

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Amicette 250 Mikrogramm/35 Mikrogramm Tabletten

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoffe: Ethinylestradiol und Norgestimat

Eine blaue Tablette enthält:  
 250 µg Norgestimat  
 35 µg Ethinylestradiol

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Tablette enthält 89,357 mg Lactose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Runde, blaue, nicht überzogene Tabletten mit einem Durchmesser von 6,4 mm mit abgeflachten Kanten und der Prägung „146“ auf der einen Seite und glatt auf der anderen Seite.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Hormonale Kontrazeption für die Frau.

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

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

#### Dosierung

#### *Erwachsene*

Um die maximale kontrazeptive Wirksamkeit zu erreichen, müssen Amicette Tabletten genau wie vorgeschrieben und zur jeweils gleichen Tageszeit, z. B. vor dem Schlafengehen, eingenommen werden. Die Tabletten werden ohne Unterbrechung folgendermaßen eingenommen:

Eine Packung Amicette enthält 21 Tabletten. Die Einnahme jeweils einer Tablette erfolgt täglich für die Dauer von 21 Tagen jeweils zur gleichen Uhrzeit mit etwas Wasser. Nachdem die letzte Tablette eingenommen wurde, erfolgt eine Einnahmepause von 7 Tagen, in der es gewöhnlich zu einer Entzugsblutung kommt (normalerweise 2–4 Tage nach Einnahme der letzten Tablette). Nach dieser 7-tägigen Einnahmepause wird die Einnahme von Amicette aus einer neuen Packung wieder aufgenommen und zwar unabhängig vom Einsetzen und der Dauer der Entzugsblutung.

Beim ersten Anwendungszyklus sollte die Einnahme am ersten Tag der Menstruation beginnen.

Bei vorschriftsmäßiger Einnahme von Amicette besteht ab dem ersten Tag der Einnahme ein sicherer Konzeptionsschutz, auch während der 7-tägigen Einnahmepause.

#### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Verträglichkeit von Amicette Tabletten wurde für Frauen im reproduktiven Alter ermittelt. Die pubertäre Entwicklung in den ersten Jahren nach der Menarche wird durch die Anwendung niedrig dosierter oraler Ovulationshemmer nicht beeinträchtigt. Deshalb können auch sehr junge Frauen – selbst wenn noch keine regelmäßigen Zyklen ablaufen – Amicette einnehmen, sofern eine zuverlässige Kontrazeption erforderlich ist. Die Einnahme von Amicette vor der Menarche ist nicht indiziert.

#### *Ältere Menschen*

Dieses Produkt wird nicht bei postmenopausalen Frauen angewendet.

#### Beginn der Einnahme

*Keine vorangegangene Einnahme von hormonalen Kontrazeptiva im letzten Monat:*

Mit der Tabletteneinnahme wird an Tag 1 des natürlichen Zyklus der Frau begonnen (d. h. am ersten Tag der Monatsblutung). Wenn die Einnahme zwischen Tag 2 und Tag 5 begonnen wird, sollte zusätzlich während der ersten 7 Tage der Tabletteneinnahme eine nicht-hormonale Methode der Kontrazeption angewendet werden.

#### *Wechsel von einem anderen Kontrazeptivum*

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

Je nach Art des zuvor angewendeten KHK sollte die Einnahme von Amicette entweder am Tag nach dem üblichen Tabletten-freien Intervall, das auf die Anwendung der letzten wirkstoffhaltigen Tablette folgt, oder am Tag nach der Einnahme der letzten aktiven Tablette (die letzte Tablette, die die Wirkstoffe enthält) ihres vorherigen KOK begonnen werden. Falls mehr als 7 Tage zwischen der Einnahme der letzten Pille des vorherigen und der Einnahme der ersten Pille des neuen Anwendungszyklus liegen sollten, muss so lange zusätzlich ein nicht-hormonales Kontrazeptivum (mit Ausnahme der Kalendermethode nach Knaus-Ogino und der Temperaturmethode) angewendet werden, bis 7 Pillen ohne Unterbrechung eingenommen wurden. Hatte die Anwenderin während eines solchen verlängerten pillenfreien Intervalls Geschlechtsverkehr, muss die Möglichkeit einer Schwangerschaft in Betracht gezogen werden.

Falls zuvor ein Vaginalring oder transdermales Pflaster angewendet wurde, sollte die Frau vorzugsweise am Tag nach dem üblichen Ring- bzw. Pflaster-freien Intervall begonnen werden.

#### *Wechsel von einem Gestagenmonoparaparat (Minipille, Injektionspräparat, Implantat):*

Die Frau muss direkt am Anschluss an die letzte Minipille mit der Einnahme von Amicette beginnen. Die Umstellung von einem Implantat erfolgt am Tag von dessen Entfernung, die Umstellung von Injektionen am Tag der nächsten fälligen Injektion). Es ist in allen Fällen erforderlich, während der ersten 7 Tage der Tabletteneinnahme zusätzlich

eine nicht-hormonale Verhütungsmethode (Barrieremethode) anzuwenden.

#### Anwendung nach einem Abort oder einer Entbindung

##### *Nach einem Abort im ersten Trimenon:*

Die Frau kann sofort mit der Einnahme beginnen und muss in diesem Fall keine zusätzlichen Vorkehrungen zur Kontrazeption treffen. Es wird darauf hingewiesen, dass innerhalb von 10 Tagen nach einem Abort eine Ovulation stattfinden kann.

##### *Nach einer Geburt oder einem Abort im zweiten Trimenon:*

Da in dem unmittelbar auf eine Entbindung folgenden Zeitraum das Risiko thromboembolischer Ereignisse erhöht ist, sollte die Einnahme oraler Kontrazeptiva nicht früher als 21 bis 28 Tage nach einer Geburt bei nicht stillenden Frauen oder nach einem Abort im zweiten Trimenon begonnen werden. Während der ersten 7 Tage soll zusätzlich eine nicht-hormonale Verhütungsmethode (mit Ausnahme der Kalendermethode nach Knaus-Ogino und der Temperaturmethode) angewendet werden. Falls bis dahin jedoch bereits Geschlechtsverkehr stattgefunden hat, ist vor dem tatsächlichen Beginn der Einnahme eine Schwangerschaft auszuschließen oder die erste Menstruationsblutung abzuwarten.

#### Auslassen einer Periode

Um eine Periode auszulassen, wird am Tag nach Beendigung der aktuellen Packung mit einer neuen Packung Amicette begonnen (d. h. die Patientin überspringt die tablettenfreien Tage). Die Tabletteneinnahme sollte in gewohnter Weise fortgeführt werden.

Während der Anwendung der zweiten Packung kann es zu leichten Schmier- oder Durchbruchblutungen kommen, der Empfängnischutz ist jedoch nicht beeinträchtigt, sofern keine Tabletten ausgelassen wurden.

Mit der nächsten Packung Amicette wird nach den üblichen 7 tablettenfreien Tagen begonnen, unabhängig davon, ob die Periode bereits aufgehört hat oder nicht.

#### Verminderte Zuverlässigkeit

Wenn Amicette gemäß den Anwendungshinweisen eingenommen wird, ist der Eintritt einer Schwangerschaft höchst unwahrscheinlich. Die Zuverlässigkeit von oralen Kontrazeptiva kann jedoch in den folgenden Situationen eingeschränkt sein:

#### *Empfehlung bei ausgelassenen Tabletten*

Falls die Tabletteneinnahme um weniger als 12 Stunden versäumt wurde, ist der Empfängnischutz nicht beeinträchtigt. Die Frau sollte die Tabletteneinnahme nachholen, sobald sie das Versäumnis bemerkt, und dann mit der Tabletteneinnahme wie gewohnt fortfahren.

Falls die Tabletteneinnahme um mehr als 12 Stunden versäumt wurde, könnte der Empfängnischutz beeinträchtigt sein. Wenn Tabletten ausgelassen wurden, ist nach den folgenden beiden grundsätzlichen Regeln vorzugehen:

1. Die Tabletteneinnahme darf niemals länger als 7 Tage unterbrochen werden.
2. Für eine ausreichende Suppression der Hypothalamus-Hypophysen-Ovar-Achse

se ist eine ununterbrochene Tabletteneinnahme über 7 Tage erforderlich.

Daraus ergeben sich die folgenden Empfehlungen für die tägliche Praxis:

• Tag 1–7

Die Anwenderin sollte die letzte ausgelassene Tablette einnehmen, sobald sie das Versäumnis bemerkt, auch wenn sie in diesem Fall zwei Tabletten gleichzeitig einnimmt. Danach fährt sie mit der Tabletteneinnahme zu den gewohnten Zeitpunkten fort.

Zudem sollte während der nächsten 7 Tage eine Barrieremethode angewendet werden, zum Beispiel ein Kondom. Falls in den vorangegangenen 7 Tagen Geschlechtsverkehr stattgefunden hat, ist an die Möglichkeit einer Schwangerschaft zu denken. Je mehr Tabletten ausgelassen wurden und je näher die reguläre tabletteneinnahme Phase bevorsteht, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit einer Schwangerschaft.

• Tag 8–14

Die Anwenderin sollte die letzte ausgelassene Tablette einnehmen, sobald sie das Versäumnis bemerkt, auch wenn sie in diesem Fall zwei Tabletten gleichzeitig einnimmt. Danach fährt sie mit der Tabletteneinnahme zu den gewohnten Zeitpunkten fort. Sofern die Frau ihre Tabletten in den 7 Tagen vor der ersten ausgelassenen Tablette korrekt eingenommen hat, sind keine zusätzlichen Vorkehrungen zur Kontrazeption erforderlich. Falls sie jedoch mehr als eine Tablette ausgelassen hat, sollte die Frau angewiesen werden, 7 Tage lang zusätzliche Vorkehrungen zu treffen.

• Tag 15–21

Es besteht die Gefahr einer verminderten Zuverlässigkeit, da die tabletteneinnahme Phase unmittelbar bevorsteht. Jedoch lässt sich eine Verminderung des Empfängnissschutzes durch Anpassung des Tabletteneinnahmeschemas verhindern. Wenn eine der folgenden beiden Optionen eingehalten wird, besteht daher keine Notwendigkeit zusätzlicher kontrazeptiver Maßnahmen, vorausgesetzt, die Frau hat in den 7 Tagen vor der ersten ausgelassenen Tablette alle Tabletten korrekt eingenommen. Wenn dies nicht der Fall ist, sollte die Frau die erste dieser beiden Optionen wählen und außerdem in den folgenden 7 Tagen zusätzliche Vorkehrungen zur Kontrazeption treffen.

1. Die Anwenderin sollte die letzte ausgelassene Tablette einnehmen, sobald sie das Versäumnis bemerkt, auch wenn sie in diesem Fall zwei Tabletten gleichzeitig einnimmt. Danach fährt sie mit der Tabletteneinnahme zu den gewohnten Zeitpunkten fort. Mit der nächsten Blisterpackung muss dann unmittelbar begonnen werden, nachdem die aktuelle Blisterpackung aufgebraucht wurde, d. h. zwischen den Packungen sollte keine Lücke entstehen. Die Anwenderin dürfte wahrscheinlich erst am Ende der Blisterpackung eine Entzugsblutung bekommen, jedoch kann es an den Tagen mit Tabletteneinnahme zu Schmier- oder Durchbruchblutungen kommen.

2. Die Frau kann auch angewiesen werden, die Tabletteneinnahme aus der aktuellen Blisterpackung zu beenden. Sie sollte dann eine tabletteneinnahme Phase von bis zu 7 Tagen einhalten, einschließlich der Tage mit der ausgelassenen Tabletteneinnahme, und anschließend mit der nächsten Blisterpackung fortfahren.

Falls die Frau Tabletten ausgelassen hat und danach in der ersten tabletteneinnahme Phase keine Entzugsblutung bekommt, ist an die Möglichkeit einer Schwangerschaft zu denken.

#### Verhalten bei Durchfall und Erbrechen

Bei Erbrechen innerhalb der ersten drei Stunden nach Tabletteneinnahme oder bei hochgradiger Diarrhö über mehr als 24 Stunden kann die kontrazeptive Wirkung für den Rest des Zyklus eingeschränkt sein. In diesen Fällen muss eine andere, nicht-hormonale Methode der Kontrazeption durchgeführt werden, bis Amicette über 7 aufeinander folgende Tage eingenommen wurde. Bei Persistieren von Erbrechen und/oder Diarrhö sollte ein Arzt aufgesucht werden, weil die Wirksamkeit des oralen Kontrazeptivums eingeschränkt sein kann.

### 4.3 Gegenanzeigen

Kombinierte hormonale Kontrazeptiva (KHK) dürfen unter den folgenden Bedingungen nicht angewendet werden:

- Vorliegen einer oder Risiko für eine venöse Thromboembolie (VTE)
  - Venöse Thromboembolie – bestehende VTE (auch unter Therapie mit Antikoagulantien) 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, Lupusantikogulans)
  - 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
- Klinische Komplikationen bei Herzklap-penerkrankungen
- Rauchen (siehe Abschnitt 4.4)
- Leber- und Gallenerkrankungen
  - Cholestatischer Ikterus oder Pruritus während einer früheren Schwangerschaft oder Estrogen-Gestagen-Behandlung oder Gelbsucht während einer vorherigen Einnahme eines oralen Kontrazeptivums (siehe Abschnitt 4.4)
  - Vorausgegangene, akute oder chronische Lebererkrankung (u. a. Dubin-Johnson-, Rotor-Syndrom), solange sich die Leberfunktionswerte nicht normalisiert haben
  - Störungen der Gallenausscheidung (Cholestase, auch in der Vorgeschichte)
- Bestehende oder vorausgegangene Pankreatitis, wenn diese mit schwerer Hypertriglyceridämie einhergeht
- Tumore
  - Mammakarzinom, Endometriumkarzinom oder andere sexualhormonabhängige Neoplasien, auch nach Behandlung bzw. Verdacht darauf
  - Vorausgegangene oder bestehende benigne oder maligne Lebertumoren (z. B. Adenome oder Karzinome)
- Endometriumhyperplasie, vaginale Blutungen oder blutiger Ausfluss unbekannter Ursache
- Bekannte oder vermutete Schwangerschaft
- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

#### Warnhinweise

Die Eignung von Amicette 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 Amicette beendet werden sollte.

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.

#### Risiko für eine venöse Thromboembolie (VTE)

Die Anwendung eines kombinierten hormonalen Kontrazeptivums (KHK) erhöht das Risiko für eine venöse Thromboembolie

(VTE) im Vergleich zur Nichtanwendung. **Arzneimittel, die Levonorgestrel, Norgestimat (einschließlich Amicette) oder Norethisteron enthalten, sind mit dem geringsten Risiko für eine VTE verbunden. 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 Amicette, 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 Abbildung).

Es wird geschätzt, dass im Verlauf eines Jahres ungefähr 6<sup>1</sup> von 10.000 Frauen, die ein Levonorgestrel-haltiges KHK anwenden, eine VTE erleiden.

Die derzeitige Datenlage weist darauf hin, dass das Risiko für eine VTE bei der Anwendung von Norgestimat-haltigen KHK ähnlich hoch wie bei der Anwendung von Levonorgestrel-haltigen KHK ist.

Die Anzahl an VTE pro Jahr ist niedriger als die erwartete Anzahl während der Schwangerschaft oder in der Zeit nach der Geburt.

VTE verlaufen in 1–2 % der Fälle tödlich.

Äußerst selten wurde bei Anwenderinnen von KHK über eine Thrombose in anderen Blutgefäßen berichtet, wie z. B. in Venen und Arterien von Leber, Mesenterium, Nieren oder Retina.

**Risikofaktoren für VTE**

Das Risiko für venöse thromboembolische Komplikationen bei Anwenderinnen von KHK kann deutlich ansteigen, wenn bei der Anwenderin zusätzliche Risikofaktoren bestehen, insbesondere wenn mehrere Risikofaktoren vorliegen (siehe Tabelle).

Amicette 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 über-

Jährliche Anzahl an VTE-Ereignissen pro 10.000 Frauen

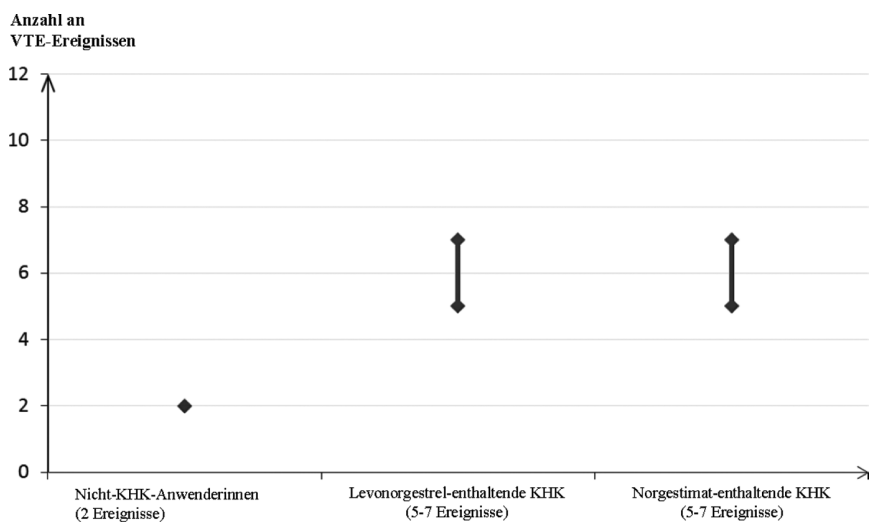


Tabelle: Risikofaktoren für VTE

Risikofaktor	Anmerkung
Adipositas (Body-Mass-Index über 30 kg/m <sup>2</sup> )	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 einschließlich einer Flugreise von > 4 Stunden Dauer kann ebenfalls einen Risikofaktor für eine VTE darstellen, insbesondere bei Frauen mit weiteren Risikofaktoren.
Familiäre Vorbelastung (jede venöse Thromboembolie bei einem Geschwister oder Elternteil, insbesondere in relativ jungen Jahren, z. B. jünger als 50 Jahre).	Bei Verdacht auf eine genetische Prädisposition ist die Frau zur Beratung an einen Spezialisten zu überweisen, bevor eine Entscheidung über die Anwendung eines KHKs getroffen wird.
Andere Erkrankungen, die mit einer VTE verknüpft sind.	Krebs, systemischer Lupus erythematoses, hämolytisches urämisches Syndrom, chronisch entzündliche Darmerkrankung (Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa) und Sichelzellerkrankung
Zunehmendes Alter	Insbesondere älter als 35 Jahre

steigt – in diesem Fall muss ihr Gesamtrisiko für eine VTE in Betracht gezogen werden. Wenn das Nutzen/Risiko-Verhältnis als ungünstig erachtet wird, darf ein KHK nicht verschrieben werden (siehe Abschnitt 4.3).

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

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

**Symptome einer VTE (tiefe Beinvenenthrombose und Lungenembolie)**

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

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

<sup>1</sup> 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

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). Amicette 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).

**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

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/m²)	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.

- plötzliche, schwere oder länger anhaltende Kopfschmerzen unbekannter Ursache
- Verlust des Bewusstseins oder Ohnmacht mit oder ohne Krampfanfall

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

Bei einem Myokardinfarkt (MI) können folgende Symptome auftreten:

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

Rauchen und Alter

Das Risiko schwerwiegender kardiovaskulärer Nebenwirkungen nimmt mit dem Alter und zunehmendem Zigarettenkonsum zu. Es ist bei Raucherinnen über 35 Jahre sehr ausgeprägt. Raucherinnen, die orale Kontrazeptiva einnehmen, sollte deshalb dringend angeraten werden, das Rauchen aufzugeben. Wenn auf das Rauchen nicht verzichtet wird, sollten andere Verhütungsmethoden angewendet werden, besonders bei Vorliegen weiterer Risikofaktoren (siehe Abschnitt 4.3).

Weitere Erkrankungen/Risikofaktoren, die eine besondere ärztliche Überwachung erfordern

- Herz- und Nierenerkrankungen, da der Wirkstoff Ethinylestradiol zu einer Flüssigkeitsretention führen kann;

- Fettstoffwechselstörungen. Bei Anwenderinnen mit Fettstoffwechselstörungen kann Ethinylestradiol, der Estrogenanteil, zu starken Erhöhungen der Plasmatriglyceride und nachfolgend zu Pankreatitis und anderen Komplikationen führen (siehe Abschnitt 4.3);
- Bei einem kleinen Anteil der Frauen, die orale Kontrazeptiva einnehmen, tritt eine persistierende Hypertriglyceridämie auf. Auch über veränderte Serum-Triglycerid- und Lipoprotein-Spiegel wurde berichtet;
- Depressionen: Es ist abzuklären, ob die Depression mit der Anwendung von Amicette in Zusammenhang steht. Gegebenenfalls sind andere, nicht hormonale Verhütungsmethoden anzuwenden;
- Verminderte Glucosetoleranz/Diabetes mellitus. Da KOK die periphere Insulinresistenz und die Glucosetoleranz beeinflussen können, ändert sich möglicherweise die erforderliche Dosis von Insulin oder anderen Antidiabetika. Prädiabetische und besonders Frauen mit Diabetes mellitus sollen deshalb sorgfältig überwacht werden, wenn sie orale Kontrazeptiva anwenden.
- Epilepsie: Bei einer Zunahme epileptischer Anfälle unter Amicette sollte die Anwendung anderer kontrazeptiver Methoden in Betracht gezogen werden;
- Uterus myomatosus: Bei starkem Wachstum muss Amicette abgesetzt werden;
- Endometriose;
- Mastopathie;
- Herpes gestationes, Otosklerose, Chorea minor (Sydenham), Porphyrie: Auftreten und Verschlechterungen von Porphyrie, Chorea minor (Sydenham), Herpes gestationes oder Otosklerose bedingtem Hörverlust wurden sowohl während Schwangerschaften als auch unter

KOK-Anwendung berichtet. Die Evidenz eines Zusammenhangs mit KOK-Anwendung ist nicht abschließend erwiesen. Bei Neu- oder Wiederauftreten von Porphyrurie muss Amicette sofort abgesetzt werden;

- Asthma;
- Multiple Sklerose;
- Tetanie;
- Chloasma. Chloasma tritt gelegentlich auf, besonders bei Frauen mit Chloasma gravidarum in der Anamnese. Anwenderinnen mit einer Neigung zu Chloasma sollten sich während der Anwendung von Amicette nicht der Sonne oder ultravioletter Strahlung aussetzen. Ein Chloasma ist häufig nicht voll reversibel.

### **Hypertonie**

Bei einigen Frauen, die orale Kontrazeptiva einnehmen, wurde über erhöhten Blutdruck berichtet. Studien mit Formulierungen, die 50 µg oder mehr Estrogen enthielten, zeigten, dass der Blutdruckanstieg sowohl bei älteren Anwenderinnen oraler Kontrazeptiva als auch bei Langzeitanwendung wahrscheinlicher ist. Bei vielen Frauen sinkt der erhöhte Blutdruck nach Absetzen des oralen Kontrazeptivums wieder auf Normalwerte ab. Hypertonie ist bei ehemaligen Anwenderinnen nicht häufiger als bei Frauen, die nie orale Kontrazeptiva eingenommen haben.

Bei Frauen mit Bluthochdruck (persistierender systolischer Wert von 140–159 oder persistierender diastolischer Wert von 90–99 mmHg) sollte der Blutdruck gut eingestellt sein, bevor mit der Anwendung oraler Kontrazeptiva begonnen wird. Die Einnahme sollte bei einer wesentlichen persistierenden und nicht adäquat zu kontrollierenden Blutdruckerhöhung (≥160 mmHg systolisch oder ≥100 mmHg diastolisch) abgebrochen werden (siehe auch Abschnitt 4.3). Im Allgemeinen sollten Frauen, die während einer Therapie mit hormonalen Kontrazeptiva Bluthochdruck entwickeln, auf ein nicht-hormonales Kontrazeptivum umgestellt werden. Wenn andere kontrazeptive Methoden nicht geeignet sind, kann die hormonale kontrazeptive Therapie, kombiniert mit einer antihypertensiven Therapie, fortgeführt werden. Während der Therapie mit hormonalen Kontrazeptiva werden regelmäßige Kontrollen des Blutdrucks empfohlen.

### **Leber- und Gallenerkrankungen**

Nach Abklingen einer Hepatitis (Normalisierung der Leberparameter) sollen sechs Monate vergehen, bevor orale Kontrazeptiva angewendet werden.

Die Inzidenz sowohl von benignen als auch malignen Lebertumoren (hepatische Adenome und hepatozelluläre Karzinome) ist niedrig. Fall-Kontrollstudien haben gezeigt, dass das Risiko, an diesen Tumoren zu erkranken, mit der Anwendung und Dauer der Anwendung von oralen Kontrazeptiva steigen kann. Rupturen benignen, hepatischer Adenome können durch intraabdominelle Blutungen zum Tode führen. Bei starken Oberbauchschmerzen, Lebervergrößerung oder Anzeichen einer intraabdominellen Blutung sollte bei Frauen, die KOK einnehmen, differenzialdiagnostisch ein Lebertumor in Betracht gezogen werden.

Bei Anwendung oraler Kontrazeptiva wurde über Gallenblasenerkrankungen einschließlich Gallenblasenentzündung und Gallensteine berichtet.

Starke Oberbauchbeschwerden, Lebervergrößerung oder Anzeichen einer intraabdominellen Blutung (siehe Abschnitt 4.8), Ikterus, Hepatitis, generalisierter Pruritus, Cholestase sowie auffällige Leberfunktionswerte sind Gründe für das sofortige Absetzen von Amicette.

Auftreten und Verschlechterungen von Ikterus und/oder Pruritus durch Cholestase sowie Gallensteinbildung werden sowohl während Schwangerschaften als auch unter KOK-Anwendung berichtet. Die Evidenz eines Zusammenhangs mit einer KOK-Anwendung ist nicht abschließend erwiesen.

### **Karzinome der Reproduktionsorgane und der Brust**

Im Falle ungeklärter, persistierender oder rezidivierender anomaler Vaginalblutungen sollten angemessene Maßnahmen ergriffen werden, um eine Malignität auszuschließen. Zur Inzidenz von Brust-, Endometrium-, Ovarial- und Zervixkarzinomen bei Anwenderinnen oraler Kontrazeptiva wurden zahlreiche epidemiologische Studien durchgeführt. Einige Studien haben ein erhöhtes relatives Risiko für Brustkrebs bei Frauen jüngeren Alters erkennen lassen. Dieses scheint im Zusammenhang mit der Dauer der Einnahme zu stehen.

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

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

### **Unregelmäßige Blutungen**

**Durchbruch- oder Schmierblutungen oder Ausbleiben der Entzugsblutung** wurden bei Anwenderinnen von KOK beobachtet, insbesondere in den ersten Monaten der Einnahme. Eine Beurteilung dieser Zwischenblutungen ist deshalb erst nach einer Einnahmedauer von ungefähr drei Monaten

sinnvoll. Die Art und Dosis des Gestagens kann hierfür von Bedeutung sein.

Bei anhaltenden Blutungsunregelmäßigkeiten oder erneutem Auftreten nach zuvor regelmäßigen Zyklen, sollten nicht-hormonale Ursachen in Betracht gezogen und, wie bei jeder ungewöhnlichen vaginalen Blutung, geeignete diagnostische Maßnahmen (ggf. Curettage) zum Ausschluss einer malignen Erkrankung und einer Schwangerschaft ergriffen werden. Wenn beides ausgeschlossen wurde, kann Amicette weiter eingenommen oder zu einem anderen Präparat gewechselt werden. Zwischenblutungen können Hinweise auf eine reduzierte kontrazeptive Wirksamkeit sein (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5).

Bei einigen Anwenderinnen kann es zu einem verlängerten Zyklus kommen oder die Entzugsblutung während der Einnahmepause ausbleiben, besonders wenn ein solcher Zustand früher auch schon vorlag. Wenn Amicette vor der ersten ausbleibenden Entzugsblutung nicht gemäß den Anweisungen im Abschnitt 4.2 eingenommen wurde oder die Entzugsblutung in zwei aufeinanderfolgenden Zyklen ausbleibt, muss vor der weiteren Anwendung eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden.

Nach dem **Absetzen** von hormonalen Kontrazeptiva kann es längere Zeit dauern, bis wieder ein normaler Zyklus abläuft.

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

### **Ärztliche Untersuchung/Beratung**

Vor der Einleitung oder Wiederaufnahme der Behandlung mit Amicette 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 Amicette 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.

Des Weiteren muss eine gründliche gynäkologische Untersuchung erfolgen. Auch diese sollte sich an den Gegenanzeigen (siehe Abschnitt 4.3) und Warnhinweisen (siehe Abschnitt 4.4) orientieren und während der Anwendung in regelmäßigen Abständen wiederholt werden. Umfang und Häufigkeit dieser Kontrollen sollten sich nach den Praxisrichtlinien richten und individuell festgelegt werden. Insbesondere sollten dabei die folgenden Untersuchungen durchgeführt werden: Untersuchung der Mammae, des Abdomens und der Beckenorgane, einschließlich Zervixzytologie sowie Bestimmung relevanter Laborparameter. Wiederholte Durchbruchblutungen oder unerwartete genitale Blutungen bedürfen einer Abklärung.

Verminderte Wirksamkeit

Die kontrazeptive Wirksamkeit von KOK kann beeinträchtigt sein,

- wenn Tabletten vergessen werden (siehe Abschnitt 4.2.6);
- bei Erbrechen oder Durchfall (siehe Abschnitt 4.2.7);
- bei gleichzeitiger Einnahme bestimmter anderer Arzneimittel (siehe Abschnitt 4.5);
- bei Einnahme pflanzlicher Zubereitungen, die Johanniskraut enthalten. Sie dürfen nicht zusammen mit Amicette eingenommen werden, weil ein Risiko verminderter Plasmakonzentrationen der Wirkstoffe und damit eine reduzierte Wirksamkeit von Amicette besteht (siehe Abschnitt 4.5).

**4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Wechselwirkungen von Ethinylestradiol und Norgestimat, den Wirkstoffen von Amicette, mit anderen Arzneimitteln können die Plasmakonzentrationen der beiden kontrazeptiven Hormone erhöhen oder erniedrigen.

**Änderung der kontrazeptiven Wirksamkeit durch gemeinsame Anwendung mit anderen Arzneimitteln**

Einige Arzneimittel oder pflanzliche Produkte können zu verminderten Plasmakonzentrationen kontrazeptiver Hormone führen und dadurch die Wirksamkeit hormonaler Kontrazeptiva herabsetzen oder zu vermehrten Durchbruchblutungen führen.

Bei Co-Medikation mit Arzneimitteln, die Enzyme (einschließlich CYP3A4) induzieren, welche kontrazeptive Hormone metabolisieren, sowie bei einigen anderen Arzneimitteln, für die der Wechselwirkungsmechanismus nicht geklärt ist, wurden verminderte Plasmakonzentrationen kontrazeptiver Hormone beobachtet.

Folgende Wirkstoffe oder pflanzlichen Produkte können die Plasmakonzentrationen der in hormonalen Kontrazeptiva enthaltenen kontrazeptiven Hormone erniedrigen:

- einige Antiepileptika (z. B. Barbexaclon, Carbamazepin, Eslicarbazepinacetat, Felbamat, Oxcarbazepin, Phenytoin, Rufinamid)
- Topiramamat
- Barbiturate
- Bosentan
- (Fos-)Aprepitant
- Griseofulvin
- einige HCV-Protease-Inhibitoren (z. B. Boceprevir, Telaprevir)
- einige (in der Kombinationstherapie angewandte) HIV-Protease-Inhibitoren (z. B. Nelfinavir, Ritonavir, Protease-Inhibitor/Ritonavir-Kombinationspräparate)
- Modafinil
- einige nicht-nukleosidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (z. B. Nevirapin)
- Rifampicin und Rifabutin
- Johanniskraut (Hypericum perforatum)

**Colesevelam**

Es hat sich gezeigt, dass Colesevelam (ein Gallensäurenbinder), wenn es zusammen mit einem kombinierten oralen Kontrazeptivum eingenommen wird, die AUC von Ethinylestradiol signifikant erniedrigt. Keine

Wechselwirkung wurde gesehen, wenn das Kontrazeptivum 4 Stunden vor Colesevelam eingenommen wurde.

**Antibiotika**

Über Schwangerschaften unter gemeinsamer Einnahme von Antibiotika und hormonalen Kontrazeptiva wurde berichtet, klinisch-pharmakokinetische Studien haben jedoch keine konsistenten Auswirkungen von Antibiotika auf die Plasmakonzentrationen synthetischer Hormone gezeigt. Bestimmte Antibiotika (z. B. Amoxicillin, Ampicillin, Tetracykline), die den enterohepatischen Kreislauf der Estrogene herabsetzen, können bei einigen Frauen zu erniedrigten Plasmakonzentrationen von Estrogenen führen.

Bei gleichzeitiger Therapie mit diesen Wirkstoffen/pflanzlichen Produkten und Amicette sollte während der Behandlung und die ersten sieben Tage danach zusätzlich eine nicht-hormonale Kontrazeptionsmethode angewendet werden. Für Wirkstoffe, die über eine Induktion hepatisch-mikrosomaler Enzyme die Serumkonzentration der Sexualsteroiden erniedrigen, ist bis zu 28 Tage nach deren Absetzen eine nicht-hormonale Verhütungsmethode zusätzlich anzuwenden.

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

**Erhöhung der Plasmakonzentrationen kontrazeptiver Hormone durch gemeinsame Anwendung mit anderen Arzneimitteln**

Folgende Wirkstoffe und pflanzliche Produkte können bei gemeinsamer Anwendung die Plasmakonzentration von Ethinylestradiol erhöhen:

- Ascorbinsäure
- CYP3A4-Inhibitoren (einschließlich Itraconazol, Ketoconazol, Voriconazol, Fluconazol und Grapefruit-Saft)
- Etoricoxib
- einige HIV-Protease-Inhibitoren (z. B. Atazanavir, Indinavir)
- HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren (einschließlich Atorvastatin und Rosuvastatin)
- einige nicht-nukleosidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (z. B. Etravirin)
- Paracetamol

**Veränderung der Plasmakonzentrationen anderer Wirkstoffe durch gemeinsame Anwendung mit hormonalen Kontrazeptiva**

Kombinierte hormonale Kontrazeptiva können die Pharmakokinetik anderer Wirkstoffe beeinflussen.

Beispiele für Wirkstoffe, deren Plasmakonzentrationen durch die Hemmung hepatisch-mikrosomaler Enzyme erhöht sein können:

- Ciclosporin
- Omeprazol
- Prednisolon
- Selegilin
- Theophyllin
- Tizanidin
- Voriconazol

Beispiele für Wirkstoffe, deren Plasmakonzentrationen durch Induktion der hepatischen Glukuronidierung erniedrigt sein können:

- Clofibrat
- Lamotrigin (siehe unten)
- Morphin
- Paracetamol
- Salicylsäure
- Temazepam

**Lamotrigin**

Es hat sich gezeigt, dass orale Kontrazeptiva, wenn sie zusammen mit Lamotrigin eingenommen werden, die Plasmakonzentrationen von Lamotrigin signifikant erniedrigen – wahrscheinlich durch Induktion der Glukuronidierung von Lamotrigin. Dies kann die Anfallskontrolle reduzieren und Dosisanpassungen von Lamotrigin können erforderlich sein.

Der Bedarf an Insulin oder oralen Antidiabetika kann sich durch Beeinflussung der Glukosetoleranz ändern.

Die Fachinformationen der jeweils verordneten Präparate sollten auf Informationen hinsichtlich möglicher Wechselwirkungen mit hormonalen Kontrazeptiva oder hinsichtlich des Potentials von Enzymänderungen und möglicherweise erforderlichen Dosisanpassungen überprüft werden.

**Labortests**

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

Die Folsäurekonzentrationen können durch orale Kontrazeptiva vermindert sein. Dies kann von klinischer Relevanz sein, wenn eine Frau kurz nach Absetzen des oralen Kontrazeptivums schwanger wird.

**4.6 Schwangerschaft und Stillzeit****Schwangerschaft**

Amicette darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden.

Vor Beginn der Anwendung von Amicette ist eine Schwangerschaft auszuschließen. Tritt unter der Anwendung von Amicette eine Schwangerschaft ein, ist das Arzneimittel sofort abzusetzen.

Tierexperimentelle Studien haben Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Epidemiologische Studien liefern keine Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für Geburtsdefekte bei Kindern von Frauen, die vor der Schwangerschaft orale Kontrazeptiva angewandt haben. Auch in der Mehrzahl der neueren Studien fanden sich keine Hinweise auf eine teratogene Wirkung, z. B. in Bezug auf kardiale Anomalien und Gliedmaßenverkürzungen, wenn orale Kontrazeptiva versehentlich in der frühen Schwangerschaft angewendet wurden.

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

Kontrazeptive Steroide und/oder ihre Metaboliten können in die Muttermilch gelangen. Außerdem können KHK die Laktation beeinträchtigen, wenn sie in der Post-partum-Zeit eingenommen werden, indem sie die Menge der Muttermilch vermindern und ihre Zusammensetzung verändern. Daher ist die Anwendung von Amicette und anderer KHK nicht zu empfehlen und es sollte eine andere Verhütungsmethode angewandt werden, solange die Mutter Ihr Kind noch nicht vollständig abgestillt hat.

#### Fertilität

Norgestimat, allein oder in Kombination mit Ethinylestradiol, ist eine effektive antiovarisch wirkende Substanz. Nach dem Absetzen einer oralen Kontrazeption sollte die Patientin erst nach mindestens einem normalen spontanen Zyklus schwanger werden, damit die Schwangerschaft datiert werden kann. Während dieser Zeit sollte eine alternative Kontrazeptionsmethode angewendet werden.

Die Kombination von Norgestimat und Ethinylestradiol führte bei weiblichen Ratten zu einer dosisabhängigen Verringerung der Fertilität, zu einer verminderten Implantation und Wurfgröße sowie einer erhöhten fötalen Resorption in allen behandelten Gruppen. Sie ist mäßig potent im Progestations-Standardassay in vivo, in dem die Proliferation des Endometriums bei Kaninchen gemessen wird, und sie hemmt wirksam die Ovulation bei Ratten, Hamstern und Kaninchen.

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

Nicht bekannt.

#### **4.8 Nebenwirkungen**

Die Sicherheit der in Amicette enthaltenen Wirkstoffkombination wurde an 1.891 gesunden Frauen im gebärfähigen Alter, die an 5 klinischen Studien (2 randomisierte, kontrollierte und 3 nicht kontrollierte, offene Studien) teilnahmen und mindestens 1 Norgestimat/Ethinylestradiol-Dosis zur Kontrazeption einnahmen, evaluiert.

Basierend auf den gepoolten Sicherheitsdaten aus diesen klinischen Studien waren die am häufigsten (sehr häufig) berichteten Nebenwirkungen Dysmenorrhö, Übelkeit, Kopfschmerzen, Änderung des Menstruationsflusses, anomale Entzugsblutung und Erbrechen. Die Inzidenz der meisten dieser Nebenwirkungen war im ersten Behandlungszyklus am höchsten und nahm im Laufe weiterer Behandlungszyklen ab. Erbrechen nahm in einigen späteren Zyklen zu, während die Dysmenorrhö-Inzidenz, mit einer leichten Abnahme im Zeitverlauf, relativ stabil blieb. Zu Kopfschmerzen liegen keine Daten bezüglich des Zeitverlaufs vor.

Die bei Anwendung nach Markteinführung am häufigsten (sehr häufig) berichtete Nebenwirkung unter Ethinylestradiol/Norgestimat-Tabletten (Inzidenz aus gepoolten Daten aus den klinischen Studien) war Diarrhö.

Die Tabelle auf Seite 8 umfasst alle Nebenwirkungen, die während der Anwendung von Amicette in den klinischen Studien auftraten oder nach Markteinführung unter Ethinylestradiol/Norgestimat-haltigen Tabletten berichtet wurden.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

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

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

- Sehnervenentzündung (kann zu teilweisem oder vollständigem Verlust des Sehvermögens führen)
- Verschlechterung einer Varikose
- Gallenblasenerkrankung, einschließlich Gallensteine oder cholestatischer Ikterus (KOK können zum Auftreten einer Gallenblasenerkrankung führen oder eine vorbestehende Gallenblasenerkrankung verschlechtern)
- Hämolytisch-urämisches Syndrom
- Herpes gestationis
- Otosklerose
- Verschlechterung eines systemischen Lupus erythematodes
- Verschlechterung einer Porphyrie
- Verschlechterung einer Chorea minor (Sydenham)
- Verschlechterung chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen (Morbus Crohn und Colitis ulcerosa)
- Erythema multiforme
- Zervikale intraepitheliale Neoplasien, Zervixkarzinom

#### **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.

Zu Lebererkrankungen, Karzinomen der Reproduktionsorgane und der Brust sowie Blutungsunregelmäßigkeiten siehe Informationen in Abschnitt 4.4.

#### **Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen**

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

#### **4.9 Überdosierung**

Es liegen keine Berichte über schwerwiegende Krankheitserscheinungen infolge einer Überdosierung vor. Symptome, die auftreten können, sind Übelkeit, Erbrechen und bei jungen Mädchen Vaginalblutungen. Es steht kein Antidot zur Verfügung, und es sollte eine symptomatische Behandlung erfolgen.

#### **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

##### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Hormonelle Kontrazeptiva zur systemischen Anwendung. Gestagene und Estrogene, fixe Kombinationen  
 ATC-Code: G03AA11

Amicette Tabletten sind ein Kombinationspräparat zur oralen Kontrazeption (KOK) und enthalten Ethinylestradiol und Norgestimat. Sie hemmen die Ovulation sicher und reversibel.

#### Ethinylestradiol

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

#### Norgestimat

Norgestimat und Norelgestromin, der Hauptmetabolit von Norgestimat, zeigen eine hohe gestagene Aktivität bei minimaler intrinsischer Androgenität. Der spezifischste gestagene Effekt ist die sekretorische Umwandlung des Endometriums. Details siehe Abschnitt Verteilung.

Durch eine Hemmung der Sekretion des Gonadotropin-Releasing-Hormons (Gn-RH) im Hypothalamus wird die rhythmische und tonische Sekretion der Gonadotropine, insbesondere des follikelstimulierenden Hormons (FSH), unterdrückt. Daneben wird die Empfindlichkeit des Ovars auf Gonadotropine herabgesetzt. Weiterhin kommt es am Ovar direkt zu einer Hemmung der Steroidbiosynthese. Bedingt durch diese Wirkungen fällt die ovarielle Produktion der Steroide unter Einnahme von Amicette auf minimale Werte ab.

Die Verringerung und Verdickung des Zervixschleims unter dem Einfluss der Gestagene bewirkt eine erschwerte Penetration für Spermien und damit eine zusätzliche kontrazeptive Wirksamkeit.

Bei korrekter Anwendung ohne Auslassen von Pillen ist die Wahrscheinlichkeit des Eintretens einer Schwangerschaft  $< 1\%$  (d. h.  $< 1$  Schwangerschaft pro 100 Frauen im ersten Anwendungsjahr). Im ersten Anwendungsjahr beträgt die typische Fehlerquote bei der Anwendung 5%. Die Möglichkeit, schwanger zu werden, steigt mit der

Tabelle: Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Häufigkeiten				
	Sehr häufig (> 1/10)	Häufig (> 1/100 bis < 1/10)	Gelegentlich (> 1/1000 bis < 1/100)	Selten (> 1/10000 bis < 1/1000)	Nicht bekannt
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>		Harnwegsinfektion, vaginale Infektion			
<b>Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)</b>			Zervikale Dysplasie	Brustzyste	Brustkrebs, Leberzelladenom, benigne Brustneoplasie, fokal noduläre Hyperplasie, Fibroadenom der Brust
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>		Hypersensitivität			
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>		Flüssigkeitsretention	Gewichtsveränderung, verminderter Appetit, erhöhter Appetit	Appetitstörung	Dyslipidämie
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>		Depression, Nervosität, Stimmungsschwankung, Insomnie	Ängstlichkeit, Libidostörung		
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	Kopfschmerzen	Migräne, Schwindel	Synkope, Parästhesie		Schlaganfall, Konvulsion
<b>Augenerkrankungen</b>			Beeinträchtigung der Sehfähigkeit, Augentrockenheit		Vaskuläre Retinathrombose, Kontaktlinsenintoleranz
<b>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</b>				Vertigo	
<b>Herzerkrankungen</b>			Palpitationen	Tachykardie	Herzinfarkt
<b>Gefäßerkrankungen</b>			Thrombose, Bluthochdruck, Hitzewallung	Arterielle Thromboembolie, venöse thromboembolie	Tiefe Beinvenenthrombose
<b>Erkrankungen, der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>			Dyspnoe		Lungenarterienembolie
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	Erbrechen, Übelkeit, Diarrhö	Bauchschmerzen, aufgetriebener Leib (z. B. Völlegefühl), Obstipation, Flatulenz		Pankreatitis	
<b>Leber und Gallenerkrankungen</b>				Hepatitis	
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>		Akne, Ausschlag	Alopezie, Hirsutismus, Urtikaria, Pruritus	Hyperhidrose, Photosensitivitätsreaktion	Angioödem, Erythema nodosum, nächtliches Schwitzen
<b>Skelettmuskulatur, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>		Muskelspasmen, Schmerzen in den Extremitäten, Rückenschmerzen	Myalgie		
<b>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b>	Dysmenorrhö, Änderung des Menstruationsflusses (wie Durchbruch oder Schmierblutungen), anomale Entzugsblutung	Genitaler Ausfluss, Brustschmerzen	Sekretion aus der Brustdrüse, Galaktorrhö, Brustvergrößerung, Ovarialzyste, vulvovaginale Trockenheit		Amenorrhö <sup>1</sup> , unterdrückte Laktation
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>		Schmerzen im Brustkorb, Ödem, asthenischer Zustand (z. B. Fatigue)			
<b>Untersuchungen</b>		Gewichtszunahme	Gewichtsabnahme		

<sup>1</sup> Amenorrhö wurde bei einer auf Zyklen basierenden Evaluierung der Inzidenzen als „häufig“ berichtet. Da die Gesamtinzidenz hierbei als zu gering eingestuft worden sein könnte, wurde die Nebenwirkung unter „nicht bekannt“ gelistet.



Anzahl der ausgelassenen Pillen während eines Menstruationszyklus.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### • Ethinylestradiol

#### Resorption:

Ethinylestradiol wird nach oraler Gabe rasch und vollständig resorbiert. Maximale Plasmakonzentrationen zwischen 84,2 und 97,5 pg/ml werden ca. innerhalb 1 – 1,5 Stunden nach Tabletteneinnahme erreicht. Während der Resorption und ersten Leberpassage wird Ethinylestradiol umfassend metabolisiert, was zu einer oralen Bioverfügbarkeit zwischen 20 und 65 % führt.

#### Verteilung:

Ethinylestradiol wird ausgeprägt (etwa 98 %), aber nicht-spezifisch an Serumalbumin gebunden und induziert einen Anstieg der Serumkonzentrationen von SHBG. Das scheinbare Verteilungsvolumen von Ethinylestradiol beträgt 6,0 l/kg.

#### Metabolisierung:

Ethinylestradiol unterliegt einer präsystemischen Konjugation in Dünndarmschleimhaut und Leber. Ethinylestradiol wird primär durch aromatische Hydroxylierung metabolisiert, wobei verschiedene hydroxylierte und methylierte Metabolite gebildet werden. Außerdem wird es durch Glucuronidierung und Sulfatierung verstoffwechselt. Ethinylestradiol unterliegt einem enterohepatischen Kreislauf.

#### Elimination:

Die Eliminationshalbwertszeit beträgt 10 bis 17 Stunden. Die Ausscheidung in unveränderter Form ist gering (< 12 %) der Dosis. Die biliäre Sekretion ist ungefähr doppelt so hoch wie die Ausscheidung über den Urin.

Fließgleichgewicht (Steady-state):

$C_{max}$  im Steady-state von Ethinylestradiol beträgt  $147 \pm 41,5$  pg/ml. Die Akkumulierung nach Mehrfachgabe ist annähernd zweifach.

### • Norgestimat

#### Resorption:

Norgestimat wird nach oraler Gabe schnell resorbiert. Nach einzelner oder mehrfacher (3 Zyklen) Gabe von Amicette bleiben die Serumkonzentrationen von Norgestimat aufgrund der schnellen Metabolisierung (Metabolisierung siehe unten) unterhalb der Bestimmungsgrenze des Assay (0,1 ng/ml). Maximale Plasmakonzentrationen der Metabolite Norelgestromin und Norgestrel betragen 1,40 bis 1,78 ng/ml respektive 0,370 bis 0,649 ng/ml und werden ungefähr 1,5 Stunden nach Einnahme erreicht. Die Exposition von Norelgestromin ist in einem Dosisbereich von 0,180 bis 0,250 mg proportional zur Dosis.

#### Verteilung:

Norelgestromin und Norgestrel werden stark an Serumproteine gebunden (> 97 %), Norelgestromin wird an Albumin, aber nicht an SHBG gebunden, während Norgestrel hauptsächlich an SHBG und zu einem geringeren Ausmaß an Albumin gebunden wird. Studien haben gezeigt, dass das Fehlen einer Bindung von Norelgestromin an SHBG einmalig im Vergleich mit anderen Gestagenen in oralen Kontrazeptiva ist und Anteil an der Steigerung der biologischen

Aktivität hat. Im Gegensatz dazu wird Norgestrel, welches sich aus Norgestimat bildet, stark an SHBG gebunden, was seine biologische Aktivität einschränkt. Diese Ergebnisse zusammen mit der Selektivität von Norelgestromin für den Progesteron-Rezeptor deuten darauf hin, dass dieser Metabolit möglicherweise das einzigartige klinische Profil von Norgestimat erklärt.

#### Metabolisierung:

Norgestimat wird rasch intestinal und/oder hepatisch über den First-pass-Mechanismus zu Norelgestromin (Spitzenplasmakonzentrationen werden innerhalb von 2 Stunden beobachtet) und Norgestrel, beides pharmakologisch aktiven Gestagenen, metabolisiert.

#### Elimination:

Norelgestromin und Norgestrel werden anschließend abgebaut und ihre Metabolite über renale und fäkale Wege eliminiert. Eliminationshalbwertszeiten im Steady-state waren 24,9 Stunden für Norelgestromin und 45 Stunden für Norgestrel. Nach Gabe von  $^{14}C$ -Norgestimat wurden 47 % der Radioaktivität über den Urin und 37 % über die Fäzes eliminiert.

#### Steady-state:

$C_{max}$  im Steady-state beträgt  $2,19 \pm 0,655$  ng/ml für Norelgestromin und  $2,65 \pm 1,11$  ng/ml für Norgestrel. Die Akkumulierung nach Mehrfachgabe von Norelgestromin ist annähernd zweifach und diejenige von Norgestrel annähernd achtfach.

## 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Das Toxizitätsprofil von Ethinylestradiol und Norgestimat ist gut bekannt.

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

Bei Versuchstieren zeigte Ethinylestradiol bereits in relativ geringer Dosierung einen embryolethalen Effekt; Missbildungen des Urogenitaltrakts und Feminisierung männlicher Feten wurden beobachtet.

Norgestimat zeigte im Tierexperiment eine schwache androgene Wirkung.

In reproduktionstoxikologischen Studien mit der Kombination Ethinylestradiol/Norgestimat wurden verminderte Geburtsgewichte und Ossifikationsverzögerungen gefunden. Die postnatale Mortalität war erhöht. Die Fertilität der  $F_1$ -Weibchen war vermindert.

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

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose  
 Lactose-Monohydrat  
 Povidon K25  
 All-rac-alpha-Tocopherol  
 Mikrokristalline Cellulose  
 Croscarmellose-Natrium  
 Vorverkleisterte Stärke (Mais)

Magnesiumstearat [pflanzlich] (Ph.Eur.)  
 Indigocarmin, Aluminiumsalz (E 132)

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PVdC-Aluminium-Blisterpackungen zu 21 Tabletten. Jede Blisterpackung ist in einem trilaminieren Beutel verpackt, der zusätzlich einen Trockenmittelbeutel enthält. Das Trockenmittel (Silicagel) ist nicht zum Verzehr bestimmt.

Packungen mit 21 Tabletten [N 1], 3 × 21 Tabletten [N 2], 6 × 21 Tabletten [N 3].

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

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

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

Aristo Pharma GmbH  
 Wallenroder Straße 8–10  
 13435 Berlin  
 Tel.: + 49 30 71094-4200  
 Fax: + 49 30 71094-4250

## 8. ZULASSUNGSNUMMER

85955.00.00

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:  
 05. März 2013

## 10. STAND DER INFORMATION

November 2016

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin