

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Gefemin 15 Mikrogramm/60 Mikrogramm Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine gelbe, wirkstoffhaltige Filmtablette enthält 0,060 mg Gestoden und 0,015 mg Ethinylestradiol.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Eine Filmtablette enthält 57,61 mg Lactose und 0,042 mg Lecithin aus Soja.

Die weißen Tabletten (Placebotabletten) enthalten keine Wirkstoffe.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Eine Filmtablette enthält 70,897 mg Lactose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

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

Die Placebotabletten sind weiß, rund und bikonvex. Ihr Durchmesser beträgt 5,5 mm.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Orale Kontrazeption

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

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Art der Anwendung

Zum Einnehmen

Dosierung

Einnahme von Gefemin

Die Tabletten müssen jeden Tag etwa zur gleichen Zeit, falls erforderlich mit etwas Flüssigkeit, in der auf der Blisterpackung angegebenen Reihenfolge eingenommen werden (eine gelbe Tablette während der ersten 24 Tage, eine weiße Placebotablette während der folgenden vier Tage). Die Tabletteneinnahme erfolgt durchgehend. Täglich muss 1 Tablette über 28 aufeinanderfolgende Tage eingenommen werden. Mit der jeweils nächsten Blisterpackung wird am Tag nach Einnahme der letzten Tablette aus der vorherigen Blisterpackung begonnen. Üblicherweise setzt 2-3 Tage nach Einnahmebeginn der Placebotabletten (letzte Reihe) eine Abbruchblutung ein; diese kann noch andauern, wenn mit der Einnahme aus der nächsten Blisterpackung begonnen wird.

Beginn der Einnahme von Gefemin

Keine vorangegangene Einnahme von hormonellen Kontrazeptiva (im letzten Monat)

Mit der Tabletteneinnahme ist am 1. Tag des natürlichen Zyklus (d. h. am ersten Tag der Menstruationsblutung) zu beginnen.

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

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

Wechsel von einem Progesteronmonopräparat (Progesteron-only pill [PoP], Injektionspräparat, Implantat) oder einem progesteronfreisetzenden Intrauterinpeppar (IUP)

Bei vorheriger Einnahme der Progesteron-only pill (PoP) kann an jedem beliebigen Tag gewechselt werden (die Umstellung von einem Implantat oder IUP muss am Tag der Entfernung erfolgen, die Umstellung von einem Injektionspräparat zu dem Zeitpunkt, zu dem die nächste Injektion erfolgen müsste). In jedem Fall ist während der ersten 7 Tage der Tabletteneinnahme eine zusätzliche Anwendung einer nicht-hormonellen Methode zur Empfängnisverhütung (Barrieremethode) erforderlich.

Nach einem Abort im ersten Trimenon

Es kann sofort mit der Einnahme von Gefemin begonnen werden. Zusätzliche Verhütungsmaßnahmen sind nicht erforderlich.

Nach einer Geburt oder einem Abort im zweiten Trimenon

Da in der unmittelbaren Post-partum-Periode ein erhöhtes Thromboembolierisiko besteht, soll die Einnahme von KOK nicht vor dem 21. bis 28. Tag nach einer Geburt oder einem Abort im 2. Trimenon begonnen werden. Die Frau ist darauf hinzuweisen, zusätzlich eine Barrieremethode in den ersten 7 Tagen der Einnahme anzuwenden. Hat jedoch in der Zwischenzeit bereits ein Geschlechtsverkehr stattgefunden, ist vor dem Beginn der Einnahme eine Schwangerschaft auszuschließen oder die erste Monatsblutung abzuwarten.

Zur Anwendung bei stillenden Frauen siehe Abschnitt 4.6.

Vorgehen bei vergessener Tabletteneinnahme

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

Wird **innerhalb von 12 Stunden** nach dem üblichen Einnahmezeitpunkt bemerkt, dass die Einnahme einer Tablette vergessen wurde, muss die Tablette sofort eingenommen werden und die kontrazeptive Wirkung ist nicht eingeschränkt. Alle folgenden Tabletten sind dann wieder zur gewohnten Zeit einzunehmen.

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

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

Dementsprechend können für die tägliche Praxis folgende Empfehlungen gegeben werden:

Tag 1-7

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

Tag 8-14

Die Einnahme der letzten vergessenen Tablette sollte so schnell wie möglich nachgeholt werden, auch wenn dies bedeutet, dass zwei Tabletten zur gleichen Zeit eingenommen werden. Die weitere Tabletteneinnahme erfolgt dann zur gewohnten Zeit. Vorausgesetzt, die Einnahme der Tabletten an den 7 Tagen vor der ersten vergessenen Tablette erfolgte korrekt, besteht keine Notwendigkeit für

zusätzliche kontrazeptive Schutzmaßnahmen. Wurde jedoch mehr als 1 Tablette vergessen, sollte die Anwendung zusätzlicher Schutzmaßnahmen über 7 Tage empfohlen werden.

Tag 15-24

Aufgrund der bevorstehenden Placebotablettenphase besteht das Risiko, dass der Konzeptionsschutz eingeschränkt ist. Durch eine Anpassung des Einnahmeschemas lässt sich eine Verringerung der kontrazeptiven Wirkung jedoch verhindern. Bei Einhalten einer der beiden folgenden Vorgehensweisen besteht daher keine Notwendigkeit zusätzlicher kontrazeptiver Maßnahmen, vorausgesetzt, die Tabletteneinnahme an den 7 Tagen vor der ersten vergessenen Tablette erfolgte korrekt. Wenn dies nicht der Fall ist, sollte die Anwenderin wie unter 1. beschrieben vorgehen und außerdem in den nächsten 7 Tagen zusätzliche Schutzmaßnahmen anwenden.

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

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

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

Verhalten bei gastrointestinalen Störungen

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

Zusätzliche Informationen zu bestimmten Patientengruppen

Kinder und Jugendliche

Sicherheit und Wirksamkeit wurden bei Patientinnen ab 18 Jahren und darüber ausgewertet. Für die Anwendung bei Jugendlichen unter 18 Jahren liegen nur limitierte Daten vor.

Ältere Patientinnen

Gefimin ist nach der Menopause nicht angezeigt.

Patientinnen mit Leberfunktionsbeeinträchtigung

Gefimin ist bei Frauen mit schweren Lebererkrankungen kontraindiziert. Siehe auch Abschnitt „Gegenanzeigen“.

Patientinnen mit Nierenfunktionsbeeinträchtigung

Gefimin wurde nicht speziell bei Patientinnen mit eingeschränkter Nierenfunktion untersucht.

Verschieben der Abbruchblutung

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

Zum Verschieben der Abbruchblutung auf einen anderen Wochentag als nach dem gewohnten Einnahmeschema üblich, kann die bevorstehende Placebotablettenphase um die gewünschte Zahl von Tagen verkürzt werden. Je kürzer das Intervall, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit, dass eine Abbruchblutung ausbleibt und während der Einnahme aus der nächsten Packung Durchbruch- und Schmierblutungen auftreten (wie beim Verschieben der Abbruchblutung).

4.3 Gegenanzeigen

Kombinierte hormonelle Kontrazeptiva (KHK) dürfen unter den folgenden Bedingungen nicht angewendet werden. Wenn eine dieser Erkrankungen während der KOK-Anwendung zum ersten Mal auftritt, muss das Arzneimittel sofort abgesetzt werden.

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, Soja, Erdnuss oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Dieses Arzneimittel enthält Sojaöl. Es darf nicht eingenommen werden, wenn Sie überempfindlich (allergisch) gegenüber Erdnuss oder Soja sind
- 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 vorausgegangene schwere Lebererkrankung, solange sich die Leberfunktionswerte nicht normalisiert haben
- Bestehende oder vorausgegangene (benigne oder maligne) Lebertumoren
- Bekannte oder vermutete Sexualhormon-abhängige Malignome (z. B. der Genitalorgane oder der Brust)
- Genitalblutungen unklarer Genese
- Ethinylestradiol 0,02 mg und Chlormadinonacetat 2 mg Filmtabletten sind kontraindiziert für die gleichzeitige Anwendung mit Arzneimitteln, die Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir enthalten, mit Arzneimitteln, die Glecaprevir/Pibrentasvir oder Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir enthalten (siehe Abschnitt 4.5).

Commented [RG1]: Adaption acc to: CMDh recommendations for Products containing ethinylestradiol (as mono-component or in fixed dose combination) to include contraindication and interaction with sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir derived from PSUSA/00000679/202111

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Warnhinweise

Die Eignung von Gefemin 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 Gefemin beendet werden sollte.

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

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. **Arzneimittel, die Levonorgestrel, Norgestimat oder Norethisteron enthalten, sind mit dem geringsten Risiko für eine VTE verbunden. Andere Arzneimittel, wie Gefemin, 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 Gefemin, wie ihre vorliegenden individuellen Risikofaktoren dieses Risiko beeinflussen, und dass ihr Risiko für VTE in ihrem allerersten Anwendungsjahr am höchsten ist. Es gibt zudem Hinweise, dass das Risiko erhöht ist, wenn die Anwendung eines KHK nach einer Unterbrechung von 4 oder mehr Wochen wieder aufgenommen wird.**

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

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.

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

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

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).

Gefemin 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 1: Risikofaktoren für VTE

Risikofaktor	Anmerkung
Adipositas (Body-Mass-Index über 30 kg/m ²)	Das Risiko nimmt mit steigendem BMI deutlich zu. Besonders wichtig, wenn weitere Risikofaktoren vorliegen.
Längere Immobilisierung, größere Operationen, jede Operation an Beinen oder Hüfte, neurochirurgische Operation oder schweres Trauma	In diesen Fällen ist es ratsam, die Anwendung des Pflasters/der Tablette/des Rings (bei einer geplanten Operation mindestens vier Wochen vorher) zu unterbrechen und erst zwei Wochen nach der kompletten Mobilisierung wieder aufzunehmen. Es ist eine andere Verhütungsmethode anzuwenden, um eine ungewollte Schwangerschaft zu verhindern.

Risikofaktor	Anmerkung
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.	Eine antithrombotische Therapie muss erwogen werden, wenn Gefemin 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

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 zu 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). Gefemin 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 2: Risikofaktoren für ATE

Risikofaktor	Anmerkung
Zunehmendes Alter	Insbesondere älter als 35 Jahre
Rauchen	Frauen ist anzuraten, nicht zu rauchen, wenn Sie ein KHK anwenden möchten. Frauen über 35 Jahren, die weiterhin rauchen, ist dringend zu empfehlen, eine andere Verhütungsmethode anzuwenden.
Hypertonie	
Adipositas (Body-Mass-Index über 30 kg/m ²)	Das Risiko nimmt mit steigendem BMI deutlich zu. Besonders wichtig bei Frauen mit zusätzlichen Risikofaktoren.
Familiäre Vorbelastung (jede arterielle Thromboembolie bei einem Geschwister oder Elternteil, insbesondere in relativ jungen Jahren, d. h. jünger als 50 Jahre).	Bei Verdacht auf eine genetische Prädisposition ist die Frau zur Beratung an einen Spezialisten zu überweisen, bevor eine Entscheidung über die Anwendung eines KHKs getroffen wird.
Migräne	Ein Anstieg der Häufigkeit oder des Schweregrads der Migräne während der Anwendung von KHK (die

	einem zerebrovaskulären Ereignis vorausgehen kann) kann ein Grund für ein sofortiges Absetzen sein.
Andere Erkrankungen, die mit unerwünschten Gefäßereignissen verknüpft sind.	Diabetes mellitus, Hyperhomocysteinämie, Erkrankung der Herzklappen und Vorhofflimmern, Dyslipoproteinämie und systemischer Lupus erythematodes.

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

Tumoren

Zervixkarzinom

Ein erhöhtes Risiko für Zervixkarzinom bei Langzeitanwenderinnen von KOK (> 5 Jahre) wurde in einigen epidemiologischen Untersuchungen berichtet; weiterhin gibt es aber kontroverse Auffassungen darüber, in welchem Ausmaß dieses Untersuchungsergebnis anderen, damit zu verwechselnden Auswirkungen des Sexualverhaltens und anderen Faktoren wie dem humanen Papillomavirus (HPV) zuzuschreiben ist.

Brustkrebs

Eine Metaanalyse von 54 internationalen Studien zeigte ein geringfügig erhöhtes Risiko für die Diagnose von Mammakarzinom bei Anwenderinnen von oralen Kontrazeptiva (RR=1,24) für Frauen, die aktuell ein KOK anwenden. Das erhöhte Risiko geht innerhalb von 10 Jahren nach Absetzen des KOK allmählich wieder zurück. Möglicherweise spielen die regelmäßigeren Kontrolluntersuchungen

bei Anwenderinnen oraler Kontrazeptiva eine wichtige Rolle für die höhere Anzahl diagnostizierter Brustkrebserkrankungen durch die erhöhte Wahrscheinlichkeit einer Früherkennung. Da Brustkrebs bei Frauen unter 40 Jahren selten auftritt, ist die Anzahl der zusätzlich diagnostizierten Brustkrebsfälle bei Anwenderinnen, die zu diesem Zeitpunkt ein KOK einnehmen oder kürzlich eingenommen haben, gering im Verhältnis zum Gesamtrisiko, an Brustkrebs zu erkranken.

Die veröffentlichten Daten stellen den Gebrauch oraler Kontrazeptiva nicht in Frage, da die Vorteile die möglichen Risiken zu überwiegen scheinen.

Darüber hinaus ist unter oraler Kontrazeption das Risiko für die Entstehung des Ovarial- und Endometriumkarzinoms verringert.

Hepatische Neoplasien/Lebererkrankungen

In seltenen Fällen wurde unter Anwendung von kombinierten oralen Kontrazeptiva das Auftreten gutartiger (z. B. fokale noduläre Hyperplasie, Leberadenome) und in noch selteneren Fällen bösartiger Lebertumore beschrieben. In Einzelfällen haben diese Tumore zu lebensbedrohlichen intraabdominellen Blutungen geführt.

Eine Cholestase kann während einer Schwangerschaft oder während der Einnahme kombinierter oraler Kontrazeptiva auftreten oder sich verschlechtern, der Beweis eines Zusammenhanges mit der Anwendung von KOK ist jedoch nicht überzeugend.

Über hepatische und hepatobiliäre Störungen bei Anwendung von kombinierten oralen Kontrazeptiva wurde berichtet. Akute oder chronische Leberfunktionsstörungen können ein Absetzen von kombinierten oralen Kontrazeptiva erforderlich machen, bis sich die Leberfunktionsparameter wieder normalisiert haben.

Bei Auftreten von starken Schmerzen im Oberbauch, Hepatomegalie oder Anzeichen von intraabdominalen Blutungen bei Frauen, die KOK einnehmen, muss differentialdiagnostisch ein Lebertumor in Erwägung gezogen werden..

Kopfschmerzen

Das erstmalige oder verstärkte Auftreten von Migräne oder von Kopfschmerzen anderer Ausprägung, die wiederholt auftreten, bestehen bleiben oder sich verschlechtern, erfordert ein Absetzen von kombinierten oralen Kontrazeptiva und eine Bewertung der Ursache.

Hypertonie

Über das Auftreten eines erhöhten Blutdrucks während der Anwendung von kombinierten oralen Kontrazeptiva wurde, wenn auch selten, berichtet. Bei Frauen mit Hypertonie, Hypertonie in der Anamnese oder Erkrankungen, die mit einer Hypertonie im Zusammenhang stehen (einschließlich gewisser Nierenerkrankungen) ist möglicherweise eine andere Art der Kontrazeption vorzuziehen. Bei Anwendung von kombinierten oralen Kontrazeptiva soll in diesen Fällen der Blutdruck sorgfältig überwacht werden und die Anwendung des KOK im Falle eines deutlichen Blutdruckanstiegs abgebrochen werden.

Ärztliche Untersuchung/Beratung

Vor der Einleitung oder Wiederaufnahme der Behandlung mit Gefemin 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 Gefemin 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 hormonelle Kontrazeptiva nicht vor HIV-Infektionen (AIDS) und anderen sexuell übertragbaren Krankheiten schützen.

Das Vorliegen eines schweren Risikofaktors oder mehrerer Risikofaktoren für venöse oder arterielle Gefäßerkrankungen kann ebenfalls eine Gegenanzeige darstellen.

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

Akute oder chronische Leberfunktionsstörungen können eine Unterbrechung der Anwendung des KOK erforderlich machen, bis sich die Leberfunktionswerte wieder normalisiert haben. Auch bei erneutem Auftreten eines in einer vorausgegangenen Schwangerschaft oder während einer früheren Anwendung von steroidalen Geschlechtshormonen aufgetretenen cholestatischen Ikterus und/oder eines cholestasebedingten Pruritus ist das KOK abzusetzen.

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

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

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

Verminderte Wirksamkeit

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

Verringerte Zykluskontrolle

In klinischen Prüfungen wurde eine nicht schwangerschaftsbedingte Amenorrhoe in 7 % der Zyklen beobachtet - wobei im gesamten Verlauf der Studien bei 24 % der Frauen amenorrhoeische Zyklen auftraten - und 3,6 % der Frauen hatten aufeinanderfolgende amenorrhoeische Zyklen. Nur 1 % der Frauen brachen die Anwendung deswegen ab.

Tritt unter vorschrittmäßiger Anwendung von Gefemin ein amenorrhoeischer Zyklus auf, erfordert dies kein Absetzen oder einen Schwangerschaftstest. Eine Schwangerschaft soll ausgeschlossen werden, wenn Gefemin nicht den Anweisungen entsprechend eingenommen wurde oder eine Amenorrhoe nach einer längeren Phase regulärer Abbruchblutungen auftritt.

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

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

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

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

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.

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

Dieses Arzneimittel enthält Lactose und Natrium

Commented [RG2]: Deletion acc to: CMDh recommendations for Products containing ethinylestradiol (as mono-component or in fixed dose combination) to include contraindication and interaction with sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir derived from PSUSA/00000679/202111

Anwenderinnen mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es können Wechselwirkungen 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 Leberenzym-induzierenden Arzneimitteln 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, nichthormonellen Verhütungsmethode empfohlen.

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 Felbamat, Griseofulvin, Oxcarbazepin, Topiramate und Produkte, die das pflanzliche Heilmittel Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten.

Arzneimittel, die die gastrointestinale Motilität erhöhen, wie z. B. Metoclopramid, können die Absorption von Hormonen verringern.

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 sollte 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

Wirkung von Gefemin auf andere Arzneimittel

KOKs können den Stoffwechsel bestimmter anderer Wirkstoffe beeinflussen. Entsprechend können Plasma- und Gewebekonzentrationen entweder erhöht (z. B. Ciclosporin) oder erniedrigt (z. B. Lamotrigin) werden.

Laboruntersuchungen

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

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

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 Anwenderinnen von 0,02 mg Ethinylestradiol und 2 mg Chlormadinonacetat Filmtabletten auf eine alternative Verhütungsmethode (z. B. Verhütungsmittel, die nur ein Gestagen enthalten oder nichthormonelle Methoden) wechseln, bevor sie mit der Behandlung mit diesen dieser Arzneimittelkombinationen beginnen. Zwei Wochen nach Beendigung der Behandlung mit diesen dieser Arzneimittelkombinationen kann mit 0,02 mg Ethinylestradiol und 2 mg Chlormadinonacetat Filmtabletten wieder begonnen werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Fertilität

Gefemin ist zur Schwangerschaftsverhütung bestimmt.

Schwangerschaft

Gefemin ist während der Schwangerschaft nicht indiziert.

Commented [RG3]: Adaption acc to: CMDh recommendations for Products containing ethinylestradiol (as mono-component or in fixed dose combination) to include contraindication and interaction with sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir derived from PSUSA/00000679/202111

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

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

In den meisten epidemiologischen Untersuchungen fand sich weder ein erhöhtes Risiko für Missbildungen bei Kindern, deren Mütter vor der Schwangerschaft KOK eingenommen hatten, noch eine teratogene Wirkung bei versehentlicher Einnahme von KOK in der Frühschwangerschaft.

Stillzeit

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

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

Der Einfluss von Gefemin auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen wurde nicht systematisch untersucht. Es ist nicht zu erwarten, dass Gefemin Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen hat. In einigen Fällen wurde von Schwindelgefühlen berichtet. Die Patientinnen sollten so lange Vorsicht walten lassen, bis sie sicher sind, dass Gefemin ihre Fähigkeiten nicht beeinträchtigt.

4.8 Nebenwirkungen

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

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

Folgende weitere Nebenwirkungen wurden bei Frauen unter der Einnahme von KHK berichtet.

Tabelle 3

	Häufig ≥ 1/100, < 1/10	Gelegentlich ≥ 1/1.000, < 1/100	Selten ≥ 1/10.000, < 1/1.000	Sehr selten < 1/10.000	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen				Hepatozelluläres Karzinom und gutartige Lebertumore	

	Häufig ≥ 1/100, < 1/10	Gelegentlich ≥ 1/1.000, < 1/100	Selten ≥ 1/10.000, < 1/1.000	Sehr selten < 1/10.000	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
(einschl. Zysten und Polypen)				(z. B. fokale noduläre Hyperplasie, Leberadenom)	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Vaginitis, einschl. Candidiasis				
Erkrankungen des Immunsystems			Anaphylakti- sche/ anaphylakto- ide Reaktionen, darunter sehr seltene Fälle von Urticaria, Angioödem und schwere Reaktionen mit respirato- rischen Symptomen und Kreislaufe- rscheinungen	Exazerbation von systemischem Lupus erythematosus	Exazerbation von Symptomen eines hereditären und erworbenen Angioödems
Stoffwechsel- und Ernährungsstö- rungen		Veränderungen des Appetits (Zu- oder Abnahme)	Glukosein- toleranz	Exazerbation von Porphyrie	
Psychiatrische Erkrankungen	Stimmungs- veränderun- gen, einschließlich Depression- en, Libidoverän- derungen				
Erkrankungen des Nervensystems	Nervosität, Benommen- heit			Exazerbation von Chorea	

	Häufig ≥ 1/100, < 1/10	Gelegentlich ≥ 1/1.000, < 1/100	Selten ≥ 1/10.000, < 1/1.000	Sehr selten < 1/10.000	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Augenerkrankungen			Kontaktlinsenunverträglichkeit	Optikus-Neuritis, retinale Gefäßthrombosen	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen	Bauchkrämpfe, aufgetriebenes Abdomen		Pankreatitis	
Leber- und Gallenerkrankungen			Cholestatischer Ikterus	Gallensteine und Cholestase ¹ , hepatische und hepatobiliäre Erkrankungen (z. B Hepatitis, abnorme Leberfunktion)	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Akne	Exanthem, Chloasma (Melasma), das persistieren kann, Hirsutismus, Alopezie	Erythema nodosum	Erythema multiforme	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege				Hämolytisch-urämisches Syndrom	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Brustschmerzen, Druckschmerzhaftigkeit, Vergrößerung, Sekretion, Dysmenorrhoe, Veränderungen des menstruellen Blutflusses,				

	Häufig ≥ 1/100, < 1/10	Gelegentlich ≥ 1/1.000, < 1/100	Selten ≥ 1/10.000, < 1/1.000	Sehr selten < 1/10.000	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
	Veränderungen des zervikalen Ektropiums und des Zervixsekrets				
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Flüssigkeitsretention/Ödeme				
Gefäßkrankungen		Blutdruckanstieg	Venöse thromboembolische Erkrankungen (VTE), arterielle thromboembolische Erkrankungen (ATE)		
Untersuchungen	Veränderungen des Körpergewichts (Zunahme oder Abnahme)	Veränderungen des Serumlipidspiegels, einschließlich Hypertriglyceridämie			

¹KOK können eine bestehende Cholelithiasis und Cholestase verschlimmern.

Dieses Arzneimittel enthält Lecithin aus Soja und kann sehr selten allergische Reaktionen hervorrufen.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

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

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

- Hypertonie
- Lebertumoren
- Auftreten oder Verschlechterung von Erkrankungen, für die ein Zusammenhang mit der Einnahme von KOK nicht eindeutig nachgewiesen ist: Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, Epilepsie, Migräne, Uterusmyome, Porphyrrie, systemischer Lupus erythematoses, Herpes gestationis, Sydenham-Chorea, hämolytisch-urämisches Syndrom, cholestatischer Ikterus
- Chloasma
- akute oder chronische Leberfunktionsstörungen können die Unterbrechung der Einnahme von KOK erforderlich machen, bis sich die Leberfunktionswerte wieder normalisiert haben

Die Diagnosehäufigkeit von Brustkrebs unter Anwenderinnen von oralen Kontrazeptiva ist geringfügig erhöht. Da bei Frauen unter 40 Jahren Brustkrebs selten auftritt, ist das zusätzliche Risiko im Verhältnis zum Gesamtrisiko, an Brustkrebs zu erkranken, gering. Der Kausalität mit der Anwendung von KOK ist unbekannt. Für weitere Informationen siehe Abschnitt 4.3 und 4.4.

Wechselwirkungen

Durchbruchblutungen und/oder Versagen der kontrazeptiven Wirkung können aufgrund von Wechselwirkungen von KOK mit anderen Arzneimitteln (enzyminduzierende Arzneimittel) auftreten (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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Österreich

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

Symptome bei Überdosierung von oralen Kontrazeptiva bei Erwachsenen und Kindern können Übelkeit, Erbrechen, Brustspannungsgefühl, Schwindelgefühl, Abdominalschmerzen, Benommenheit/Müdigkeit beinhalten. Bei Frauen können Entzugsblutungen auftreten. Es gibt kein Antidot, die weitere Behandlung sollte symptomatisch erfolgen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Gestagene und Estrogene, fixe Kombinationen.

ATC-Code: G03AA10 (Urogenitalsystem und Geschlechtshormone)

Gefemin ist ein kombiniertes orales Kontrazeptivum (KOK), das Ethinylestradiol und Gestoden enthält. KOKs bewirken durch Verminderung der Gonadotropin-Sekretion eine Unterdrückung der ovariellen Aktivität. Die resultierende Kontrazeption basiert auf verschiedenen Mechanismen, die Hemmung des Eisprungs ist hierbei der Wichtigste.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Ethinylestradiol

Resorption

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

Verteilung

Das scheinbare Verteilungsvolumen von Ethinylestradiol beträgt 15 l/kg und die Plasmaproteinbindung liegt bei ca. 98 %. Ethinylestradiol induziert die Synthese von sexualhormonbindenden Globulinen (SHBG) und kortikosteroidbindenden Globulinen (CBG) in der Leber. Während der Anwendung von 15 µg Ethinylestradiol steigt die Plasmakonzentration von SHBG von 86 nmol/l auf etwa 200 nmol/l an.

Biotransformation

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

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

Elimination

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

Steady-State-Bedingungen

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

Gestoden

Resorption

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

Verteilung

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

Biotransformation

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

Elimination

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

Steady-State-Bedingungen

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Studien zur Toxikologie der Einzelkomponenten sowie deren Kombination wurden durchgeführt. Studien zur akuten Toxizität an Tieren brachten keinen Hinweis auf eine mögliche toxische Wirkung bei einer versehentlichen Überdosierung.

Studien zur systemischen Verträglichkeit unter wiederholter Verabreichung ergaben keine Hinweise auf unerwartete Risiken für die Anwendung beim Menschen.

Langzeitstudien zur Kanzerogenität unter wiederholter Verabreichung ergaben keinen Hinweis auf ein kanzerogenes Potential. Es ist jedoch zu bedenken, dass Sexualsteroid die Transformation bestimmter Gewebe in hormonabhängige Tumore fördern können.

Studien zur Teratogenität zeigten keinen Hinweis auf ein besonderes Risiko, vorausgesetzt die Estrogen- Gestagen-Kombinationen werden richtig angewendet. Es ist jedoch erforderlich, eine irrtümlich zu Beginn einer Schwangerschaft fortgesetzte Behandlung sofort abzubrechen.

Mutagenitätsstudien zeigten kein mutagenes Potential für Ethinylestradiol oder Gestoden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Wirkstoffhaltige Filmtabletten (gelbe Tabletten)

Tablettenkern

Lactose-Monohydrat

Mikrokristalline Cellulose

Polacrilin-Kalium

Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzl.]

Filmüberzug

Polyvinyl-Alkohol

Titandioxid (E171)

Lecithin (Soja)

Talkum

Eisenoxid, gelb (E172)

Xanthangummi

Placebotabletten (weiße Tabletten)

Lactose-Monohydrat

Povidon K25

Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A)

hochdisperses Siliciumdioxid, wasserfrei

Aluminiumoxid

Magnesiumstearat [pflanzl.]

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

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

Packungsgrößen:

1 x 24 gelbe Filmtabletten plus 4 weiße Tabletten

3 x 24 gelbe Filmtabletten plus 4 weiße Tabletten

6 x 24 gelbe Filmtabletten plus 4 weiße Tabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Exeltis Germany GmbH

Adalperostraße 84

85737 Ismaning

Deutschland

Tel.: +49 (0)89 4520 529 0

Fax: +49 (0)89 4520 529 99

E-Mail: germany@exeltis.de

Vertrieb in Österreich

Exeltis Austria GmbH

Judenplatz 7/Top 2

1010 Wien

Tel: +43 (0)1 890 00 28

Fax: +43 (0)1 890 00 28 – 20

E-Mail: austria@exeltis.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 1-31410

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 20.07.2012

Datum der Erteilung der Verlängerung: 02.02.2017

10. STAND DER INFORMATION

September 2022

11. VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig