



1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Conceplan® M

0,03 mg/0,5 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Ethinylestradiol und Norethisteron

1 Durchdrückpackung Conceplan M enthält 21 Filmtabletten mit je 0,03 mg Ethinylestradiol und 0,5 mg Norethisteron.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Lactose

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Kontrazeption für Frauen

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung und Art der Anwendung

1 Filmtablette täglich an 21 aufeinanderfolgenden Tagen einnehmen. Die Einnahme sollte jeden Tag etwa zur gleichen Zeit, am besten vor dem Schlafengehen, falls erforderlich mit etwas Flüssigkeit, erfolgen. Die erste Filmtablette wird an einer Stelle der Packung herausgedrückt, die mit dem entsprechenden Wochentag gekennzeichnet ist (z. B. „So“ für Sonntag) und unzerkaut geschluckt. In Pfeilrichtung wird nun täglich eine weitere Filmtablette entnommen und möglichst zur selben Tageszeit – am besten abends – eingenommen. Durch den Aufdruck der Wochentage auf der Packung kann jeden Tag kontrolliert werden, ob die Filmtablette für diesen Tag bereits eingenommen wurde. Die Regelmäßigkeit der Einnahme ist Voraussetzung für die schwangerschaftsverhütende Sicherheit von Conceplan M. Der Abstand zwischen der Einnahme von 2 Filmtabletten soll möglichst regelmäßig 24 Stunden betragen.

Nach Einnahme der letzten Filmtablette folgt eine 7-tägige Einnahmepause, in der es 2 bis 4 Tage nach Einnahme der letzten Filmtablette zu einer menstruationsähnlichen Entzugsblutung kommt.

Nach der 7-tägigen Pause wird die Einnahme aus der nächsten Packung fortgesetzt, und zwar unabhängig davon, ob die Blutung schon beendet ist oder noch anhält.

Beginn der Einnahme von Conceplan M

Keine vorangegangene Einnahme von hormonalen Kontrazeptiva im letzten Monat

Mit der Einnahme wird am 1. Tag des Zyklus (1. Tag der Monatsblutung) begonnen. Wenn die Einnahme zwischen Tag 2 und 5 begonnen wird, sollte zusätzlich während der ersten 7 Tage der Filmtabletteneinnahme eine nicht hormonale Methode zur Kontrazeption angewendet werden.

Wechsel von einem anderen Kombinationspräparat zur hormonalen Kontrazeption (kombiniertes orales Kontrazeptivum [KOK], Vaginalring, transdermales Pflaster)

Je nach Art des zuvor angewendeten KOK soll die Einnahme von Conceplan M entweder am Tag nach dem üblichen tabletteneinnahmefreien Intervall, das auf die Anwendung der letzten wirkstoffhaltigen Tablette folgt, oder am Tag nach der Einnahme der letzten wirkstofffreien Tablette des zuvor eingenommenen KOK begonnen werden. Wurde zuvor ein Vaginalring oder ein transdermales Pflaster verwendet, so soll mit der Einnahme von Conceplan M am Tag nach dem üblichen ring- beziehungsweise pflasterfreien Intervall begonnen werden.

Wechsel von einem Gestagenmonopräparat (Minipille, Injektionspräparat, Implantat)

Bei vorheriger Einnahme der Minipille kann an jedem beliebigen Tag gewechselt werden. Die Umstellung von einem Implantat muss am Tag der Entfernung und von einem Injektionspräparat zu dem Zeitpunkt erfolgen, an dem die nächste Injektion fällig wäre. In jedem Fall ist während der ersten 7 Tage der Einnahme von Conceplan M zusätzlich die Anwendung einer nicht hormonalen Verhütungsmethode (Barrieremethode) erforderlich.

Nach einem Abort im ersten Trimenon

Es kann sofort mit der Einnahme von Conceplan M begonnen werden. In diesem Fall sind keine zusätzlichen empfängnisverhütenden Maßnahmen erforderlich.

Nach einer Geburt oder einem Abort im zweiten Trimenon

(zur Anwendung in der Stillzeit siehe Abschnitt 4.6)

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 Einnahmetage soll zusätzlich eine nicht hormonale Verhütungsmethode angewendet werden. Wenn bereits Geschlechtsverkehr stattgefunden hat, muss vor Beginn der Einnahme eine Schwangerschaft ausgeschlossen oder die erste Monatsblutung abgewartet werden.

Dauer der Anwendung

Conceplan M kann solange angewendet werden, wie eine hormonale Methode der Kontrazeption gewünscht wird und dem keine gesundheitlichen Risiken entgegenstehen (zu regelmäßigen Kontrolluntersuchungen siehe Abschnitt 4.4).

Vorgehen bei vergessener Einnahme

Die kontrazeptive Wirksamkeit kann vermindert sein, wenn die regelmäßige Einnahme von Conceplan M versäumt wird. Wird die Einnahme **innerhalb von 12 Stunden** nach dem üblichen Einnahmezeitpunkt nachgeholt, ist der Konzeptionsschutz nicht eingeschränkt. Alle darauf folgenden Filmtabletten sollen wieder zur gewohnten Zeit eingenommen werden.

Wenn der Einnahmezeitpunkt **um mehr als 12 Stunden** überschritten wird, ist der Konzeptionsschutz nicht mehr voll gewährleistet. Die Wahrscheinlichkeit einer Schwangerschaft ist umso höher, je näher die vergessene Filmtablette an dem einnahme-freien Intervall liegt.

Wenn die auf die vergessene Einnahme folgende übliche Entzugsblutung ausbleibt, muss eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden, bevor mit einer neuen Durchdrückpackung begonnen wird.

Für das Vorgehen bei vergessener Einnahme gelten die folgenden 2 Grundregeln:

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

Daraus ergibt sich folgendes Vorgehen

Die Einnahme der letzten vergessenen Filmtablette soll so schnell wie möglich nachgeholt werden, auch wenn dadurch 2 Filmtabletten an einem Tag eingenommen werden müssen. Die weitere Filmtabletteneinnahme erfolgt dann zur gewohnten Zeit. Zusätzlich soll während der nächsten 7 Tage eine nicht hormonale Verhütungsmethode angewendet werden. Wenn nur in Woche 2 einmal eine Filmtablette vergessen wurde, müssen keine zusätzlichen empfängnisverhütenden Maßnahmen angewendet werden.

Wurde mehr als eine Filmtablette vergessen, soll bis zum Auftreten der nächsten üblichen Entzugsblutung zusätzlich eine nicht hormonale Verhütungsmethode angewendet werden.

1. Wenn weniger als 7 Tage zwischen der vergessenen Einnahme und der letzten Filmtablette der aktuellen Packung liegen, muss am Tag nach der Einnahme der letzten Filmtablette dieser Packung mit der Einnahme aus der nächsten Durchdrückpackung begonnen werden (keine Einnahmepause). Es wird dabei wahrscheinlich nicht zur üblichen Entzugsblutung bis zum Aufbrauchen dieser zweiten Packung kommen. Es können aber gehäuft Durchbruch- beziehungsweise Schmierblutungen auftreten.
2. Alternativ kann die Einnahme weiterer Filmtabletten abgebrochen werden und die Einnahmepause vorgezogen werden. Nach einer Pause von bis zu 7 Tagen, einschließlich jener Tage, an denen die Einnahme vergessen wurde, wird die Einnahme der Filmtabletten aus der nächsten Packung fortgesetzt.

Verhalten bei Erbrechen oder Durchfall

Bei Erbrechen oder schwerem Durchfall innerhalb der ersten 4 Stunden nach der Einnahme von Conceplan M werden die Wirkstoffe möglicherweise nicht vollständig aufgenommen und es sollten zusätzliche empfängnisverhütende Maßnahmen getroffen werden. Weiterhin gelten dieselben Anwendungshinweise wie bei vergessener Filmtabletteneinnahme (siehe auch Abschnitt 4.4 und Abschnitt 4.5). Wenn das gewohnte Einnahmeschema beibehalten werden soll, muss die zusätzlich einzunehmen-

de Filmtablette aus einer anderen Durchdrückpackung eingenommen werden. Bei anhaltenden oder wiederkehrenden gastrointestinalen Störungen sollten zusätzlich nicht hormonale Kontrazeptionsmethoden angewendet und der Arzt informiert werden.

Verschieben der Entzugsblutung

Um die Entzugsblutung hinauszuschieben, sollte die Anwenderin direkt ohne Einnahmepause mit der Filmtabletteneinnahme aus der nächsten Packung Conceplan M fortfahren. Die Entzugsblutung kann so lange hinausgeschoben werden wie gewünscht, maximal bis die zweite Packung aufgebraucht ist. Während dieser Zeit kann es gehäuft zu Durchbruch- oder Schmierblutungen kommen. Nach der darauf folgenden regulären 7-tägigen Einnahmepause kann die Einnahme von Conceplan M wie üblich fortgesetzt werden.

4.3 Gegenanzeigen

Kombinierte orale Kontrazeptiva (KOK) sind in folgenden Fällen kontraindiziert

- Bei bestehender oder vorausgegangener venöser Thrombose (tiefe Venenthrombose, Lungenembolie)
- Bei bestehender oder vorausgegangener arterieller Thrombose (z. B. Myokardinfarkt) und deren Prodromalstadien (z. B. transitorisch ischämische Attacke, Angina pectoris)
- Bei bekannter Prädisposition für venöse oder arterielle Thrombosen wie APC-Resistenz, Antithrombin-III-Mangel, Protein-C-Mangel, Protein-S-Mangel oder einer anderen thrombogenen Koagulopathie, einer thrombogenen Valvulopathie oder bei thrombogenen Herzrhythmusstörungen
- Bei vorausgegangenem zerebrovaskulären Insult
- Bei Raucherinnen (siehe Abschnitt 4.4)
- Bei nicht kontrollierter Hypertonie
- Bei Diabetes mellitus mit Gefäßveränderungen
- Bei Migräne mit fokalen neurologischen Symptomen in der Vorgeschichte
- Bei bestehender oder vorausgegangener Pankreatitis, wenn diese mit schwerer Hypertriglyzeridämie einhergeht
- Bei bestehenden oder vorausgegangenen Lebererkrankungen, solange sich die Leberfunktion nicht normalisiert hat (auch Dubin-Johnson- und Rotor-Syndrom)
- Bei bestehenden oder vorausgegangenen Lebertumoren
- Bei bekannten oder vermuteten sexualhormonabhängigen, malignen Tumoren (z. B. der Mamma oder des Endometriums)
- Bei nicht abgeklärten vaginalen Blutungen
- Bei nicht abgeklärter Amenorrhoe
- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile

Das Vorliegen eines schwerwiegenden Risikofaktors oder mehrerer Risikofaktoren für venöse oder arterielle Gefäßerkrankungen kann, abhängig von Typ und Schweregrad,

eine Kontraindikation darstellen (siehe Abschnitt 4.4).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Gründe für die sofortige Beendigung der Einnahme von Conceplan M (siehe Abschnitt 4.3)

- Eingetretene Schwangerschaft oder Verdacht darauf
- Erste Anzeichen von Venenentzündungen, beziehungsweise Anzeichen für eine mögliche Thrombose (auch Netzhautthrombose), Embolie oder Myokardinfarkt (siehe „Thromboembolische Erkrankungen und andere Gefäßerkrankungen“)
- Ständig erhöhter Blutdruck auf Werte über 140/90 mmHg. Die neuerliche Einnahme von KOK kann erwogen werden, sobald sich die Blutdruckwerte unter antihypertensiver Behandlung normalisiert haben
- Geplante Operation (mindestens 4 Wochen vorher) und/oder längere Immobilisation (z. B. nach Unfällen). Die Einnahme sollte frühestens 2 Wochen nach vollständiger Remobilisierung wieder aufgenommen werden
- Erstmaliges Auftreten oder Verschlechterung einer Migräne
- Wenn Kopfschmerzen ungewohnt häufig, anhaltend oder stark auftreten, beziehungsweise sich plötzlich fokale neurologische Symptome entwickeln (mögliche erste Anzeichen eines Schlaganfalls)
- Starke Oberbauchschmerzen, Lebervergrößerung oder Anzeichen einer intraabdominellen Blutung (mögliche Hinweise auf einen Lebertumor)
- Auftreten von Ikterus, Hepatitis, generalisiertem Pruritus, Cholestase sowie auffälligen Leberfunktionswerten. Bei eingeschränkter Leberfunktion werden Steroidhormone vermindert metabolisiert
- Akute Entgleisung eines Diabetes mellitus
- Neu- oder Wiederauftreten einer Porphyrie

Erkrankungen/Risikofaktoren, die eine besondere ärztliche Überwachung erfordern

- Herz- und Nierenerkrankungen, da der Wirkstoff Ethinylestradiol zu einer Flüssigkeitsretention führen kann
- Oberflächliche Phlebitiden, stark ausgeprägte Neigung zu Varikosis, periphere Durchblutungsstörungen, da diese mit dem Auftreten von Thrombosen vergesellschaftet sein können
- Blutdruckanstieg (auf über 140/90 mmHg)
- Fettstoffwechselstörungen. Norethisteron, der Gestagenanteil in Conceplan M, kann zu einer Erhöhung der Lipoproteine mit geringer Dichte (LDL) führen. Die Dosierung einer bestehenden lipidsenkenden Therapie ist gegebenenfalls zu ändern. 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)

- Sichelzellenanämie
- Vorausgegangene Lebererkrankungen
- Gallenblasenerkrankungen
- Migräne
- Depressionen. Es ist abzuklären, ob die Depression mit der Anwendung von Conceplan M 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
- Rauchen
- Epilepsie. Bei einer Zunahme epileptischer Anfälle unter Conceplan M sollte die Anwendung anderer kontrazeptiver Methoden in Betracht gezogen werden
- Chorea minor (Sydenham)
- Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen (Morbus Crohn, Colitis ulcerosa)
- Hämolytisch-urämisches Syndrom
- Uterus myomatosus
- Otosklerose
- Längere Immobilisierung (siehe „Gründe für die sofortige Beendigung der Einnahme von Conceplan M“)
- Adipositas
- Lupus erythematodes
- Porphyrie
- Frauen ab 40 Jahre (siehe „Schwerwiegende Nebenwirkungen von KOK“)

Schwerwiegende Nebenwirkungen von KOK

Die Einnahme von KOK ist mit einem erhöhten Risiko verschiedener, schwerwiegender Erkrankungen wie Herzinfarkt, Thromboembolie, Schlaganfall und Leberneoplasie verbunden. Das Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko ist bei Vorliegen anderer Risikofaktoren wie erhöhtem Blutdruck, Hyperlipidämie, Übergewicht und Diabetes noch zusätzlich erhöht.

Rauchen erhöht das Risiko zum Teil schwerwiegender kardiovaskulärer Nebenwirkungen von hormonellen Kontrazeptiva. Dieses Risiko nimmt mit zunehmendem Alter und Zigarettenkonsum zu. Frauen, die älter sind als 30 Jahre, sollen deshalb nicht rauchen, wenn Sie hormonelle Kontrazeptiva anwenden. Wenn auf das Rauchen nicht verzichtet wird, sollten andere Verhütungsmethoden angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Thromboembolische Erkrankungen und andere Gefäßerkrankungen

Herzinfarkt

Die Einnahme oraler Kontrazeptiva wird mit einem erhöhten Herzinfarktrisiko in Verbindung gebracht. Dieses Risiko besteht vor allem bei Frauen mit anderen Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen.

Zerebrovaskuläre Erkrankungen

KOK erhöhen sowohl das relative als auch das absolute Risiko zerebrovaskulärer

Ereignisse (ischämischer und hämorrhagischer Schlaganfall). Dieses Risiko ist am größten bei Frauen über 35 Jahren mit Bluthochdruck, die zusätzlich rauchen.

Zu den Risikofaktoren für arterielle thromboembolische Komplikationen gehören

- Rauchen
- zunehmendes Alter
- Fettstoffwechselstörungen
- Adipositas
- Hypertonie
- Diabetes mellitus
- Herzklappenerkrankung
- Vorhofflimmern
- bestimmte erbliche oder erworbene Thrombophilien (eine familiäre Vorbelastung, z. B. arterielle Thrombosen bei Geschwistern oder Eltern in verhältnismäßig jungen Jahren, kann darauf hinweisen)
- Migräne, insbesondere Migräne mit fokalen neurologischen Symptomen

Wenn Risikofaktoren für kardio- oder zerebrovaskuläre Erkrankungen vorliegen, sind KOK mit Vorsicht anzuwenden (siehe auch Abschnitt 4.3 sowie „Gründe für die sofortige Beendigung der Einnahme von Conceplan M“ und „Erkrankungen/Risikofaktoren die eine besondere ärztliche Überwachung erfordern“)

Venöse Thrombosen und Thromboembolie (VTE)

Die Anwendung eines KOK birgt ein erhöhtes VTE-Risiko im Vergleich zur Nichtanwendung. Das zusätzliche Risiko ist während des ersten Jahres der erstmaligen Anwendung eines KOK am höchsten. Dieses erhöhte Risiko bei der Anwendung eines KOK ist niedriger als das VTE-Risiko bei einer Schwangerschaft, das auf 60 Fälle pro 100.000 Schwangerschaften geschätzt wird. In 1 bis 2% der Fälle führt eine VTE zum Tode.

Es ist nicht bekannt, wie Conceplan M das VTE-Risiko im Vergleich zu anderen oralen Kontrazeptiva beeinflusst.

Über ein 2- bis 4-fach erhöhtes relatives Risiko für postoperative thromboembolische Komplikationen bei Anwendung oraler Kontrazeptiva wurde berichtet. Das relative Risiko für venöse Thrombosen ist bei Frauen mit entsprechender Prädisposition doppelt so hoch wie bei Frauen ohne Prädisposition. Wenn möglich, sollte die Einnahme oraler Kontrazeptiva mindestens 4 Wochen vor einer geplanten Operation sowie bei längerer Immobilisierung unterbrochen und frühestens 2 Wochen nach vollständiger Mobilisierung wieder begonnen werden (siehe „Gründe für die sofortige Beendigung der Einnahme von Conceplan M“). Falls die Filmtabletten nicht rechtzeitig abgesetzt worden sind, sollte eine Thromboseprophylaxe in Betracht gezogen werden.

Das Risiko venöser thromboembolischer Komplikationen bei Anwendung von KOK ist weiterhin erhöht

- bei zunehmendem Alter
- bei bestimmten angeborenen/erworbenen Thrombophilien (eine positive Familienanamnese, z. B. eine venöse Throm-

boembolie bei einem der Geschwister oder einem Elternteil in relativ jungen Jahren, kann darauf hindeuten)

- bei Adipositas (Body-Mass-Index $\geq 30 \text{ kg/m}^2$)
- in den ersten 3 bis 4 Wochen nach einer Geburt oder einer Fehlgeburt im 2. Trimenon (siehe auch Abschnitt 4.2)

Über die Bedeutung von Varizen und oberflächlicher Phlebitis bei erstmaligem Auftreten oder progredientem Verlauf einer venösen Thrombose besteht kein Konsens.

Weitere Erkrankungen, bei denen die Blutgefäße beteiligt sein können, sind unter anderem systemischer Lupus erythematoses, hämolytisch-urämisches Syndrom und chronisch-entzündliche Darmerkrankungen (Morbus Crohn und Colitis ulcerosa).

Symptome einer venösen oder arteriellen Thrombose können sein

- ungewöhnliche Schmerzen oder Schwellungen an einem Bein
- plötzlich einsetzende starke Schmerzen in der Brust, möglicherweise in den linken Arm ausstrahlend
- plötzlich auftretende Atemnot
- plötzlich auftretender Husten
- ungewöhnliche, starke oder anhaltende Kopfschmerzen
- plötzlicher partieller oder kompletter Visusverlust
- Diplopie
- undeutliche Sprache oder Aphasie
- Vertigo
- Kollaps mit oder ohne fokalem Krampfanfall
- plötzliche Schwäche oder ausgeprägtes Taubheitsgefühl einer Körperseite oder eines Körperteils
- Störungen der Motorik
- akutes Abdomen

Tumorerkrankungen

Mamma

Eine Metaanalyse 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.

Zervix

Einige epidemiologische Studien weisen darauf hin, dass die Langzeit-Anwendung hormonaler Kontrazeptiva bei Frauen, die mit dem humanen 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 me-

chanischer Verhütungsmethoden) beeinflusst wird (siehe „Ärztliche Untersuchung/Beratung“).

Leber

Sehr selten wurde über benigne Leberadenome bei Anwendung von KOK berichtet. In Einzelfällen rupturierten diese und führten zu lebensbedrohlichen intraabdominellen Blutungen. Differentialdiagnostisch sollte an einen Lebertumor gedacht werden, wenn bei Frauen, die kombinierte orale Kontrazeptiva anwenden, starke Schmerzen im Oberbauch, Lebervergrößerung oder Zeichen intraabdomineller Blutungen auftreten.

Studien haben ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Leberzellkarzinomen bei Langzeitanwendung von KOK gezeigt; allerdings ist dieser Tumor extrem selten.

Sonstige Erkrankungen

Bluthochdruck

Über eine Erhöhung des Blutdrucks bei Anwendung von KOK wurde berichtet, besonders bei älteren Frauen und länger dauernder Einnahme. Studien haben gezeigt, dass die Häufigkeit von Bluthochdruck mit dem Gestagengehalt zunimmt. Frauen mit hypertoniebedingten Krankheiten in der Vorgeschichte oder bestimmten Nierenerkrankungen sollte geraten werden, eine andere Verhütungsmethode anzuwenden (siehe Abschnitt 4.3 sowie „Gründe für die sofortige Beendigung der Einnahme von Conceplan M“ und „Erkrankungen/Risikofaktoren, die eine besondere ärztliche Überwachung erfordern“).

Chloasma

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

Unregelmäßige Blutungen

Durchbruch- oder Schmierblutungen 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 3 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 ergriffen werden zum Ausschluss einer malignen Erkrankung und einer Schwangerschaft. Wenn beides ausgeschlossen wurde, kann Conceplan M weiter eingenommen oder zu einem anderen Präparat gewechselt werden. Zwischenblutungen können Hinweise auf eine reduzierte kontrazeptive Wirksamkeit sein (siehe Abschnitt 4.2 und Abschnitt 4.5).

Bei einigen Anwenderinnen kann die Entzugsblutung während der Einnahmepause ausbleiben. Wenn Conceplan M vor der ersten ausbleibenden Entzugsblutung nicht gemäß den Anweisungen unter „Dosierung und Art der Anwendung“ eingenommen

wurde oder die Entzugsblutung in 2 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.

Verminderte Wirksamkeit

Die kontrazeptive Wirksamkeit von Conceplan M kann beeinträchtigt sein

- wenn Filmtabletten vergessen werden
- bei Erbrechen oder Durchfall (siehe Abschnitt 4.2)
- wenn gleichzeitig bestimmte andere Arzneimittel eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.5)

Wenn KOK und Johanniskraut gleichzeitig eingenommen werden, wird eine zusätzliche nicht hormonale Verhütungsmethode empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Ärztliche Untersuchung/Beratung

Vor der ersten beziehungsweise neuerlichen Einnahme von kombinierten oralen Kontrazeptiva sollte eine vollständige Anamnese (einschließlich Familienanamnese) und eine gründliche und vollständige medizinische Untersuchung erfolgen. Diese sollte sich an den Gegenanzeigen (Abschnitt 4.3) und Warnhinweisen (Abschnitt 4.4) orientieren und während der KOK-Anwendung regelmäßig wiederholt werden. Der Umfang und die Häufigkeit dieser Kontrollen sollten individuell festgelegt werden. Insbesondere sollten dabei die folgenden Untersuchungen durchgeführt werden: Blutdruckmessung, Untersuchung der Mammæ, des Abdomens und der Beckenorgane, einschließlich Zervixzytologie sowie Bestimmung relevanter Laborparameter.

Die Anwenderinnen sollten darüber informiert werden, dass dieses Präparat nicht vor HIV-Infektionen und anderen sexuell übertragbaren Krankheiten schützt.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Conceplan M nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkungen von Ethinylestradiol und Norethisteron, den Wirkstoffen von Conceplan M, mit anderen Arzneimitteln können die Serumkonzentrationen der beiden Sexualsteroiden erhöhen oder erniedrigen. Erniedrigte Serumkonzentrationen von Ethinylestradiol/Norethisteron können zu vermehrten Durchbruchblutungen und Zyklusstörungen führen und die kontrazeptive Wirksamkeit von Conceplan M herabsetzen. Erhöhte Ethinylestradiol-/Norethisteronspiegel im Serum können zu vermehrtem Auftreten und verstärkter Ausprägung von Nebenwirkungen führen.

Folgende Wirkstoffe können die Serumkonzentration der in Conceplan M enthaltenen Sexualsteroiden erniedrigen

- Alle Mittel, die die gastrointestinale Motilität erhöhen, z. B. Metoclopramid
- Wirkstoffe, die mikrosomale Enzyme in der Leber induzieren, wie z. B. Rifampin,

cin, Rifabutin, Barbiturate, Antiepileptika (wie Barbexaclon, Carbamazepin, Phenytoin, Primidon, Oxcarbazepin, Topiramid und Felbamid), Griseofulvin, Modafinil, einige Proteaseinhibitoren (z. B. Ritonavir) und Johanniskraut (*Hypericum perforatum*)

Bei gleichzeitiger Therapie mit diesen Wirkstoffen und Conceplan M sollte während der Behandlung und die ersten 7 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. Wenn die gleichzeitige Einnahme von Arzneimitteln mit diesen Wirkstoffen über die letzte Filmtablette in der Durchdrückpackung hinausgeht, soll nach der letzten Filmtablette der angebrochenen Packung ohne die übliche Einnahmepause sofort mit der neuen Packung begonnen werden.

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

Folgende Wirkstoffe können die Serumkonzentration der in Conceplan M enthaltenen Sexualsteroiden erhöhen

- Wirkstoffe, die die Sulfatierungen von Ethinylestradiol in der Magen-Darm-Wand hemmen, z. B. Ascorbinsäure oder Paracetamol
- Atorvastatin (Erhöhung der AUC von Ethinylestradiol um 20 %)
- Wirkstoffe, die die mikrosomalen Enzyme in der Leber hemmen, wie Imidazol-Antimykotika (z. B. Fluconazol), Indinavir und Troleandomycin

Ethinylestradiol/Norethisteron kann die Metabolisierung anderer Wirkstoffe beeinflussen

- Über die Hemmung hepatisch-mikrosomaler Enzyme mit der Folge erhöhter Serumkonzentrationen von Wirkstoffen, wie z. B. Diazepam (und einigen anderen Benzodiazepinen), Cyclosporin, Theophyllin und Glukokortikoide
- Über die Induktion der hepatischen Glukuronidierung mit der Folge erniedrigter Serumkonzentrationen, z. B. von Clofibrat, Paracetamol, Morphin, Lorazepam (sowie einigen anderen Benzodiazepinen) und Lamotrigin

Der Bedarf an Insulin oder oralen Antidiabetika kann infolge einer Beeinflussung der Glukosetoleranz verändert sein. Die Fachinformationen der jeweils verordneten Präparate sollten auf mögliche Wechselwirkungen mit Conceplan M hin 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, Lipo-

proteine), Parameter des Kohlenhydratstoffwechsels, der Gerinnung und der Fibrinolyse. Art und Ausmaß sind zum Teil abhängig von der Dosis der angewendeten Hormone.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Conceplan M darf während der Schwangerschaft nicht eingenommen werden. Vor Beginn der Einnahme ist eine Schwangerschaft auszuschließen. Tritt unter der Einnahme eine Schwangerschaft ein, ist das Arzneimittel sofort abzusetzen.

Tierexperimentelle Studien haben Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Unerwünschte hormonelle Wirkungen auf die Entwicklung des Urogenitaltraktes sind nicht völlig auszuschließen, jedoch haben die meisten bis heute durchgeführten epidemiologischen Studien keine Hinweise auf eine embryotoxische oder teratogene Wirkung ergeben, wenn Kombinationen aus Estrogenen und Gestagenen, in Dosierungen, wie sie in Conceplan M oder in anderen oralen Kontrazeptiva vorliegen, versehentlich während der Schwangerschaft eingenommen wurden.

Für Norethisteron zeigen Daten aus einer begrenzten Anzahl exponierter Schwangerschaften, dass Dosierungen, die höher als die normalerweise in oralen Kontrazeptiva verwendeten sind, bei Gabe während der sensitiven Phase ab der 8. Schwangerschaftswoche zu einer Maskulinisierung weiblicher Feten führen können.

Stillzeit

Das Arzneimittel sollte nicht in der Stillzeit eingenommen werden, da die Milchproduktion reduziert sein kann und geringe Wirkstoffmengen in die Milch übergehen. Wenn möglich, sollten bis zum vollständigen Abstillen des Kindes nicht hormonale Kontrazeptionsmethoden angewendet werden.

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

Conceplan M hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Die häufigsten (>1/10) mit der Einnahme von Conceplan M verbundenen Nebenwirkungen sind Schmier- und Zwischenblutungen.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig (≥1/10)
Häufig (≥1/100 bis <1/10)
Gelegentlich (≥1/1.000 bis <1/100)
Selten (≥1/10.000 bis <1/1.000)
Sehr selten (<1/10.000)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Siehe Tabelle auf Seite 5

Zu weiteren schwerwiegenden Nebenwirkungen wie thromboembolischen Erkrankungen, Lebertumoren, Zervix- und Mamma-



Organklasse	Nebenwirkungshäufigkeit		
	Häufig	Gelegentlich	Selten
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Vaginitis, einschließlich Candidiasis	
Erkrankungen des Immunsystems		allergische Reaktionen	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Appetitzunahme	
Psychiatrische Erkrankungen	Veränderung der Libido (Abnahme oder Zunahme)	Nervosität, Stimmungsschwankungen (dysphorische Stimmung)	Depression, Desorientiertheit, Schlafstörungen, Antriebsminderung
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen, Schwindel		
Augenerkrankungen		Sehstörungen	Bindehautreizung
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Hörminderung
Herzkrankungen			Tachykardie, Herzbeschwerden, Herzrhythmusstörungen, Angina pectoris
Gefäßerkrankungen		Varikosis, Hypertonie	Phlebothrombose, Durchblutungsstörungen in den Extremitäten, Hypotonie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit, Erbrechen	Bauchschmerzen, Unwohlsein, Diarrhö	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Akne und andere Hautprobleme, Juckreiz, Alopezie	Virilisierung
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		Beinbeschwerden	Muskelkrämpfe in den Beinen, Rückenschmerzen
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Brustspannen, Dysmenorrhoe, Amenorrhoe, vaginaler Fluor	Hypomenorrhoe, Hypermenorrhoe, Ovarialzyste	Brustdrüsensekretion, Pruritus vulvae et vaginae, Oligomenorrhoe, Mastopathie, Endometriose
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Ödeme	Abgeschlagenheit, Hitzewallungen
Untersuchungen	Gewichtszunahme	Blutdruckerhöhung	Gewichtsabnahme

karzinom siehe „Thromboembolische Erkrankungen und andere Gefäßerkrankungen“ und „Tumorerkrankungen“.

Weiterhin wurden unter Anwendung kombinierter oraler Kontrazeptiva folgende Nebenwirkungen berichtet

- Urtikaria, Angioödem, schwere anaphylaktische Reaktionen mit Atem- und Kreislaufsymptomen
- Sehnervenentzündung (kann zu teilweisem oder vollständigem Verlust des Sehvermögens führen)
- Kontaktlinsenunverträglichkeit
- Brustschmerzen, Empfindlichkeit der Brüste
- Glucoseintoleranz, Erhöhung des Blutzuckerspiegels
- Veränderungen der Serumlipidspiegel
- Pankreatitis bei gleichzeitig bestehender, schwerer Hypertriglyceridämie
- Cholestatischer Ikterus
- Gallenblasenerkrankung, einschließlich Gallensteinen (KOK können zum Auftreten einer Gallenblasenerkrankung führen oder eine bestehende Gallenblasenerkrankung verschlechtern)
- Hämolytisch-urämisches Syndrom
- Chloasma (Melasma), möglicherweise persistierend
- Erythema nodosum
- Erythema multiforme
- Herpes gestationis

- Otosklerose
- Verschlechterung eines systemischen Lupus erythematodes
- Verschlechterung einer Porphyrie
- Verschlechterung einer Chorea minor (Sydenham)
- Verschlechterung einer Depression
- Verschlechterung chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen (Morbus Crohn und Colitis ulcerosa)
- Abnahme der Folsäurespiegel im Blut

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: <http://www.bfarm.de> anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome einer Überdosierung mit oralen Kontrazeptiva bei Erwachsenen und Kindern können umfassen: Übelkeit, Erbrechen, Brustspannen, Benommenheit, Bauchschmerzen, Schläfrigkeit/Müdigkeit; bei Frauen und Mädchen können vaginale Blutungen auftreten. Es gibt kein spezifisches

Gegenmittel. Die Behandlung erfolgt symptomatisch.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Orale Estrogen-Gestagen-Kombinationskontrazeptiva, ATC-Code: G03AA05

Conceplan M Filmtabletten sind ein Kombinationspräparat zur oralen Kontrazeption (KOK) und enthalten Ethinylestradiol (EE) und Norethisteron (NET).

Die empfängnisverhütende Wirkung beruht auf verschiedenen Faktoren, als deren wichtigste die Ovulationshemmung und die Veränderung des Zervikalsekrets anzusehen sind.

Ethinylestradiol

Ethinylestradiol ist ein 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. Ethinylestradiol beeinflusst Parameter des Fett- und Kohlenhydratstoffwechsels, der Hämostase, des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems sowie die Serumbindungsproteine.

Norethisteron

Norethisteron ist ein oral stark wirksames Gestagen, das sich vom 19-Nortestosteron ableitet. Neben den gestagenen Wirkungen besitzt es antiestrogene Wirkungen und eine residuale androgene Partialwirkung. Die proliferative Wirkung des Ethinylestradiols auf die Epithelien der weiblichen Genitalorgane (Endometrium, Tuben und Vagina) und die wachstumsfördernde Wirkung auf das Myometrium wird von Norethisteron gehemmt. Es wird eine vorzeitige sekretorische Transformation ausgelöst, wobei es mit zunehmender Behandlungsdauer zu einem inaktiven Endometrium kommt. Auch die stimulierende Wirkung des Ethinylestradiols auf das Zervikalsekret und das Vaginalepithel wird von Norethisteron antagonisiert. Durch den Einfluss der Gestagene kommt es zu einer Verringerung und Verdickung des Zervixschleims, welches eine erschwerte Penetration der Spermien zur Folge hat.

Aus dem Bericht zu einer Anwendungsbeobachtung mit 3.437 Frauen, die bis zu 12 Zyklen behandelt wurden, ergibt sich für den unkorrigierten Pearl-Index ein Wert von 1,42.

5.2 Pharmakokinetische EigenschaftenEthinylestradiol

Nach oraler Einnahme wird Ethinylestradiol schnell im Darm absorbiert und in der Dünndarmwand sowie in der Leber zu 50 bis 60 % vorwiegend zu Sulfatmetaboliten umgewandelt (First-Pass-Effekt). Ethinylestradiol ist daher nur zu 40 bis 50 % bioverfügbar.

Die maximale Plasmakonzentration von im Mittel 170 pg/ml wird innerhalb der ersten 2 Stunden nach oraler Applikation erreicht. Ethinylestradiol wird von den Rezeptoren der verschiedenen Zielorgane wie Hypophyse und Uterus mit hoher Affinität gebunden. 96 bis 98 % des freien Ethinylestradiols im Plasma liegen in einer unspezifischen Albuminbindung vor. Das (scheinbare) Verteilungsvolumen beträgt ca. 5 l/kg. Die Halbwertszeiten in der Verteilungsphase schwanken zwischen 1 und 3 Stunden und in der Eliminationsphase zwischen 10 und 27 Stunden.

Die Metabolisierung erfolgt hauptsächlich als Hydroxylierungsreaktion. Die Ausscheidung der mit Glucuron- und/oder Schwefelsäure konjugierten Metaboliten erfolgt bis zu 60 % über die Niere. Etwa 30 % werden über den Stuhl ausgeschieden.

Steady-State-Serumkonzentrationen von Ethinylestradiol werden nach 3 bis 4 Tagen erreicht, wobei diese um 30 bis 40 % höher als nach Anwendung einer Einzeldosis sind.

Norethisteron

Nach oraler Einnahme wird Norethisteron rasch im Magen und Dünndarm absorbiert und im Dünndarm sowie in der Leber zu 40 bis 60 % metabolisiert.

Die maximale Serumkonzentration von im Mittel 16,6 ng/ml wird meist in weniger als 1 Stunde nach oraler Applikation erreicht. Norethisteron ist im Serum zu 35 % an SHBG und zu 60 % an Albumin gebunden. Das scheinbare Verteilungsvolumen von Norethisteron beträgt 0,6 l/kg.

Die Halbwertszeit liegt zwischen 0,5 und 3 Stunden (Verteilungsphase) beziehungsweise zwischen 4 und 13 Stunden (Eliminationsphase).

Die wichtigsten Metabolisierungsschritte des Norethisterons sind die Reduktion des Ring A und Hydroxylierungsreaktionen. Die Metaboliten werden in Form ihrer Schwefelsäure und Glucuronsäurekonjugate im Verhältnis 4 : 6 über den Stuhl und im Urin ausgeschieden. Die Steady-State-Konzentrationen von Norethisteron werden innerhalb von 7 Tagen erreicht.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Das Toxizitätsprofil von Ethinylestradiol und Norethisteron 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 Urogenitaltraktes und Feminisierung männlicher Feten wurden beobachtet. Für Norethisteron wurden unter anderem ein embryolethaler Effekt und eine Virilisierung weiblicher Feten berichtet.

Basierend auf den konventionellen Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität und zum karzinogenen Potenzial lassen die präklinische Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Hypromellose; Lactose-Monohydrat; Macrogol 6000; Magnesiumstearat, pflanzlich (Ph. Eur.); Maisstärke; Povidon K30; Propylenglycol.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

24 Monate.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern!

Durchdrückpackung im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Packung mit 1 × 21 Filmtabletten
Packung mit 3 × 21 Filmtabletten
Packung mit 6 × 21 Filmtabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

PFIZER PHARMA PFE GmbH
Linkstr. 10
10785 Berlin
Tel.: 0800 8535555
Fax: 0800 8545555

8. ZULASSUNGSNUMMER

6728693.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
21. November 1977

Datum der Verlängerung der Zulassung:
05. Dezember 2005

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2016

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin