuverlässigen, nichthormonalen Verhütungsmethode empfohlen.

Die folgenden Wechselwirkungen sind in der Literatur beschrieben.

Substanzen, die die Clearance von KOK erhöhen (verminderte Wirksamkeit von KOK durch Enzyminduktion) z.B.: Barbiturate, Bosentan, Carbamazepin, Phenytoin, Primidon, Rifampicin, Rifabutin und Arzneimittel zur Behandlung einer HIV-Infektion wie Ritonavir, Nevirapin und Efavirenz und möglicherweise auch Felbamat, Griseofulvin, Oxcarbazepin, Topiramate, Modafinil und Produkte, die das pflanzliche Heilmittel Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten.

Substanzen mit variablen Wirkungen auf die Clearance von KOK, z.B.:

Bei gleichzeitiger Verabreichung mit KOK können viele Kombinationen von HIV-Proteasehemmern und nicht-nukleosidischen Reverse-Transkriptasehemmern inklusive Kombinationen von HCV-Hemmern die Plasmakonzentrationen von Estrogenen oder Progestagenen erhöhen oder erniedrigen. Die Auswirkungen solcher Veränderungen können in manchen Fällen klinisch relevant sein.

Daher sollte die Fachinformation von gleichzeitig verabreichten HIV/HCV-Arzneimitteln zu Rate gezogen werden, um potentielle Wechselwirkungen und etwaige damit in Zusammenhang stehende Empfehlungen festzustellen.

Im Zweifelsfall sollten Frauen, die unter einer Therapie mit Proteasehemmern oder nichtnukleosidischen Reverse-Transkriptase-Hemmern stehen, immer eine zusätzliche Barrieremethode zur Verhütung anwenden.

Substanzen, die die Clearance von KOK vermindern (Enzyminhibitoren)

Die klinische Relevanz möglicher Wechselwirkungen mit Enzym-Inhibitoren bleibt unbekannt. Die gleichzeitige Verabreichung von starken CYP3A4 Inhibitoren kann die Plasmakonzentrationen von Estrogen oder Progestagen oder von beiden erhöhen.

Etoricoxib-Dosierungen von 60 bis 120 mg/Tag haben eine 1,4 bis 1,6-fache Erhöhung der Plasmakonzentrationen von Ethinylestradiol gezeigt, respektive wenn eine gleichzeitige

Einnahme eines KOK, das 0,035 mg Ethinylestradiol enthält, erfolgt.

Wirkungen von Wave ratiopharm auf andere Arzneimittel

KOK können den Metabolismus bestimmter anderer Wirkstoffe beeinflussen. Dementsprechend können Plasma- und Gewebkonzentrationen entweder ansteigen (z.B. Ciclosporin) oder abnehmen (z.B. Lamotrigin).

Klinische Daten lassen vermuten, dass Ethinylestradiol die Clearance von CYP1A2 Substraten hemmt und dadurch zu einem schwachen (z.B. Theophyllin) oder mittleren (z.B. Tizanidin) Anstieg in deren Plasmakonzentration führt.

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Während klinischer Studien mit Patienten mit einer Hepatitis C-Virusinfektion (HCV), die mit Arzneimitteln behandelt wurden, die Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir mit oder ohne Ribavirin enthalten, ist eine Erhöhung der Transaminase (ALT), die um das 5-fache höher, als das oberste Limit des Normalwertes (OLN) war, deutlich öfter bei Frauen aufgetreten, die Arzneimittel mit Ethinylestradiol sowie kombinierte hormonelle Kontrazeptiva (KHK) einnehmen, aufgetreten. Zusätzlich wurde auch bei Patienten, die mit Glecaprevir/Pibrentasvir oder Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir behandelt wurden, eine Erhöhung der ALT bei Frauen, die Arzneimittel mit Ethinylestradiol, sowie KHKs einnehmen, beobachtet (siehe Abschnitt 4.3).

Gestoden-Ethinylestradiol-Anwenderinnen sind daher auf eine alternative Empfängnisverhütungsmethode (z.B. Progestagen Monopräparate oder nicht hormonelle Methoden) umzustellen, bevor Sie die Behandlung mit diesen Arzneimittelkombinationen beginnen. Etwa 2 Wochen nach Beendigung der Behandlung mit diesen Arzneimittelkombinationen, kann erneut mit der Einnahme von Gestoden-Ethinylestradiol begonnen werden.

Die Dosierung von oralen Antidiabetika oder Insulin muss gegebenenfalls angepasst werden.

Andere Arten von Wechselwirkungen

Labortests

Die Anwendung von kontrazeptiven Steroiden kann die Ergebnisse bestimmter Labortests beeinflussen, einschließlich biochemischer Parameter der Leber, Schilddrüse, Nebennieren- und Nierenfunktion, Plasmaspielgel von (Transport-) Proteinen wie zum Beispiel Corticosteroid-bindendes Globulin und Lipid-/Lipoproteinfraktionen, Glucosestoffwechselfparameter und Parameter für Koagulation und Fibrinolyse. Die Veränderungen bewegen sich generell innerhalb der normalen Laborschwankungsbreite.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Gestoden-Ethinylestradiol ist während einer Schwangerschaft (bekannt oder vermutet) nicht indiziert. Eine Schwangerschaft sollte vor der Anwendung von Gestoden-Ethinylestradiol ausgeschlossen werden. Diese Arzneimittel muss sofort abgesetzt werden, wenn während der Anwendung von Gestoden-Ethinylestradiol eine Schwangerschaft eintritt.

In umfangreichen epidemiologischen Untersuchungen fand sich jedoch weder ein erhöhtes Risiko für Missbildungen bei Kindern, deren Mütter vor der Schwangerschaft kombinierte orale Kontrazeptiva eingenommen hatten, noch eine teratogene Wirkung bei versehentlicher Einnahme von kombinierten oralen Kontrazeptiva in der Frühschwangerschaft.

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

Stillzeit

Die Laktation kann durch die Einnahme eines KOKs beeinflusst werden, da dieses zu einer Reduktion der Milchmenge und einer veränderten Zusammensetzung der Muttermilch führen kann. Daher sollte die

Anwendung von KOK im Allgemeinen nicht vor dem vollständigen Abstillen empfohlen werden. Zwar können geringe Mengen der kontrazeptiv wirksamen Steroide und/oder deren Metaboliten in die Muttermilch gelangen, Hinweise auf nachteilige Auswirkungen auf die Gesundheit des Kindes liegen jedoch nicht vor.

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

Es wurden mit Gestoden-Ethinylestradiol keine Studien zur Auswirkung auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Es wurde keine Auswirkung auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beobachtet.

4.8 Nebenwirkungen

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Bei Anwenderinnen von KHK wurde ein erhöhtes Risiko für arterielle und venöse thrombotische und thromboembolische Ereignisse einschließlich Myokardinfarkt, Schlaganfall, transitorische ischämische Attacken, Venenthrombose und Lungenembolie beobachtet, die in Abschnitt 4.4 eingehender behandelt werden.

Die bei den Anwenderinnen während Phase III von klinischen Studien sowie bei Anwendungsbeobachtungen nach der Vermarktung des Präparates am häufigsten (> 10 %) beobachteten Nebenwirkungen waren Kopfschmerzen (inklusive Migräne) und Blutungen/Schmierblutungen.

Während der Einnahme kombinierter oraler Kontrazeptiva wurde auch über andere Nebenwirkungen berichtet.

	Häufig ≥1/100 bis < 1/10	Gelegentlich ≥1/1.000 bis <1/100	Selten ≥1/10.000 bis < 1/1.000)	Sehr selten < 1/10.000	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
<i>Infektionen</i>	Vaginitis (inkl. vaginale Candidiasis)				
<i>Gutartige, böartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)</i>				Leberadenom, Leberzellkarzinom	
<i>Erkrankungen des Immunsystems</i>			Anaphylaktische/- anaphylaktoide Reaktionen mit sehr seltenen Fällen von Urtikaria, angio-neurotischem Ödem und schwere Reaktionen des Kreislaufsystems und der Atemwege	Exazerbation von Lupus erythematodes	Verschlechterung der Symptome des hereditären und erworbenen Angioödems

<i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i>		Veränderungen des Appetits (Zunahme oder Abnahme).	Glukose-Intoleranz	Exazerbation von Porphyrrie	
<i>Psychiatrische Erkrankungen</i>	Stimmungsschwankungen, inklusive Depressionen, Libido-veränderungen				
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	Nervosität, Schwindel, Kopfschmerzen	Migräne		Exazerbation von Chorea	
<i>Augenerkrankungen</i>			Kontaktlinsen-Unverträglichkeit	Optikusneuritis, Thrombose der Retinagefäße	
<i>Gefäß-erkrankungen</i>		Hypertonie	venöse Tromboembolie arterielle Tromboembolie		
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>	Nausea, Erbrechen, Abdominalbeschwerden	Abdominalkrämpfe, Blähungen, Diarrhoe		Pankreatitis	
<i>Leber und Gallenerkrankungen</i>			Cholestatische Gelbsucht	biliäre Lithiasis, Cholestase**	
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</i>	Akne	Rash, Urtikaria, Hautausschlag, Chloasma (Melasma), möglicherweise bleibend; Hirsutismus, Alopezie	Erythema nodosum Erythema multiforme		
<i>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</i>				hämolytisch-urämisches Syndrom	
<i>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</i>	Brustschmerzen, Empfindlichkeit, Sekretion, Dysmenorrhö, Veränderungen der vaginalen Sekrete und der Menstruation	Vergrößerung der Brust			
<i>Allgemeine Erkrankungen</i>	Flüssigkeitsansammlungen, Ödem				

<i>Untersuchungen</i>	Gewichtsveränderung (Zunahme oder Abnahme)	Veränderungen der Plasmalipide, inklusive Hypertriglyceridämie			
-----------------------	--	--	--	--	--

** Kombinierte orale Kontrazeptiva können eine bestehende biliäre Lithiasis und Cholestase verschlimmern

Wechselwirkungen

Durchbruchblutung und/oder Verhütungsversagen können die Folge von Wechselwirkungen anderer Arzneimittel (enzyminduzierende Arzneimittel, einige Antibiotika) mit oralen Kontrazeptiva sein (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 direkt über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
 Traisengasse 5
 1200 WIEN
 ÖSTERREICH
 Fax: + 43 (0) 50 555 36207
 Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Bislang wurden nach der Einnahme hoher Dosen kombinierter oraler Kontrazeptiva keine schweren Nebenwirkungen beobachtet. Die im Allgemeinen mit kombinierten oralen Kontrazeptiva gemachten Erfahrungen deuten darauf hin, dass es am wahrscheinlichsten ist, dass in einem solchen Fall folgende Symptome auftreten: Übelkeit, Erbrechen und Entzugsblutungen. Eine Entzugsblutung kann sogar bei Mädchen vor der Menarche auftreten, falls sie das Medikament versehentlich einnehmen. Ein spezifisches Antidot ist nicht verfügbar, die weitere Behandlung sollte rein symptomatisch erfolgen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Hormonelle Kontrazeptiva zur systemischen Anwendung – Gestagene und Estrogene, fixe Kombinationen, Gestoden und Estrogen
 ATC-Code: G03AA10

Pearl Index:

Gestoden/Ethinylestradiol 75µg/20µg: 0,07 für 100 Anwenderinnen/ Jahr (19.095 Zyklen)

Gestoden/Ethinylestradiol 75µg/30µg: 0,062 (33612 Zyklen)

Die kontrazeptive Wirksamkeit von Wave ratiopharm basiert auf drei, einander ergänzenden Wirkprinzipien:

- Die Ovulation wird auf Ebene der hypothalamisch–hypophysären Achse gehemmt.
- Das Zervixschleim wird für Spermien unpassierbar.
- Das Endometrium wird für eine Nidation ungeeignet.

Durch die Anwendung von höher-dosierten KHK (50 µg Ethinylestradiol) wird das Risiko für endometrialen und ovarialen Krebs reduziert; ob dies auch auf niedriger-dosierte KHK zutrifft muss erst bestätigt werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Gestoden

Resorption:

Gestoden wird nach oraler Verabreichung rasch und vollständig resorbiert. Die Spitzenspiegel des Wirkstoffes von ca. 3,5 ng/ml wurden im Serum ungefähr eine Stunde nach einmaliger Einnahme erreicht. Die Bioverfügbarkeit beträgt ca. 99%.

Verteilung:

Gestoden ist an Serumalbumin und an das Sexualhormon-bindende Globulin (SHBG) gebunden. Nur 1,3 % der Gesamtkonzentration im Serum liegen als freies Steroid vor, während 75-87% spezifisch an SHBG gebunden sind. Die Ethinylestradiol-induzierte Zunahme des SHBG beeinflusst das Verhältnis des an die Serumproteine gebundenen Gestodens, indem es eine Zunahme des SHBG-gebundenen Anteils und eine Abnahme des an Albumin gebundenen Anteils bewirkt. Das scheinbare Verteilungsvolumen von Gestoden beträgt 0,7 l/kg.

Biotransformation:

Die Biotransformation erfolgt über die üblichen Wege des Steroidmetabolismus. Es wurde eine metabolische Serum-Clearance von ca. 0,8 ml/min/kg ermittelt. Wird Gestoden in Verbindung mit Ethinylestradiol verabreicht, findet keine direkte Interaktion statt.

Elimination:

Die Serumkonzentrationen fallen in 2 Phasen ab. Die terminale Dispositionsphase ist durch eine Halbwertszeit von ca. 12 Stunden charakterisiert. Gestoden wird nicht unverändert ausgeschieden, Seine Metaboliten werden mit einer Halbwertszeit von ca. einem Tag im Verhältnis 6:4 (Urin:Galle) ausgeschieden.

Bedingungen des Steady state:

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

Ethinylestradiol

Resorption:

Oral verabreichtes Ethinylestradiol wird rasch und vollständig resorbiert. Spitzenspiegelkonzentrationen von ca. 65 pg/ml werden nach 1,7 Stunden erreicht. Bei der Resorption und der ersten Leberpassage wird Ethinylestradiol extensiv metabolisiert, was zu einer durchschnittlichen oralen Bioverfügbarkeit von ca. 40-45% mit einer großen interindividuellen Variation von ca. 20-65% führt.

Verteilung:

Ethinylestradiol ist in hohem Maße, aber unspezifisch, an Serumalbumin gebunden (ungefähr 98%) und bewirkt einen Anstieg der Serumkonzentrationen von SHBG. Das scheinbare Verteilungsvolumen beträgt ca. 2,8-8,6 l/kg.

Biotransformation:

Ethinylestradiol wird präsystemisch sowohl in der Schleimhaut des Dünndarms als auch in der Leber konjugiert. Es wird primär durch aromatische Hydroxilierung metabolisiert und in eine Vielzahl von hydroxilierten und methylierten Metaboliten umgewandelt, die sowohl in freier Form als auch als Glucuronid- und Sulfatkonjugate vorliegen. Die Clearance beträgt ca. 2,3-7 ml/min/kg.

Elimination:

Die Ethinylestradiol-Serumspiegel nehmen zweiphasig mit Halbwertszeiten von ca. 1 h bzw. 10 - 20 h ab. Ethinylestradiol wird nicht in unveränderter Form ausgeschieden. Die Metaboliten werden mit dem Harn und der Galle im Verhältnis von 4:6 mit einer Halbwertszeit von ca. 24 h eliminiert.

Bedingungen des Steady state:

Die Ethinylestradiol-Serumspiegel erhöhen sich nach täglicher oraler Verabreichung von Wave ratiopharm leicht: Aufgrund der variablen Halbwertszeit der terminalen Dispositionsphase vom Serum und der täglichen Einnahme wird der Steady state-Serumspiegel nach etwa einer Woche erreicht.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Daten basierend auf üblichen Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität, karzinogenem Potential und Reproduktionstoxizität ergaben keine Hinweise auf besondere Risiken für die Anwendung beim Menschen. Es ist jedoch zu bedenken, dass Sexualsteroidoide das Wachstum bestimmter hormonabhängiger Gewebe und Tumore fördern können.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kern

Natriumcalciumedetat
Lactose-Monohydrat
Maisstärke
Magnesiumstearat
Povidon

Überzug

Saccharose
Povidon 90 F
Calciumcarbonat
Macrogol 6000
Talkum
Montanglycolwachs

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30°C lagern.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/Aluminium Blister und ein Kartonnetui
Kalenderpackung mit 1x21, 3x21 oder 6x21 überzogenen Tabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

TEVA B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Niederlande
Tel.Nr.: +43/1/97007-0
Fax-Nr.: +43/1/97007-66
e-mail: info@ratiopharm.at

8. ZULASSUNGSNUMMER

1-28098

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 30. März 2009
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 08. Dezember 2013

10. STAND DER INFORMATION

02.2024

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig.