

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Conceplan® M
500 Mikrogramm/ 30 Mikrogramm Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Filmtablette enthält 500 µg Norethisteron und 30 µg Ethinylestradiol.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Lactose

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Weißer, runde konvexe Tabletten mit Filmüberzug

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Orale Kontrazeption

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Bei bekannter oder vermuteter Schwangerschaft darf die Einnahme von Conceplan M nicht begonnen oder fortgesetzt werden.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen

Dosierung

Die Tabletten müssen jeden Tag etwa zur gleichen Zeit, falls erforderlich mit etwas Flüssigkeit, in der auf der Blisterpackung angegebenen Reihenfolge eingenommen werden. Über 21 aufeinander folgende Tage muss jeweils 1 Filmtablette täglich eingenommen werden.

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.

Mit der Einnahme der Tabletten aus der nächsten Blisterpackung wird nach einer 7-tägigen Einnahmepause begonnen. In der Regel kommt es 2 bis 4 Tage nach Einnahme der letzten Filmtablette zu einer Ab-

bruchblutung. Diese kann noch andauern, wenn mit der Einnahme aus der nächsten Blisterpackung begonnen wird.

Beginn der Einnahme von Conceplan M

Keine vorherige Verwendung hormonaler Kontrazeptiva im letzten Monat

Mit der Tabletteneinnahme ist am 1. Tag des natürlichen Zyklus (d. h. am 1. Tag der Menstruationsblutung) zu beginnen. Wenn die Einnahme zwischen Tag 2 und 5 begonnen wird, wird während der ersten 7 Tage der Tabletteneinnahme eine zusätzliche empfängnisverhütende Maßnahme empfohlen.

Wechsel von einem anderen kombinierten hormonalen Kontrazeptivum (kombinierte orale Kontrazeptiva [KOK], Vaginalring, transdermales Pflaster)

Mit der Einnahme von Conceplan M soll bevorzugt am Tag nach der Einnahme der letzten wirkstoffhaltigen Tablette des zuvor eingenommenen Kombinationspräparates (oder nach der Entfernung des Rings oder des Pflasters) begonnen werden, spätestens aber am Tag nach dem üblichen tablettenfreien (ringfreien, pflasterfreien) Intervall, bzw. am Tag nach der Einnahme der letzten wirkstofffreien Tablette des zuvor eingenommenen Kombinationspräparates.

Wechsel von einem Gestagenmonopräparat (Minipille, Injektionspräparat, Implantat, Intrauterinsystem [IUS])

Bei vorheriger Einnahme der Minipille kann an jedem beliebigen Tag gewechselt werden (die Umstellung von einem Implantat oder IUS muss am Tag der Entfernung erfolgen, die von einem Injektionspräparat zu dem Zeitpunkt, an dem die nächste Injektion fällig wäre). Jedoch ist in allen Fällen während der ersten 7 Tage der Einnahme von Conceplan M eine zusätzliche empfängnisverhütende Methode 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

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 jedoch 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 Tabletteneinnahme

Conceplan M enthält eine niedrige Dosierung der beiden Hormone und demzufolge ist die Spanne der kontrazeptiven Wirksamkeit eng, wenn eine Tablette vergessen wurde.

Wird die Filmtablette **innerhalb von 12 Stunden** nach dem üblichen Einnahmezeitpunkt eingenommen, ist der Konzeptionsschutz nicht eingeschränkt. Die Einnahme der vergessenen Filmtablette soll in diesem Fall sofort nachgeholt werden. Alle darauffolgenden Filmtabletten sind dann wieder zur gewohnten Zeit einzunehmen.

Wenn der Einnahmezeitpunkt **um mehr als 12 Stunden** überschritten wird, ist der Konzeptionsschutz nicht mehr voll gewährleistet.

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

Bei vergessenen Tabletteneinnahmen sind grundsätzlich 2 Punkte zu beachten:

1. Die Einnahme der Filmtabletten darf nie länger als 7 Tage unterbrochen werden.
2. Um eine ausreichende Suppression des Hypothalamus-Hypophysen-Ovarialsystems zu erreichen, ist eine ununterbrochene Einnahme der Filmtabletten über 7 Tage erforderlich.

Entsprechend können für die tägliche Praxis folgende Empfehlungen gegeben werden:

1. Woche

Die Anwenderin sollte die letzte vergessene Filmtablette einnehmen, sobald sie merkt, dass sie diese vergessen hat, selbst wenn dies bedeutet, dass sie 2 Filmtabletten zur gleichen Zeit einnimmt. Die weitere Filmtabletteneinnahme erfolgt dann zur gewohnten Zeit. In den nächsten 7 Tagen soll jedoch zusätzlich eine nicht-hormonale Verhütungsmethode, z. B. ein Kondom, angewendet werden.

Wenn in den vorausgegangenen 7 Tagen Geschlechtsverkehr stattgefunden hat, sollte die Möglichkeit einer Schwangerschaft in Betracht gezogen werden. Das Risiko einer Schwangerschaft ist umso höher, je mehr Tabletten vergessen wurden und je näher dies zeitlich am regulären einnahmefreien Intervall liegt.

2. Woche

Die Anwenderin sollte die letzte vergessene Filmtablette einnehmen, sobald sie bemerkt, dass sie diese vergessen hat, auch wenn dies bedeutet, dass 2 Filmtabletten zur gleichen Zeit einzunehmen sind. Die weitere Einnahme der Filmtabletten erfolgt dann zur üblichen Zeit. Vorausgesetzt, dass die Einnahme der Filmtabletten an den 7 Tagen vor der ersten vergessenen Filmtablette korrekt erfolgt ist, besteht keine Notwendigkeit, zusätzliche Maßnahmen zur Empfängnisverhütung anzuwenden. War dies nicht der Fall oder wurde mehr als 1 Filmtablette vergessen, soll die Anwendung zusätzlicher kontrazeptiver Maßnahmen über 7 Tage empfohlen werden.

3. Woche

Aufgrund des bevorstehenden 7-tägigen einnahmefreien Intervalls ist ein voller Kon-

zeptionsschutz nicht mehr gewährleistet. Jedoch lässt sich eine Herabsetzung der empfängnisverhütenden Wirkung durch eine Anpassung des Einnahmeschemas verhindern. Bei Einhalten einer der beiden folgenden Vorgehensweisen besteht daher keine Notwendigkeit zusätzlicher kontrazeptiver Maßnahmen, vorausgesetzt, die Filmtabletteneinnahme an den 7 Tagen vor der ersten vergessenen Filmtablette erfolgte korrekt. Wenn dies nicht der Fall ist, soll die Anwenderin wie unter Punkt 1 beschrieben vorgehen und außerdem in den nächsten 7 Tagen zusätzliche nicht-hormonale Maßnahmen zur Empfängnisverhütung anwenden.

1. Die Anwenderin soll die Einnahme der letzten vergessenen Filmtablette so schnell wie möglich nachholen, auch wenn dies bedeutet, dass 2 Filmtabletten zur gleichen Zeit eingenommen werden. Die Einnahme der restlichen Filmtabletten erfolgt dann wieder zur üblichen Zeit. Mit der Einnahme der Filmtabletten aus der nächsten Blisterpackung wird direkt nach Aufbrauchen der Filmtabletten der aktuellen Blisterpackung begonnen, d. h., zwischen den beiden Packungen liegt kein einnahmefreies Intervall. Es ist dabei unwahrscheinlich, dass es bei der Anwendung der zweiten Packung zur üblichen Entzugsblutung kommt, allerdings können noch während der Einnahme Schmier- oder Durchbruchblutungen auftreten.
2. Es ist auch möglich, die Einnahme weiterer Filmtabletten aus der angebrochenen Blisterpackung abzubrechen und die Einnahmepause vorzuziehen. 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.

Wenn die Anwenderin mehrere Filmtabletten vergessen hat und danach in der ersten normalen Einnahmepause keine Entzugsblutung eingetreten ist, muss die Möglichkeit einer Schwangerschaft in Betracht gezogen werden.

Verhalten bei gastrointestinalen Störungen

Bei schweren gastrointestinalen Störungen werden die Wirkstoffe möglicherweise nicht vollständig aufgenommen und es sollten zusätzliche empfängnisverhütende Maßnahmen angewendet werden. Falls es innerhalb der ersten 3 bis 4 Stunden nach der Einnahme von Conceplan M zu Erbrechen oder schwerem Durchfall kommt, gelten dieselben Anwendungshinweise wie bei vergessener Filmtabletteneinnahme (siehe auch Abschnitt 4.4). Wenn das gewohnte Einnahmeschema beibehalten werden soll, muss die zusätzlich einzunehmende Filmtablette aus einer anderen Blisterpackung eingenommen werden. Bei anhaltenden oder wiederkehrenden gastrointestinalen Störungen sollten zusätzlich nicht hormonale Kontrazeptionsmethoden angewendet und der Arzt informiert werden.

Verschieben des Termins der Periode und Veränderung des Wochentags des Periodenbeginns

Um die Menstruation 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 Blisterpackung aufgebraucht ist. Während dieser Zeit kann es gehäuft zu Durchbruch- oder Schmierblutungen kommen. Nach der darauffolgenden regulären 7-tägigen Einnahmepause kann die Einnahme von Conceplan M wie üblich fortgesetzt werden.

Um den Beginn der Menstruation auf einen anderen Wochentag zu verschieben, kann die Einnahmepause um die gewünschte Zahl von Tagen verkürzt werden. Je kürzer die Einnahmepause der Tabletten ist, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit, dass die Abbruchblutung ausbleibt und während der Einnahme aus der folgenden Blisterpackung Durchbruch- bzw. Schmierblutungen auftreten (genau wie beim Hinauszögern der Menstruation).

4.3 Gegenanzeigen

Kombinierte orale Kontrazeptiva (KOK) dürfen bei Vorliegen einer der folgenden Erkrankungen nicht angewendet werden. Wenn eine dieser Erkrankungen während der Anwendung des KOK zum ersten Mal auftritt, muss das Arzneimittel sofort abgesetzt werden.

- bestehende Schwangerschaft oder Verdacht darauf
- Vorliegen einer oder Risiko für eine venöse Thromboembolie (VTE)
 - venöse Thromboembolie – bestehende VTE (auch unter Therapie mit Antikoagulanzen) oder VTE in der Vorgeschichte (z. B. tiefe Venenthrombose [TVT] oder Lungenembolie [LE])
 - bekannte erbliche oder erworbene Prädisposition für eine venöse Thromboembolie, wie z. B. APC-Resistenz (einschließlich Faktor-V-Leiden), Antithrombin-III-Mangel, Protein-C-Mangel oder Protein-S-Mangel
- größere Operationen mit längerer Immobilisierung (siehe Abschnitt 4.4)
- hohes Risiko für eine venöse Thromboembolie aufgrund mehrerer Risikofaktoren (siehe Abschnitt 4.4)
- Vorliegen einer oder Risiko für eine arterielle Thromboembolie (ATE)
 - arterielle Thromboembolie – bestehende ATE, ATE in der Vorgeschichte (z. B. Myokardinfarkt) oder Erkrankung im Prodromalstadium (z. B. Angina pectoris)
 - zerebrovaskuläre Erkrankung – bestehender Schlaganfall, Schlaganfall oder prodromale Erkrankung (z. B. transitorische ischämische Attacke [TIA]) in der Vorgeschichte
 - bekannte erbliche oder erworbene Prädisposition für eine arterielle Thromboembolie, eine thrombogene Valvulopathie oder thrombogene Herzrhythmusstörungen

- Migräne mit fokalen neurologischen Symptomen in der Vorgeschichte, wie z. B. Aura
- hohes Risiko für eine arterielle Thromboembolie aufgrund mehrerer Risikofaktoren (siehe Abschnitt 4.4) oder eines schwerwiegenden Risikofaktors wie:
 - Diabetes mellitus mit Gefäßveränderungen
 - schwere Hypertonie (nicht kontrollierbar)
 - schwere Dyslipoproteinämie
 - Rauchen (siehe Abschnitt 4.4)
- bestehende oder vorausgegangene Lebererkrankungen, solange sich die Leberfunktionswerte nicht normalisiert haben (auch Dubin-Johnson- und Rotor-Syndrom)
- bestehende oder vorausgegangene Lebertumoren (gutartig oder bösartig)
- bekannte oder vermutete sexualhormonabhängige, maligne Tumoren (z. B. der Mamma oder des Endometriums)
- diagnostisch nicht abgeklärte vaginale Blutungen
- Amenorrhö unbekannter Ursache
- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe Norethisteron und Ethinylestradiol oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile

Conceplan M ist kontraindiziert bei der gleichzeitigen Anwendung von Arzneimitteln, die Ombitasvir/ Paritaprevir/ Ritonavir und Dasabuvir enthalten oder von Arzneimitteln, die Glecaprevir/ Pibrentasvir enthalten (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

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, bzw. Anzeichen für eine mögliche Thrombose (auch Netzhautthrombose), Embolie oder Myokardinfarkt (siehe „Warnhinweise“ weiter unten)
- 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, bzw. 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 einge-

schränkter Leberfunktion werden Steroidhormone vermindert metabolisiert.

- akute Entgleisung eines Diabetes mellitus
- Neu- oder Wiederauftreten einer Porphyrie

Erkrankungen/ Risikofaktoren, die eine besondere ärztliche Überwachung erfordern:

- Rauchen
- Frauen ab 35 Jahre (siehe „Warnhinweise“ weiter unten)
- Adipositas
- 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)
- Migräne
- Depressionen
- Epilepsie. Bei einer Zunahme epileptischer Anfälle unter Conceplan M sollte die Anwendung anderer kontrazeptiver Methoden in Betracht gezogen werden.
- 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.
- 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 ggf. 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). Bei Frauen mit unkontrollierter Dyslipidämie sollten alternative Verhütungsmethoden in Betracht gezogen werden.
- Sichelzellenanämie
- Chorea minor (Sydenham)
- vorausgegangene Lebererkrankungen
- Gallenblasenerkrankungen
- Uterus myomatosus
- chronisch-entzündliche Darmerkrankungen (Morbus Crohn, Colitis ulcerosa)
- Otosklerose
- Lupus erythematodes
- Porphyrie
- hämolytisch-urämisches Syndrom
- längere Immobilisierung (siehe auch unter „Gründe für die sofortige Beendigung der Einnahme von Conceplan M“)

Warnhinweise

Die Einnahme von KOK ist mit einem erhöhten Risiko verschiedener, schwerwiegender Erkrankungen wie Herzinfarkt, Thromboembolie, Schlaganfall und Leberneoplasie verbunden. Daher sollte die Eignung von Conceplan M 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 ent-

scheiden, ob die Anwendung von Conceplan M beendet werden sollte.

Thromboembolische Erkrankungen und andere Gefäßerkrankungen

Risiko für eine venöse Thromboembolie (VTE)

Die Anwendung jedes kombinierten hormonalen Kontrazeptivums (KHK) erhöht das Risiko für eine venöse Thromboembolie (VTE) im Vergleich zur Nichtanwendung. **Die Entscheidung, Conceplan M anzuwenden, 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 Conceplan M,**
- **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.

Das 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.

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).

Conceplan M ist kontraindiziert, wenn bei einer Frau mehrere Risikofaktoren gleichzeitig bestehen, die sie insgesamt einem hohen Risiko für eine Venenthrombose aussetzen (siehe Abschnitt 4.3). Weist eine Frau mehr als einen Risikofaktor auf, ist es möglich, dass der Anstieg des Risikos das Risiko der Summe der einzelnen Faktoren übersteigt – in diesem Fall muss ihr Gesamtrisiko für eine VTE in Betracht gezogen werden. Wenn das Nutzen/ Risiko-Verhältnis als ungünstig erachtet wird, darf ein KHK nicht verschrieben werden (siehe Abschnitt 4.3).

Siehe Tabelle

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

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

Tabelle: Risikofaktoren für VTE

Risikofaktor	Anmerkung
Adipositas (Body-Mass-Index über 30 kg/m ²)	Das Risiko nimmt mit steigendem BMI deutlich zu. Besonders wichtig, wenn weitere Risikofaktoren vorliegen.
Längere Immobilisierung, größere Operationen, jede Operation an Beinen oder Hüfte, neurochirurgische Operation oder schweres Trauma	In diesen Fällen ist es ratsam, die Einnahme der Filmtabletten (bei einer geplanten Operation mindestens 4 Wochen vorher) zu unterbrechen und frühestens 2 Wochen nach der kompletten Mobilisierung wieder aufzunehmen. Es ist eine andere nicht-hormonale Verhütungsmethode anzuwenden, um eine ungewollte Schwangerschaft zu verhindern. (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)
Hinweis: Eine vorübergehende Immobilisierung einschließlich einer Flugreise von > 4 Stunden Dauer kann ebenfalls einen Risikofaktor für eine VTE darstellen, insbesondere bei Frauen mit weiteren Risikofaktoren.	Eine antithrombotische Therapie muss erwogen werden, wenn Conceplan M nicht vorab abgesetzt wurde.
Familiäre Vorbelastung (jede venöse Thromboembolie bei einem Geschwister oder Elternteil, insbesondere in relativ jungen Jahren, z. B. jünger als 50 Jahre).	Bei Verdacht auf eine genetische Prädisposition ist die Frau zur Beratung an einen Spezialisten zu überweisen, bevor eine Entscheidung über die Anwendung eines KHKs getroffen wird.
Andere Erkrankungen, die mit einer VTE verknüpft sind.	Krebs, systemischer Lupus erythematodes, hämolytisch-urämisches Syndrom, chronisch entzündliche Darmerkrankung (Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa) und Sichelzellerkrankheit
Zunehmendes Alter	Insbesondere älter als 35 Jahre
Die ersten 3 bis 4 Wochen nach einer Geburt oder einer Fehlgeburt im 2. Trimenon.	siehe auch Abschnitt 4.2

Symptome einer VTE (tiefe Beinvenenthrombose und Lungenembolie)

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

Bei einer tiefen Beinvenenthrombose (TVT) können folgende Symptome auftreten:

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

Bei einer Lungenembolie (LE) können folgende Symptome auftreten:

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

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

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

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

Risiko für eine arterielle Thromboembolie (ATE)

Epidemiologische Studien haben die Anwendung von KHK mit einem erhöhten Risiko für arterielle Thromboembolie (Myokardinfarkt) oder apoplektischen Insult (z. B. transitorische ischämische Attacke, Schlaganfall) in Verbindung gebracht. Arterielle thromboembolische Ereignisse können tödlich verlaufen.

Risikofaktoren für ATE

Das Risiko für arterielle thromboembolische Komplikationen oder einen apoplektischen Insult bei Anwenderinnen von KHK erhöht sich bei Frauen, die Risikofaktoren aufweisen (siehe Tabelle). Conceplan M 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-Verhältnisses darf ein KHK nicht verschrieben werden (siehe Abschnitt 4.3).

Siehe Tabelle

Tabelle: Risikofaktoren für ATE

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

Symptome einer ATE

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

Bei einem apoplektischen Insult können folgende Symptome auftreten:

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

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

Bei einem Myokardinfarkt (MI) können folgende Symptome auftreten:

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

Tumorerkrankungen

Zervix

Einige epidemiologische Studien weisen darauf hin, dass die langfristige Anwendung von KOK mit einem erhöhten Risiko für Gebärmutterhalskrebs verbunden ist. Es besteht aber noch immer Unstimmigkeit darüber, in welchem Ausmaß dieser Befund auch auf das Sexualverhalten und auf andere Faktoren, wie z. B. das humane Papillomavirus (HPV), zurückzuführen ist.

Mamma

Eine Metaanalyse, basierend auf 54 epidemiologischen Studien, ergab, dass Frauen, die derzeit KOK einnehmen, ein geringfügig erhöhtes Brustkrebs-Risiko (RR = 1,24) aufweisen. Dieses erhöhte Risiko geht innerhalb von 10 Jahren nach Absetzen der KOK allmählich zurück. Da Brustkrebs bei Frauen unter 40 Jahren relativ selten auftritt, ist die Anzahl zusätzlicher Brustkrebsereignisse bei ehemaligen oder momentanen Anwenderinnen oraler Kontrazeptiva klein im Vergleich zum Gesamtrisiko für Brustkrebs. Diese Studien liefern keinen Nachweis der Ursachen.

Das beobachtete erhöhte Risiko ist möglicherweise auf eine frühzeitigere Diagnose des Brustkrebses bei Anwenderinnen, die biologischen Wirkungen der KOK oder auch auf eine Kombination von beiden zurückzuführen. Die bei Anwenderinnen diagnostizierten Tumore scheinen in einem früheren klinischen Stadium zu sein als die bei Nicht-Anwenderinnen diagnostizierten Tumore.

Leber

In seltenen Fällen sind bei Anwenderinnen von KOK gutartige und noch seltener bösartige Lebertumoren beobachtet worden. In

Einzelfällen rupturierten diese und führten zu lebensbedrohlichen intraabdominellen Blutungen.

Wenn starke Oberbauchbeschwerden, Lebervergrößerung oder Anzeichen intraabdomineller Blutungen auftreten, soll ein Lebertumor in die differentialdiagnostischen Überlegungen einbezogen werden.

Sonstige Erkrankungen

Hypertriglyzeridämie

Frauen mit einer Hypertriglyzeridämie oder einer diesbezüglich positiven Familienanamnese können ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Pankreatitis unter der Einnahme von KOK haben.

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 nicht-hormonale 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“).

Depressionen

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

Angioödem

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

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.

ALT-Erhöhungen

Während klinischer Studien mit Patienten, die gegen Hepatitis-C-Virusinfektionen (HCV) mit Arzneimitteln mit Ombitasvir/ Paritaprevir/ Ritonavir und Dasabuvir mit oder ohne Ribavirin behandelt wurden, traten Transaminase (ALT)-Erhöhungen um mehr als das 5-Fache des oberen Normalwertes signifikant häufiger bei Frauen auf, die Ethinylestradiol-haltige Arzneimittel wie kombinierte hormonale Kontrazeptiva (KHK) einnahmen. Zusätzlich wurden auch bei Patienten, die mit Glecaprevir/ Pibrentasvir behandelt wurden, ALT-Erhöhungen bei Frauen, die Ethinylestradiol-haltige Arzneimittel wie KHKs einnahmen, beobachtet (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).

Ärztliche Untersuchung/ Beratung

Vor der Einleitung oder Wiederaufnahme der Behandlung mit Conceplan M 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 Conceplan M im Vergleich zu anderen KHK, die Symptome einer VTE und ATE, die bekannten Risikofaktoren und darauf, was im Falle einer vermuteten Thrombose zu tun ist.

Die Anwenderin ist zudem anzuweisen, die Packungsbeilage sorgfältig zu lesen und die darin gegebenen Ratschläge zu befolgen. Die Häufigkeit und Art der Untersuchungen sollte den gängigen Untersuchungsleitlinien entsprechen und individuell auf die Frau abgestimmt werden.

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

Verminderte Wirksamkeit

Die kontrazeptive Wirksamkeit von Conceplan M kann beeinträchtigt sein

- wenn die Einnahme von Filmtabletten vergessen wird
- 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).

Unregelmäßige Blutungen

Bei allen KOK kann es, insbesondere in den ersten Monaten der Anwendung, zu unregelmäßigen Blutungen (Schmier- oder Durchbruchblutungen) kommen. Eine Beurteilung dieser Zwischenblutungen ist deshalb erst nach einer Umstellungsphase von ungefähr 3 Zyklen sinnvoll. Die Art und Dosis des Gestagens kann hierfür von Bedeutung sein. Wenn diese unregelmäßigen Blutungen bestehen bleiben oder nach vormals regelmäßigen Zyklen auftreten, sollten nicht-hormonelle Ursachen in Betracht gezogen werden und angemessene diagnostische Maßnahmen zum Ausschluss von Malignität oder Schwangerschaft eingeleitet werden. Eine Ausschabung kann notwendig sein. 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 Abschnitte 4.2 und 4.5).

Es ist möglich, dass es bei einigen Anwenderinnen während der Einnahmepause zu keiner Abbruchblutung kommt. Wenn das KOK wie in Abschnitt 4.2 beschrieben eingenommen wurde, ist eine Schwangerschaft unwahrscheinlich. Wenn die Einnahme jedoch vor der ersten ausgebliebenen Ab-

bruchblutung nicht vorschriftsmäßig erfolgt ist oder in zwei aufeinanderfolgenden Zyklen die Abbruchblutung ausbleibt, muss eine Schwangerschaft mit Sicherheit ausgeschlossen werden, bevor die Anwendung des KOK fortgesetzt wird.

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

Wichtige Informationen über bestimmte sonstige Bestandteile von Conceplan M

Conceplan M enthält Lactose-Monohydrat. Patientinnen mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Conceplan M nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Einfluss anderer Arzneimittel auf Conceplan M

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

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

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

Reduzierte Absorption:

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

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

Rifampicin, Rifabutin, Barbiturate, Antiepileptika (wie Barbexaolon, Carbamazepin, Phenytoin, Primidon, Oxcarbazepin, Topiramamat und Felbammat), Griseofulvin, Modafinil, einige Proteaseinhibitoren (z. B. Ritonavir). Pflanzliche Präparate, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten, sollen nicht gleichzeitig mit Conceplan M angewen-

det werden, da sie die kontrazeptive Wirksamkeit von Conceplan M reduzieren können. Über Durchbruchblutungen und unbeabsichtigte Schwangerschaften wurde berichtet. Der enzyminduzierende Effekt kann bis zu 2 Wochen nach Beendigung der Behandlung mit Johanniskraut anhalten.

Substanzen mit unterschiedlicher Wirkung auf die Clearance von KOK, wie z. B.: Ritonavir, Nevirapin

Viele HIV/ HCV-Proteaseinhibitoren (z. B. Indinavir) und nicht-nukleosidale Reverse-Transkriptase-Hemmer können bei gleichzeitiger Verabreichung mit KOK die Plasmakonzentrationen von Gestagenen und Estrogenen erhöhen oder senken. Diese Veränderungen können in einigen Fällen klinisch relevant sein.

Erniedrigte Serumkonzentrationen von Ethinylestradiol/Norethisteron können zu vermehrten Durchbruchblutungen und Zyklusstörungen führen und die kontrazeptive Wirksamkeit von Conceplan M herabsetzen.

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 (starke und moderate CYP 3A4-Inhibitoren), wie Imidazol-Antimykotika (z. B. Itraconazol, Voriconazol, Fluconazol), Verapamil, Makrolide (z. B. Clarithromycin, Erythromycin, Troleandomycin), Indinavir, Diltiazem und Grapefruitsaft können die Plasmakonzentrationen von Estrogen und Gestagen oder beiden erhöhen.

Erhöhte Norethisteron-/ Ethinylestradiolspiegel im Serum können zu vermehrtem Auftreten und verstärkter Ausprägung von Nebenwirkungen führen.

Einfluss von Conceplan M auf andere Arzneimittel

Troleandomycin kann bei gleichzeitiger Gabe mit KOKs das Risiko einer intrahepatischen Cholestase erhöhen.

Norethisteron/ Ethinylestradiol 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), Ciclosporin, Theophyllin und Glukokortikoide
- über die Induktion der hepatischen Glukuronidierung mit der Folge erniedrigter Serumkonzentrationen, z. B. von Clofibrat, Morphin, Lorazepam (sowie einigen anderen Benzodiazepinen) und Lamotrigin

In vitro ist Ethinylestradiol ein reversibler Inhibitor von CYP 2C19, CYP 1A1 und CYP 1A2 sowie ein Mechanismus basierter Inhibitor von CYP 3A4/ 5, CYP 2C8 und CYP 2J2. In klinischen Studien führte die Anwendung eines hormonalen Kontrazeptivums, das Ethinylestradiol enthält, nicht zu einem erhöhten oder nur zu einem schwa-

chen Anstieg der Plasmakonzentrationen von CYP 3A4-Substraten (z. B. Midazolam), während die Plasmakonzentrationen von CYP 1A2-Substraten schwach (z. B. Theophyllin) oder mäßig (z. B. Melatonin und Tizanidin) erhöht sein konnten.

Der Bedarf an Insulin oder oralen Antidiabetika kann infolge einer Beeinflussung der Glukosetoleranz verändert sein.

Andere Formen von Wechselwirkungen

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 der Dosis der angewendeten Hormone.

Pharmakodynamische Gegenanzeigen

Die gleichzeitige Anwendung mit Arzneimitteln, die Ombitasvir/ Paritaprevir/ Ritonavir und Dasabuvir mit oder ohne Ribavirin oder Glecaprevir/ Pibrentasvir enthalten, kann das Risiko von ALT-Erhöhungen steigern (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4). Deshalb müssen Conceplan M Anwenderinnen auf eine alternative Verhütungsmethode (z. B. Verhütungsmittel, die nur ein Progestin enthalten oder nicht-hormonelle Methoden) wechseln, bevor sie mit der Behandlung mit dieser Arzneimittelkombination beginnen. 2 Wochen nach Beendigung der Behandlung mit dieser Arzneimittelkombination kann mit Conceplan M wieder begonnen werden.

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 Gestagenen und Estrogenen, 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 angewendet werden, da die Milchproduktion reduziert sein kann und geringe Wirkstoff-

mengen in die Muttermilch übergehen. Wenn möglich, sollten bis zum vollständigen Abstillen des Kindes nicht hormonale Kontrazeptionsmethoden angewendet werden. Das erhöhte VTE-Risiko in der Zeit nach der Geburt sollte vor der erneuten Anwendung nach einer Anwendungspause bedacht werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

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 Einnahme von kombinierten oralen Kontrazeptiva ist verbunden mit einem erhöhten Risiko für:

- arterielle und venöse thromboembolische Erkrankungen (z. B. venöse Thrombosen, Lungenembolien, zerebrovaskuläre Ereignisse [ischämischer und hämorrhagischer Schlaganfall, transitorische ischämische Attacke], Herzinfarkt)
- Lebertumoren
- Zervixkarzinom
- Mammakarzinom

Nähere Angaben siehe Abschnitt 4.4.

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

Weiterhin wurden die folgenden Nebenwirkungen unter Anwendung von Conceplan M beobachtet:

Siehe Tabelle auf Seite 7

Weiterhin wurden unter Anwendung kombinierter oraler Kontrazeptiva folgende Nebenwirkungen berichtet (siehe auch Abschnitt 4.4):

- 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

Organsystem	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)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			Vaginitis, einschließlich Candidiasis		
Erkrankungen des Immunsystems			Allergische Reaktionen		Verschlimmerung der Symptome eines erblichen und erworbenen Angioödems
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 Knochenerkrankungen			Beinbeschwerden	Muskelkrämpfe in den Beinen, Rückenschmerzen	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Schmier- und Zwischenblutungen	Brustspannen, Dysmenorrhoe, Amenorrhö, 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	

- Verschlechterung einer Chorea minor (Sydenham)
- Verschlechterung einer Depression
- Verschlechterung chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen (Morbus Crohn und Colitis ulcerosa)
- Abnahme der Folsäurespiegel im Blut

Die Häufigkeit der Diagnose Brustkrebs ist unter KOK-Anwenderinnen leicht erhöht. Da Brustkrebs bei Frauen unter 40 Jahren selten auftritt, ist das Risiko an Brustkrebs zu erkranken im Verhältnis zum Gesamtrisiko gering. Ein kausaler Zusammenhang mit der Anwendung von KOK ist nicht bekannt. Für weitere Informationen siehe Abschnitte 4.3 und 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: <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: Gestagene und Estrogene, Fixkombinationen
ATC-Code: G03AA05

Conceplan M ist ein Kombinationspräparat zur oralen Kontrazeption (KOK) und enthält Norethisteron (NET) und Ethinylestradiol (EE).

Die kontrazeptive Wirkung der KOK beruht auf der Wechselwirkung verschiedener Faktoren. Die wichtigsten dieser Faktoren sind die Hemmung der Ovulation und die Veränderungen des Zervikalschleims.

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 Eigenschaften

Norethisteron

Resorption

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.

Verteilung

Norethisteron ist im Serum zu 35 % an SHBG und zu 60 % an Albumin gebunden. Das scheinbare Verteilungsvolumen von Norethisteron beträgt 0,6 l/kg.

Biotransformation

Die wichtigsten Metabolisierungsschritte des Norethisterons sind die Reduktion des Ring A und Hydroxylierungsreaktionen. Die Metaboliten werden mit Schwefelsäure und Glucuronsäure konjugiert ausgeschieden.

Elimination

Die Halbwertszeit liegt zwischen 0,5 und 3 Stunden (Verteilungsphase) bzw. zwischen 4 und 13 Stunden (Eliminationsphase). Die Metaboliten werden in Form ihrer Schwefelsäure- und Glucuronsäurekonjugate im Verhältnis 4:6 über den Stuhl und im Urin ausgeschieden.

Fließgleichgewicht

Die Steady-State-Konzentrationen von Norethisteron werden innerhalb von 7 Tagen erreicht.

Ethinylestradiol

Resorption

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.

Verteilung

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.

Biotransformation

Die Metabolisierung erfolgt primär als Hydroxylierungsreaktion. Ethinylestradiol und seine oxidativen Metaboliten werden hauptsächlich mit Glucuron- und/ oder Schwefelsäure konjugiert.

Elimination

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

Fließgleichgewicht

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.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Das Toxizitätsprofil von Norethisteron und Ethinylestradiol 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. 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 präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Es sollte jedoch berücksichtigt werden, dass Sexualsteroid das Wachstum bestimmter hormonabhängiger Gewebe und Tumoren fördern können

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!
Blisterpackung 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

Tabletten, die nicht mehr verwendet werden, sollten nicht über das regionale Abwassersystem entsorgt werden. Bitte bringen Sie die Packungen in Ihre Apotheke oder lassen Sie sich vom Apotheker über eine geeignete Entsorgungsmöglichkeit informieren. Diese Maßnahmen dienen dem Schutz der Umwelt.

7. INHABER DER ZULASSUNG

PFIZER PHARMA GmbH
Linkstr. 10
10785 Berlin
Tel.: 030 550055-51000
Fax: 030 550054-10000

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

May 2022

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt