FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ALICE NIO 0,03 mg/2 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Filmtablette enthält 0,03 mg Ethinylestradiol und 2 mg Chlormadinonacetat.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung
Eine Filmtablette enthält 75,27 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette
Die Tabletten sind rosafarben, rund, bikonvex, mit einem Durchmesser von ungefähr 5,7 mm.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Hormonelle Kontrazeption

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Es muss jeden Tag zur selben Zeit eine Filmtablette (vorzugsweise am Abend) an 21 aufeinanderfolgenden Tagen eingenommen werden, gefolgt von einer siebentägigen Einnahmepause, in der keine Filmtabletten eingenommen werden; innerhalb dieses Zeitraums sollte eine menstruationsähnliche Entzugsblutung zwei bis vier Tage nach der Einnahme der letzten Tablette eintreten. Nach der siebentägigen Einnahmepause wird die Einnahme aus der nächsten Blisterpackung ALICE NIO fortgesetzt, und zwar unabhängig davon, ob die Blutung schon beendet ist oder noch andauert.

Art der Anwendung

Die Filmtablette sollte aus der Blisterpackung gedrückt werden, wobei jeweils die mit dem entsprechenden Wochentag gekennzeichnete Tablette eingenommen und unzerkaut, gegebenenfalls zusammen mit etwas Flüssigkeit, geschluckt werden sollte. Die Tabletten werden täglich in Pfeilrichtung entnommen.

Einnahmebeginn der Filmtabletten

Keine vorherige Einnahme eines hormonellen Kontrazeptivums (während des letzten Menstruationszyklus)
Die erste Filmtablette sollte am ersten Tag des natürlichen Monatszyklus der Frau, d. h. am ersten Blutungstag der nächsten Monatsblutung (Menstruation), eingenommen werden. Wenn die erste Filmtablette am ersten Zyklustag eingenommen wird, beginnt der Empfängnisschutz mit dem ersten Einnahmetag und besteht auch während der siebentägigen Einnahmepause.

Die erste Filmtablette kann auch am 2. bis 5. Tag des Menstruationszyklus eingenommen werden, unabhängig davon, ob die Blutung aufgehört hat oder nicht. In diesem Fall müssen während der ersten 7 Einnahmetage zusätzliche Barrieremethoden zur Empfängnisverhütung ergriffen werden.

Wenn die Menstruation mehr als 5 Tage vorher eingesetzt hat, sollte die Frau angewiesen werden, ihre nächste Menstruation abzuwarten, bevor sie mit der Einnahme von ALICE NIO beginnt.

Bei Umstellung von einem anderen hormonellen Kontrazeptivum auf ALICE NIO

Umstellung von einem anderen Kombinationspräparat zur hormonellen Kontrazeption
Die Frau sollte mit der Einnahme von ALICE NIO am Tag nach der üblichen Einnahmepause oder dem Placebotabletten-Intervall ihres vorherigen kombinierten hormonellen Kontrazeptivums beginnen.

Umstellung von einem Gestagenmonopräparat (Progestogen only pill „POP“)
Die erste ALICE NIO Filmtablette sollte am Tag nach Absetzen des Gestagenmonopräparats eingenommen werden. Während der ersten 7 Tage müssen zusätzliche Barrieremethoden zur Empfängnisverhütung ergriffen werden.

Umstellung von einer kontrazeptiven Hormoninjektion oder einem Implantat
Mit der Einnahme von ALICE NIO kann am Tag der Entfernung des Implantats oder dem Tag der ursprünglich geplanten Injektion begonnen werden. Während der ersten 7 Tage müssen zusätzliche Barrieremethoden zur Empfängnisverhütung ergriffen werden.

Nach einer Fehlgeburt oder einem Schwangerschaftsabbruch im 1. Trimenon
Nach einer Fehlgeburt oder einem Schwangerschaftsabbruch im 1. Trimenon kann mit der Einnahme von ALICE NIO sofort begonnen werden. In diesem Fall sind keine weiteren empfängnisverhütenden Maßnahmen erforderlich.

Nach der Entbindung oder einer Fehlgeburt oder einem Abort im 2. Trimenon
Nach der Entbindung können Frauen, die nicht stillen, 21 bis 28 Tage post partum mit der Einnahme beginnen, wobei in diesem Fall keine zusätzlichen mechanischen empfängnisverhütenden Maßnahmen erforderlich sind.
Wenn die Einnahme mehr als 28 Tage nach der Entbindung beginnt, sind während der ersten 7 Tage zusätzliche mechanische empfängnisverhütende Maßnahmen erforderlich.

Falls die Frau bereits Geschlechtsverkehr hatte, muss eine Schwangerschaft vor dem Einnahmebeginn ausgeschlossen werden oder die Frau muss bis zum Beginn ihrer nächsten Menstruationsblutung mit der Einnahme warten.

Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6)
ALICE NIO sollte nicht von stillenden Frauen eingenommen werden.

Nach Absetzen von ALICE NIO
Nachdem ALICE NIO abgesetzt worden ist, kann der laufende Zyklus um ungefähr eine Woche verlängert sein.

Unregelmäßige Tabletteneinnahme

Wenn eine Filmtablette vergessen wurde, die Einnahme jedoch **innerhalb von 12 Stunden** nachgeholt wurde, sind keine weiteren empfängnisverhütenden Maßnahmen erforderlich. Die Tabletteneinnahme sollte normal fortgesetzt werden.

Wenn der Zeitraum, in dem die Einnahme einer Filmtablette vergessen wurde, **12 Stunden überschreitet**, kann die kontrazeptive Wirkung des Produkts beeinträchtigt sein. Das Vorgehen bei unregelmäßiger Tabletteneinnahme kann sich an folgenden beiden Grundregeln orientieren:

1. Die Tabletteneinnahme darf niemals länger als 7 Tage unterbrochen werden.
2. Die Tabletten müssen mindestens 7 Tage ohne Unterbrechung eingenommen werden, um eine ausreichende Suppression des Hypothalamus-Hypophysen-Ovarien-Systems zu erreichen.

Die letzte vergessene Filmtablette sollte umgehend eingenommen werden, selbst wenn dies bedeutet, dass zwei Tabletten auf einmal eingenommen werden müssen. Die nächsten Filmtabletten sollten nach dem normalen Schema eingenommen werden. Zusätzlich sind weitere Barrieremethoden zur Empfängnisverhütung, z. B. Kondome, für die nächsten 7 Tage anzuwenden. Wenn Tabletten in der 1. Zykluswoche ausgelassen wurden und es in den 7Tagen vor der versäumten Tabletteneinnahme (einschließlich der Einnahmepause) zum Geschlechtsverkehr gekommen ist, kann keine eine Schwangerschaft nicht mehr ausgeschlossen werden. Je mehr Tabletten vergessen wurden und je näher dies am Zeitraum nach der regulären Einnahmepause geschieht, desto höher ist das Schwangerschaftsrisiko.

Wenn die laufende Packung weniger als 7 Tabletten enthält, muss mit der nächsten Packung ALICE NIO begonnen werden, sobald die Tabletten der laufenden Packung verbraucht sind, d. h., es soll zwischen den Packungen keine Einnahmepause bestehen. Es wird dabei wahrscheinlich nicht zur üblichen Entzugsblutung bis zum Aufbrauchen der zweiten Packung kommen, es können aber gehäuft Durchbruch- bzw. Schmierblutungen während der Tabletteneinnahme auftreten. Falls nach Einnahme der zweiten Packung die Entzugsblutung ausbleibt, sollte ein Schwangerschaftstest durchgeführt werden.

Maßnahmen bei Erbrechen oder Durchfall
Wenn es zu Erbrechen innerhalb von 4 Stunden nach der Tabletteneinnahme oder zu schwerem Durchfall kommt, ist die Resorption möglicherweise unvollständig und eine zuverlässige Empfängnisverhütung nicht mehr gewährleistet. In diesem Fall ist gemäß den Anleitungen unter „Unregelmäßige Tabletteneinnahme“ (siehe oben) zu verfahren. ALICE NIO sollte weiter eingenommen werden.

Zeitliches Verschieben einer Entzugsblutung
Um eine Regelblutung hinauszuzögern, sollte die Frau ohne Einnahmepause mit der nächsten Blisterpackung ALICE NIO fortfahren. Die zeitliche Verschiebung kann so lange wie gewünscht bis zum Ende der zweiten Packung erfolgen. In dieser Zeit kann es zu Durchbruch- oder

Schmierblutungen kommen. Nach der üblichen siebentägigen Einnahmepause wird dann die regelmäßige Einnahme von ALICE NIO fortgesetzt.

Soll die Regelblutung auf einen anderen Wochentag verschoben werden als dies nach dem aktuellen Schema der Fall ist, kann die bevorstehende Einnahmepause um eine beliebige Anzahl an Tagen verkürzt werden. Je kürzer diese Pause ist, desto höher ist das Risiko, dass die Entzugsblutung ausbleibt und es während der Einnahme aus der nächsten Packung zu Durchbruch- und Schmierblutungen kommt (genau wie beim zeitlichen Verschieben einer Regelblutung).

4.3 Gegenanzeigen

Kombinierte hormonelle Kontrazeptiva (KHK) dürfen unter den folgenden Bedingungen nicht angewendet werden. Die Einnahme von ALICE NIO muss unverzüglich beendet werden, wenn einer dieser Umstände während der Einnahme auftritt:

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Verlust der Kontrolle über den Diabetes mellitus
- Unkontrollierte Hypertonie oder eine signifikante Blutdruckerhöhung (ständige Werte über 140/90 mmHg)
- Vorliegen einer oder Risiko für eine venöse Thromboembolie (VTE)
  - Venöse Thromboembolie – bestehende VTE (auch unter Therapie mit Antikoagulanzien) oder VTE in der Vorgeschichte (z. B. tiefe Venenthrombose [TVT] oder Lungenembolie [LE])
  - Bekannte erbliche oder erworbene Prädisposition für eine venöse Thromboembolie, wie z. B. APC-Resistenz (einschließlich Faktor-V-Leiden), Antithrombin-III-Mangel, Protein-C-Mangel oder Protein-S-Mangel
  - Größere Operationen mit längerer Immobilisierung (siehe Abschnitt 4.4)
  - Hohes Risiko für eine venöse Thromboembolie aufgrund mehrerer Risikofaktoren (siehe Abschnitt 4.4)
- Vorliegen einer oder Risiko für eine arterielle Thromboembolie (ATE)
  - Arterielle Thromboembolie – bestehende ATE, ATE in der Vorgeschichte (z. B. Myokardinfarkt) oder Erkrankung im Prodromalstadium (z. B. Angina pectoris)
  - Zerebrovaskuläre Erkrankung – bestehender Schlaganfall, Schlaganfall oder prodromale Erkrankung (z. B. transitorische ischämische Attacke [TIA]) in der Vorgeschichte
  - Bekannte erbliche oder erworbene Prädisposition für eine arterielle Thromboembolie, wie z. B. Hyperhomocysteinämie und Antiphospholipid-Antikörper (Anticardiolipin-Antikörper, Lupusantikoagulans)
  - Migräne mit fokalen neurologischen Symptomen in der Vorgeschichte
  - Hohes Risiko für eine arterielle Thromboembolie aufgrund mehrerer Risikofaktoren (siehe Abschnitt 4.4) oder eines schwerwiegenden Risikofaktors wie:
    - Diabetes mellitus mit Gefäßschädigung
    - Schwere Hypertonie
    - Schwere Dyslipoproteinämie
- Hepatitis, Ikterus, Leberfunktionsstörungen, solange sich die Leberfunktionswerte nicht normalisiert haben
- Generalisierter Pruritus und Cholestase insbesondere während einer vorangegangenen Schwangerschaft oder Estrogentherapie
- Dubin-Johnson Syndrom, Rotor-Syndrom, Störungen der Gallensekretion
- Vorangegangene oder bestehende Lebertumoren
- Starker epigastrischer Schmerz, Hepatomegalie oder Symptome für Intraabdominalblutungen (siehe Abschnitt 4.8)
- Erstes oder erneutes Auftreten von Porphyrie (alle 3 Formen, insbesondere die erworbene Porphyrie)

- Bestehende oder vorausgegangene hormonempfindliche bösartige Tumore, z. B. Brust- oder Gebärmuttertumore
- Schwere Fettstoffwechselstörungen
- Bestehende oder vorausgegangene Pankreatitis, falls diese mit schwerer Hypertriglyzeridämie assoziiert ist
- Erstmaliges Auftreten migräneartiger oder gehäuftes Auftreten ungewohnt starker Kopfschmerzen
- Akute sensorische Ausfälle, z. B. Seh- oder Hörstörungen
- Motorische Störungen (insbesondere Paresen)
- Zunahme epileptischer Anfälle
- Schwere Depressionen
- Otosklerose mit Verschlechterung in vorangegangenen Schwangerschaften
- Ungeklärte Amenorrhö
- Endometriumhyperplasie
- Ungeklärte Genitalblutungen
- Meningeom oder Meningeom in der Anamnese

Ein schwerwiegender Risikofaktor oder mehrere Risikofaktoren für eine venöse oder arterielle Thrombose können eine Gegenanzeige darstellen (siehe Abschnitt 4.4).

ALICE NIO ist kontraindiziert bei der gleichzeitigen Anwendung von Arzneimitteln, die Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir, Dasabuvir, Glecaprevir/Pibrentasvir oder Sofosbuvir/Velpatasavir/Voxilaprevir enthalten (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Warnhinweise
Rauchen erhöht das Risiko für schwere kardiovaskuläre Nebenwirkungen des kombinierten hormonellen Kontrazeptivums (KHK). Dieses Risiko nimmt mit zunehmendem Altem und Zigarettenkonsum zu und ist besonders ausgeprägt bei Frauen über 35 Jahren. Frauen über 35 Jahre, die rauchen, sollen andere Verhütungsmethoden anwenden.

Die Einnahme von KHK ist mit einem erhöhten Risiko für verschiedene schwerwiegende Erkrankungen wie Herzinfarkt, Thromboembolie, Schlaganfall oder Leberneoplasie verbunden. Das Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko ist bei Vorliegen anderer Risikofaktoren wie Hypertonie, Hyperlipidämie, Übergewicht und Diabetes deutlich erhöht.

Die Eignung von ALICE NIO sollte mit der Frau besprochen werden, falls eine der im Folgenden aufgeführten Erkrankungen oder Risikofaktoren vorliegt. Bei einer Verschlechterung oder dem ersten Auftreten einer dieser Erkrankungen oder Risikofaktoren ist der Anwenderin anzuraten, sich an ihren Arzt zu wenden, um zu entscheiden, ob die Anwendung von ALICE NIO beendet werden sollte.

Meningeome

In Verbindung mit der Anwendung von Chlormadinonacetat wurde über das Auftreten von Meningeomen (einzeln und multipel), insbesondere bei hohen Dosen und längerer Anwendung (mehrere Jahre), berichtet. Anwenderinnen sollten gemäß klinischer Praxis auf Anzeichen und Symptome von Meningeomen überwacht werden. Wenn bei einer Patientin ein Meningeom diagnostiziert wird, muss als Vorsichtsmaßnahme jede Behandlung mit chlormadinonacetathaltigen Arzneimitteln abgebrochen werden.
Einige Belege deuten darauf hin, dass das Risiko für ein Meningeom nach Beendigung der Behandlung mit Chlormadinonacetat sinken könnte.

Thromboembolien und andere Gefäßerkrankungen

Ergebnisse epidemiologischer Studien weisen auf eine Verbindung zwischen der Einnahme hormoneller Kontrazeptiva und einem erhöhten Risiko venöser und arterieller thromboembolischer Erkrankungen wie Herzinfarkt, Apoplex, tiefe Venenthrombose und Lungenembolie hin. Diese Ereignisse sind selten. Äußerst selten wurde bei Anwenderinnen von KHK über eine Thrombose in anderen Blutgefäßen berichtet, wie z. B. in Venen und Arterien von Leber, Mesenterium, Nieren oder Retina.

Risiko für eine venöse Thromboembolie (VTE)
Die Anwendung jedes kombinierten hormonellen Kontrazeptivums (KHK) erhöht das Risiko für eine venöse Thromboembolie (VTE) im Vergleich zur Nichtanwendung. **Arzneimittel, die Levonorgestrel, Norgestimat oder Norethisteron enthalten, sind mit dem geringsten Risiko für eine VTE verbunden. Bisher ist nicht bekannt, wie hoch das Risiko mit ALICE NIO im Vergleich zu diesen Arzneimitteln mit dem geringsten Risiko ist. Die Entscheidung, ein Arzneimittel anzuwenden, das nicht zu denen mit dem geringsten VTE Risiko gehört, sollte nur nach einem Gespräch mit der Frau getroffen werden, bei dem sicherzustellen ist, dass sie Folgendes versteht: das Risiko für eine VTE bei Anwendung von KHK, wie ihre vorliegenden individuellen Risikofaktoren dieses Risiko beeinflussen, und dass ihr Risiko für VTE in ihrem allerersten Anwendungsjahr am höchsten ist. Es gibt zudem Hinweise, dass das Risiko erhöht ist, wenn die Anwendung eines KHK nach einer Unterbrechung von 4 oder mehr Wochen wieder aufgenommen wird.**

Ungefähr 2 von 10.000 Frauen, die kein KHK anwenden und nicht schwanger sind, erleiden im Verlauf eines Jahres eine VTE. Bei einer einzelnen Frau kann das Risiko jedoch in Abhängigkeit von ihren zugrunde liegenden Risikofaktoren bedeutend höher sein (siehe unten).

Epidemiologische Studien mit Frauen, die niedrig dosierte (< 50 µg Ethinylestradiol) kombinierte hormonelle Kontrazeptiva anwenden, ergaben, dass im Verlauf eines Jahres bei ca. 6 bis 12 von 10.000 Frauen eine VTE auftritt.

Ungefähr 6[1] von 10.000 Frauen, die ein levonorgestrelhaltiges KHK anwenden, erleiden im Verlauf eines Jahres eine VTE.

Bisher ist nicht bekannt, wie das Risiko mit chlormadinonhaltigen KHK im Vergleich zum Risiko mit levonorgestrelhaltigen KHK aussieht.

Die Anzahl an VTE pro Jahr unter niedrig dosierten KHK ist geringer als die erwartete Anzahl während der Schwangerschaft oder in der Zeit nach der Geburt.

VTE verlaufen in 1 - 2 % der Fälle tödlich.

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).
ALICE NIO 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

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

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

Tabelle 1: Risikofaktoren für VTE

Risikofaktor	**Anmerkung**
Adipositas (Body-Mass-Index über 30 kg/m^2)	Das Risiko nimmt mit steigendem BMI deutlich zu. Besonders wichtig, wenn weitere Risikofaktoren vorliegen.
Längere Immobilisierung, größere Operationen, jede Operation an Beinen oder Hüfte, neurochirurgische Operation oder schweres Trauma 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.	In diesen Fällen ist es ratsam, die Anwendung des Pflasters/der Tablette/des Rings (bei einer geplanten Operation mindestens vier Wochen vorher) zu unterbrechen und erst zwei Wochen nach der kompletten Mobilisierung wieder aufzunehmen. Es ist eine andere Verhütungsmethode anzuwenden, um eine ungewollte Schwangerschaft zu verhindern. Eine antithrombotische Therapie muss erwogen werden, wenn ALICE NIO 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 Ulcerative Colitis) und Sichelzellkrankheit
Zunehmendes Alter	Insbesondere älter als 35 Jahre

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

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

Symptome einer VTE (tiefe Beinvenenthrombose und Lungenembolie)

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

Bei einer tiefen Beinvenenthrombose (TVT) können folgende Symptome auftreten:
- unilaterale Schwellung des Beins und/oder Fußes oder entlang einer Beinvene
- Schmerz oder Druckschmerz im Bein, der möglicherweise nur beim Stehen oder Gehen bemerkt wird
- Erwärmung des betroffenen Beins; gerötete oder entfärbte Haut am Bein

Bei einer Lungenembolie (LE) können folgende Symptome auftreten:
- plötzliches Auftreten unerklärlicher Kurzatmigkeit oder schnellen Atmens
- plötzlich auftretender Husten, möglicherweise in Verbindung mit Hämoptoe
- 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). ALICE NIO 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).

Tabelle 2: Risikofaktoren für ATE

Risikofaktor	**Anmerkung**
Zunehmendes Alter	Insbesondere älter als 35 Jahre
Rauchen	Frauen ist anzuraten, nicht zu rauchen, wenn sie ein KHK anwenden möchten. Frauen über 35 Jahren, die weiterhin rauchen, ist dringend zu empfehlen, eine andere Verhütungsmethode anzuwenden.
Hypertonie	
Adipositas (Body-Mass-Index über 30 kg/m²)	Das Risiko nimmt mit steigendem BMI deutlich zu. Besonders wichtig bei Frauen mit zusätzlichen Risikofaktoren.
Familiäre Vorbelastung (jede arterielle Thromboembolie bei einem Geschwister oder Elternteil, insbesondere in relativ jungen Jahren, d. h. jünger als 50 Jahre)	Bei Verdacht auf eine genetische Prädisposition ist die Frau zur Beratung an einen Spezialisten zu überweisen, bevor eine Entscheidung über die Anwendung eines KHKs getroffen wird.
Migräne	Ein Anstieg der Häufigkeit oder des Schweregrads der Migräne während der Anwendung von KHK (die einem zerebrovaskulären Ereignis vorausgehen kann) kann ein Grund für ein sofortiges Absetzen sein.
Andere Erkrankungen, die mit unerwünschten Gefäßereignissen verknüpft sind	Diabetes mellitus, Hyperhomocysteinämie, Erkrankung der Herzklappen und Vorhofflimmern, Dyslipoproteinämie und systemischer Lupus erythematodes.

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 Bewusstlos werden 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, Gefühl der Schwere, 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

Anwenderinnen von KHK müssen unbedingt darauf hingewiesen werden, bei möglichen Thrombosesymptomen ihren Arzt aufzusuchen. Bei Verdacht auf Thrombose oder bestätigter Thrombose muss ALICE NIO abgesetzt werden.

Tumore

Einige epidemiologische Studien weisen darauf hin, dass die Langzeitanwendung von hormonellen Kontrazeptiva bei Frauen, die mit humanem Papillomavirus (HPV) infiziert sind, einen Risikofaktor für die Entwicklung eines Zervixkarzinoms darstellt. Es besteht allerdings Uneinigkeit darüber, in welchem Ausmaß dieses Ergebnis durch andere Faktoren (z. B. Unterschiede in der Anzahl an Sexualpartnern oder in der Anwendung von mechanischen Verhütungsmethoden) beeinflusst wird (siehe auch „Ärztliche Untersuchung/Beratung “).

Einer Metaanalyse aus 54 epidemiologischen Studien zufolge besteht während der Anwendung von KHK ein geringfügig erhöhtes relatives Brustkrebsrisiko (RR = 1,24). Innerhalb von 10 Jahren nach Absetzen des KHK geht dieses erhöhte Risiko allmählich auf das altersentsprechende Hintergrundrisiko zurück. Da Brustkrebs bei Frauen im Alter von unter 40 Jahren selten vorkommt, ist die Zahl der zusätzlichen Brustkrebsdiagnosen bei derzeitigen und früheren KHK-Anwenderinnen im Verhältnis zum Brustkrebsrisiko insgesamt gering.

In seltenen Fällen wurden unter der Einnahme hormoneller Kontrazeptiva gutartige Lebertumoren und in noch selteneren Fällen bösartige Lebertumoren gemeldet. In Einzelfällen führten diese Tumoren lebensbedrohlichen intraabdominellen Blutungen. Bei Auftreten starker, nicht spontan reversibler Schmerzen im Oberbauch, Lebervergrößerung oder Zeichen intraabdomineller Blutungen muss daher ein Lebertumor in Betracht gezogen werden und ALICE NIO abgesetzt werden.

Andere Erkrankungen

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.

Ein geringfügiger Anstieg des Blutdrucks zeigte sich bei vielen Frauen unter der Einnahme hormoneller Kontrazeptiva, allerdings ist ein klinisch signifikanter Anstieg selten. Der Zusammenhang zwischen der Einnahme hormoneller Kontrazeptiva und einem klinisch manifesten Hypertonus wurde bisher nicht bestätigt. Wenn unter der Einnahme der Blutdruck klinisch signifikant ansteigt, sollte ALICE NIO nicht mehr eingenommen und der Hypertonus behandelt werden. Die Einnahme von ALICE NIO kann fortgesetzt werden, sobald sich unter der antihypertensiven Therapie normotensive Blutdruckwerte zeigen.

Bei Frauen mit Schwangerschaftsherpes in der Vorgeschichte kann es zu erneutem Auftreten unter KHK kommen. Bei Frauen mit Hypertriglyzeridämie in der eigenen oder Familienanamnese ist bei der Anwendung von KHK das Risiko für eine Pankreatitis erhöht.

Akute oder chronische Leberfunktionsstörungen machen eine Unterbrechung der Einnahme des Kombinationspräparates zur hormonellen Kontrazeption erforderlich, bis die Marker für die Leberfunktion wieder im Normalbereich liegen. Auch ein Rezidiv eines in einer vorausgegangenen Schwangerschaft oder während einer früheren Anwendung von Geschlechtshormonen aufgetretenen cholestatischen Ikterus macht das Absetzen von Kombinationspräparaten zur hormonellen Kontrazeption erforderlich.

KHK können die periphere Insulin-Resistenz oder die Glucose-Toleranz beeinflussen. Daher sollten Diabetikerinnen während der Einnahme hormoneller Kontrazeptiva sorgfältig überwacht werden.

Gelegentlich kann es zu einem Chloasma kommen, insbesondere wenn in der Vorgeschichte Chloasma gravidarum bekannt ist. Frauen, die zu Chloasma neigen, sollten sich daher unter der Einnahme hormoneller Kontrazeptiva nicht direkt der Sonne oder ultraviolettem Licht aussetzen.

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

<u>Vorsichtsmaßnahmen</u>
Bestimmte Krankheiten und/oder Zustände können durch die Einnahme von Estrogen oder Estrogen/Gestagenkombinationen negativ beeinflusst werden. Hier ist eine besondere ärztliche Überwachung erforderlich:
- Epilepsie
- Multiple Sklerose
- Tetanie
- Migräne (siehe auch Abschnitt 4.3)
- Asthma
- Herz- oder Niereninsuffizienz
- Sydenham Chorea (Veitstanz)
- Diabetes mellitus (siehe auch Abschnitt 4.3)
- Lebererkrankungen (siehe auch Abschnitt 4.3)
- Dyslipoproteinämien (siehe auch Abschnitt 4.3)
- Autoimmunerkrankungen (einschließlich des systemischen Lupus erythematodes)
- Adipositas
- Hypertonie (siehe auch Abschnitt 4.3)
- Endometriose

- Varizen
- Phlebitis (siehe auch Abschnitt 4.3)
- Blutgerinnungsstörungen (siehe auch Abschnitt 4.3)
- Mastopathie
- Uterusmyome
- Herpes gestationis
- Depressionen (siehe auch Abschnitt 4.3)
- Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen (Morbus Crohn, Ulcerative Colitis; siehe auch Abschnitt 4.8)

Ärztliche Untersuchung/Beratung
Vor der Einleitung oder Wiederaufnahme der Behandlung mit ALICE NIO 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 ALICE NIO im Vergleich zu anderen KHK, die Symptome einer VTE und ATE, die bekannten Risikofaktoren und darauf, was im Falle einer vermuteten Thrombose zu tun ist.

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

Die Anwenderinnen sind darüber aufzuklären, dass hormonelle Kontrazeptiva nicht vor HIV-Infektionen (AIDS) und anderen sexuell übertragbaren Krankheiten schützen.

Verminderung der Wirksamkeit
Die vergessene Einnahme einer Tablette (siehe „Unregelmäßige Tabletteneinnahme“), Erbrechen oder Darmbeschwerden einschließlich Durchfall, die gleichzeitige langfristige Einnahme von bestimmten Arzneimitteln (siehe Abschnitt 4.5) oder, sehr selten, Stoffwechselstörungen, können die Wirksamkeit der Empfängnisverhütung beeinflussen.

Beeinflussung der Zyklusstabilität

Durchbruchblutungen und Schmierblutungen

Alle hormonellen Kontrazeptiva können irreguläre vaginale Blutungen (Durchbruchblutung und Schmierblutung) insbesondere in den ersten Einnahmezyklen hervorrufen. Aus diesem Grund ist eine medizinische Beurteilung unregelmäßiger Zyklen erst nach einer Anpassungsperiode von ca. drei Zyklen sinnvoll. Wenn die Durchbruchblutungen anhalten oder es nach zuvor regelmäßigen Zyklen unter ALICE NIO zu Durchbruchblutungen kommt, empfiehlt sich eine eingehende Untersuchung, zum Ausschluss einer Schwangerschaft oder einer organischen Störung. Wenn dies ausgeschlossen wurde, kann ALICE NIO weiter eingenommen oder zu einem anderen Präparat gewechselt werden.

Zwischenblutungen können Hinweise auf eine reduzierte kontrazeptive Wirksamkeit sein (siehe „Unregelmäßige Tabletteneinnahme“, „Maßnahmen bei Erbrechen oder Durchfall“ und Abschnitt 4.5).

Ausbleiben der Entzugsblutung

Nach der 21-tägigen Einnahme kommt es normalerweise zu einer Entzugsblutung. Gelegentlich und insbesondere in den ersten Monaten der Tabletteneinnahme, kann die Entzugsblutung ausbleiben, aber dies muss kein Hinweis auf eine verminderte empfängnisverhütende Wirkung sein. Wenn die Blutung nach einem Einnahmezyklus ausbleibt, in dem keine Tablette vergessen worden ist, die Einnahmepause von sieben Tagen nicht verlängert worden ist, keine anderen Arzneimittel gleichzeitig eingenommen worden sind und es nicht zum Erbrechen oder Durchfall gekommen ist, ist eine Empfängnis unwahrscheinlich und die Einnahme von ALICE NIO kann fortgesetzt werden. Wenn ALICE NIO vor der ersten ausgebliebenen Entzugsblutung nicht gemäß diesen Anweisungen angewendet wurde oder die Entzugsblutung in 2 aufeinanderfolgenden Zyklen nicht eintritt, muss vor der weiteren Anwendung eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden.

Pflanzliche Präparate, die Johanniskraut (Hypericum perforatum) enthalten, sollten bei Anwendung von ALICE NIO nicht verwendet werden (siehe Abschnitt 4.5).

Dieses Arzneimittel enthält Lactose
Patientinnen mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten ALICE NIO nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Hinweis: Zur Identifizierung möglicher Wechselwirkungen sollte die Fachinformation der Begleitmedikamente herangezogen werden.

Pharmakodynamische Wechselwirkungen
Während klinischer Studien mit Patienten, deren Hepatitis-C-Virus-Infektionen (HCV) mit Arzneimitteln behandelt wurden, die Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir mit oder ohne Ribavirin enthielten, traten Erhöhungen der Transaminase (ALT) bis über das 5- Fache des oberen normalen Grenzwertes (Upper Limit of Normal, ULN) signifikant häufiger bei Frauen auf, die ethinylestradiolhaltige kombinierte hormonelle Kontrazeptiva (KHK) verwendeten. Außerdem wurden ALT-Erhöhungen auch bei Frauen beobachtet, die ethinylestradiolhaltige Arzneimittel wie KHK verwendeten und mit Glecaprevir/Pibrentasvir oder mit Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.3).

Deshalb müssen ALICE NIO-Anwenderinnen auf eine alternative Verhütungsmethode (z. B. Verhütungsmittel, die nur ein Progestin enthalten oder nicht-hormonelle Methoden) wechseln, bevor sie mit der Behandlung mit diesen Arzneimittelkombinationen beginnen. Zwei Wochen nach Beendigung der Behandlung mit diesen Arzneimittelkombinationen kann mit ALICE NIO wieder begonnen werden.

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Einfluss anderer Arzneimittel auf ALICE NIO
Wechselwirkungen können mit Arzneimitteln auftreten, die mikrosomale Enzyme induzieren; dies kann zu einer erhöhten Clearance von Sexualhormonen und zu Durchbruchblutungen und/oder kontrazeptivem Versagen führen.

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

Kurzzeitbehandlung
Frauen, die mit einem enzyminduzierenden Arzneimittel behandelt werden, sollten vorübergehend zusätzlich zum KOK eine Barrieremethode oder eine andere Verhütungsmethode anwenden. Die

Barrieremethode muss während der gesamten Zeit der Behandlung mit der Begleitmedikation und noch 28 Tage nach deren Absetzen angewendet werden.
Falls die Arzneimittelbehandlung über das Ende der Tabletten der KOK-Packung hinausgeht, sollte sofort ohne Einnahmepause mit der Einnahme aus der nächsten Packung des KOK begonnen werden.

Langzeitbehandlung
Bei Frauen unter längerfristiger Behandlung mit enzym-induzierenden Wirkstoffen wird die Anwendung einer anderen zuverlässigen, nicht-hormonellen Verhütungsmethode empfohlen.

In der Literatur wurden die folgenden Wechselwirkungen berichtet:

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

Die folgenden Arzneimittel/Wirkstoffe können die Serumkonzentrationen von Ethinylestradiol erniedrigen, indem sie die gastrointestinale Motilität erhöhen oder die Resorption beeinträchtigen: Metoclopramid, Aktivkohle

Substanzen mit variablen Wirkungen auf die Clearance von KOK
Bei gleichzeitiger Verabreichung mit KOK können viele Kombinationen von HIV-Protease-Inhibitor und nicht-nucleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitor inklusive Kombinationen mit HCV-Inhibitoren die Plasmakonzentrationen von Estrogenen oder Progestagenen erhöhen oder erniedrigen. Die Auswirkungen solcher Veränderungen können in manchen Fällen klinisch relevant sein.

Daher sollte die Fachinformation von gleichzeitig verabreichten HIV/HCV-Arzneimitteln zu Rate gezogen werden, um potentielle Wechselwirkungen und etwaige damit in Zusammenhang stehende Empfehlungen festzustellen. Im Zweifelsfall sollten Frauen, die unter einer Therapie mit Protease-Inhibitoren oder nicht-nucleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren stehen, eine zusätzliche Barrieremethode zur Verhütung anwenden.

Folgende Arzneimittel/Wirkstoffe können die Ethinylestradiol-Serumkonzentration erhöhen:
- Wirkstoffe, die die Sulfatierung von Ethinylestradiol in der Darmwand 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 oder Troleandomycin

Einfluss von ALICE NIO auf andere Arzneimittel
Orale Kontrazeptiva können den Stoffwechsel bestimmter anderer Wirkstoffe beeinflussen. Demnach können die Plasma- und Gewebekonzentrationen entweder zunehmen oder abnehmen.
- über die Hemmung hepatisch-mikrosomaler Enzyme mit der Folge erhöhter Serumkonzentration von Wirkstoffen wie Diazepam (und anderen Benzodiazepinen, die hydroxyliert werden), Ciclosporin, Theophyllin und Prednisolon
- über die Induktion der hepatischen Glucuronidierung mit der Folge erniedrigter Serumkonzentrationen von z. B. Lamotrigin, Clofibrat, Paracetamol, Morphin und Lorazepam

Der Bedarf an Insulin oder oralen Antidiabetika kann infolge einer Beeinflussung der Glucosetoleranz verändert sein (siehe Abschnitt 4.4).

Die Angaben können auch für vor Kurzem eingenommene/angewandte Arzneimittel gelten.

Die Fachinformationen der jeweils verordneten Arzneimittel sollten auf mögliche Wechselwirkungen mit ALICE NIO hin überprüft werden.

Labortests
Die Anwendung von kontrazeptiven Steroiden kann die Ergebnisse bestimmter Labortests beeinflussen, einschließlich der biochemischen Parameter von Leber, Schilddrüse, Nebennieren- und Nierenfunktion, Plasmaspiegel von (Träger-) Proteinen, z. B. corticosteroid-bindendes Globulin und Lipid/Lipoprotein-Fraktionen, Parameter des Kohlenhydratstoffwechsels und Parameter der Gerinnung und Fibrinolyse. Veränderungen bleiben im Allgemeinen im normalen Laborbereich.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
ALICE NIO ist in der Schwangerschaft nicht angezeigt. Vor Beginn der Anwendung des Arzneimittels ist eine Schwangerschaft auszuschließen. Tritt unter Therapie mit ALICE NIO eine Schwangerschaft ein, ist das Präparat sofort abzusetzen. Bisher haben sich aus den umfangreichen epidemiologischen Studien klinisch keine Hinweise auf teratogene und fetotoxische Wirkungen ergeben, wenn Estrogene in Kombination mit anderen Progestagenen in ähnlicher Dosierung, wie sie in ALICE NIO vorliegen, versehentlich während der Schwangerschaft eingenommen wurden. Obwohl tierexperimentelle Studien eine Reproduktionstoxizität gezeigt haben (siehe Abschnitt 5.3), haben klinische Daten von über 330 exponierten Schwangeren für Chlormadinonacetat keine Hinweise auf eine embryotoxische Wirkung ergeben.

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

Stillzeit
Die Laktation kann durch Estrogene beeinflusst werden, da diese die Menge und die Zusammensetzung der Muttermilch verändern können. Kleine Mengen kontrazeptiver Steroide und/oder ihrer Metaboliten können in die Milch ausgeschieden werden und könnten das Kind beeinträchtigen. Daher soll ALICE NIO während der Stillzeit nicht angewendet werden.

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

Es ist nicht bekannt, dass kombinierte hormonelle Kontrazeptiva sich negativ auf die Verkehrstüchtigkeit oder das Bedienen von Maschinen auswirken können.

4.8 Nebenwirkungen

a) Als häufigste Nebenwirkungen (> 20 %) wurden Durchbruch- und Schmierblutungen, Kopfschmerzen und Missempfindungen in der Brust angegeben. Unregelmäßige Blutungen gehen im Allgemeinen mit zunehmender Einnahmedauer von ALICE NIO zurück.
b) Die folgenden Nebenwirkungen wurden nach Einnahme von Chlormadinonacetat und Ethinylestradiol in einer klinischen Studie mit 1.629 Frauen berichtet.

Tabelle 3

Systemorganklasse	**Häufigkeit der Nebenwirkung**					
	Sehr häufig (≥ 1/10)	**Häufig (≥ 1/100, < 1/10)**	**Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)**	**Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)**	**Sehr selten (< 1/10.000)**	**Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			Vaginale Candidose	Vulvovaginitis		
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)			Fibroadenom der Brustdrüse			
Erkrankungen des Immunsystems			Arzneimittelüberempfindlichkeit (einschließlich allergischer Hautreaktionen)			Exazerbation von Symptomen eines hereditären und erworbenen Angioödems
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			Veränderungen der Blutfette einschließlich Hypertriglyzeridämie	Appetitsteigerung		
Psychiatrische Erkrankungen		Depressive Verstimmung, Nervosität, Reizbarkeit	Libido vermindert			
Erkrankungen des Nervensystems		Schwindel, Migräne (und/oder deren Verschlechterung)				
Augenerkrankungen		Sehstörung		Konjunktivitis, Kontaktlinsenunverträglichkeit		
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths				Hörsturz, Tinnitus		

Systemorganklasse	Häufigkeit der Nebenwirkung					
	Sehr häufig (≥ 1/10)	**Häufig (≥ 1/100, < 1/10)**	**Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)**	**Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)**	**Sehr selten (< 1/10.000)**	**Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)**
Gefäßerkrankungen				Hypertonie, Hypotonie, kardiovaskulärer Kollaps, Varizen, Venöse Thrombose, venöse Thromboembolie (VTE), arterielle Thromboembolie[2] (ATE)		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit	Erbrechen	Abdominalschmerz, Bauch aufgetrieben, Diarrhö			
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Akne	Pigmentierungsstörung, Chloasma, Alopezie, trockene Haut, Hyperhidrosis	Urtikaria, Ekzem, Erythem, Pruritus, Verschlechterung einer Psoriasis, Hypertrichose	Erythema nodosum	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Gefühl der Schwere	Rückenschmerzen, Muskelbeschwerden			
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Vaginaler Ausfluss, Dysmenorrhö, Amenorrhö	Schmerzen Unterbauch	Galaktorrhö	Brustvergrößerung, Menorrhagie, prämenstruelles Syndrom		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Ermüdung, Ödem, Gewicht erhöht				
Untersuchungen		Blutdruck erhöht				

[2] siehe Abschnitt „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“

Zusätzlich wurde über folgende Nebenwirkungen, die mit den Wirkstoffen Ethinylestradiol und Chlormadinonacetat in Verbindung gebracht werden, nach der Markteinführung berichtet: Asthenie und allergische Reaktionen einschließlich Angioödem.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen
Weiterhin wurden unter der Anwendung kombinierter hormoneller Kontrazeptiva, einschließlich 0,03 mg Ethinylestradiol und 2 mg Chlormadinonacetat, folgende Nebenwirkungen berichtet:

- Bei Anwenderinnen von KHK wurde ein erhöhtes Risiko für arterielle und venöse thrombotische und thromboembolische Ereignisse einschließlich Myokardinfarkt, Schlaganfall, transitorische ischämische Attacken, Venenthrombose und Lungenembolie beobachtet, die in Abschnitt 4.4 eingehender behandelt werden.
- Ein erhöhtes Risiko für Gallenwegserkrankungen wird bei Langzeiteinnahme von KHK in einigen Studien berichtet.
- In seltenen Fällen wurden gutartige und noch seltener bösartige Lebertumoren unter der Einnahme von hormonellen Kontrazeptiva beobachtet; in vereinzelten Fällen haben diese zu lebensbedrohlichen Blutungen in der Bauchhöhle geführt (siehe Abschnitt 4.4).
- Verschlechterung von chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (Morbus Crohn, Ulcerative Colitis; siehe auch Abschnitt 4.4).

Hinsichtlich weiterer schwerwiegender Nebenwirkungen wie Zervix- oder Mammakarzinom siehe Abschnitt 4.4.

Wechselwirkungen
Durchbruchblutungen und/oder kontrazeptives Versagen können die Folge von Wechselwirkungen anderer Arzneimittel (enzyminduzierender Arzneimittel) mit oralen Kontrazeptiva sein (siehe Abschnitt 4.5).

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

4.9 Überdosierung

Es liegen keine Informationen über schwerwiegende toxische Wirkungen bei einer Überdosierung vor. Es können die folgenden Symptome auftreten: Übelkeit, Erbrechen und insbesondere bei jungen Mädchen eine leichte vaginale Blutung. Antidote gibt es nicht; die Behandlung erfolgt symptomatisch. In seltenen Fällen kann eine Kontrolle des Elektrolyt- und Wasserhaushalts sowie der Leberfunktion erforderlich sein.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Sexualhormone und Modulatoren des Genitalsystems, Gestagene und Estrogene, fixe Kombinationen, ATC-Code: G03AA15

Wirkmechanismus

Unter der kontinuierlichen Einnahme von Ethinylestradiol und Chlormadinonacetat über 21 Tage kommt es zu einer Hemmung der hypophysären FSH- und LH-Sekretion und damit zu einer Hemmung der Ovulation. Das Endometrium proliferiert und wird sekretorisch transformiert. Der Zervixschleim wird in seiner Konsistenz verändert. Dies bewirkt eine Verhinderung der Spermienmigration durch den Zervixkanal und eine Motilitätsänderung der Spermien.

Die niedrigste tägliche Dosis Chlormadinonacetat zur vollen Ovulationshemmung beträgt 1,7 mg. Die volle Transformationsdosis beträgt 25 mg pro Zyklus.

Chlormadinonacetat ist ein antiandrogenes Gestagen. Seine Wirkung basiert auf seiner Fähigkeit, Androgene von ihrem Rezeptor zu verdrängen.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit
In klinischen Studien, bei denen die Einnahme von Chlormadinonacetat 2 mg + Ethinylestradiol 0,03 mg bis zu 2 Jahre bei 1.655 Frauen getestet wurde und mehr als 22.000 Menstruationszyklen untersucht wurden, kam es zu 12 Schwangerschaften. Bei 7 Frauen lagen im Empfängniszeitraum entweder Einnahmefehler, Begleiterkrankungen, die Übelkeit oder Erbrechen verursachten, oder die gleichzeitige Einnahme von Arzneimitteln vor, die dafür bekannt sind, dass sie die empfängnisverhütende Wirkung hormoneller Kontrazeptiva vermindern.

Tabelle 4

Art der Anwendung	**Anzahl der Schwangerschaften**	**Pearl-Index**	**95 % Konfidenzintervall**
Typische Anwendung	12	0,698	[0,389; 1,183]
Fehlerfreie Anwendung	5	0,291	[0,115; 0,650]

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Chlormadinonacetat (CMA)

Resorption
Nach der oralen Einnahme wird Chlormadinonacetat rasch und nahezu vollständig resorbiert. Die systemische Bioverfügbarkeit von CMA ist hoch, da es keinem First-Pass-Metabolismus unterliegt. Die Konzentrationen im Plasma erreichen ihren Spitzenwert nach 1 bis 2 Stunden.

Verteilung
Die Bindung von CMA an menschliche Plasmaproteine, hauptsächlich Albumine, beträgt mehr als 95 %. CMA hat keine Bindungsaffinität zu SHBG oder CBG. CMA wird hauptsächlich im Fettgewebe gespeichert.

Biotransformation
Verschiedene Reduktions- und Oxidationsprozesse und Konjugation zu Glucuroniden und Sulfaten resultieren in einer Vielzahl von Metaboliten. Die Hauptmetaboliten im menschlichen Plasma sind 3α- und 3β-Hydroxy-CMA, deren biologische Halbwertszeiten sich nicht wesentlich von nicht metabolisiertem CMA unterscheiden. Die 3-Hydroxy-Metaboliten weisen eine ähnliche antiandrogene Aktivität wie CMA selbst auf. Im Harn treten die Metaboliten hauptsächlich als Konjugate auf. Nach enzymatischer Spaltung ist der Hauptmetabolit 2α-Hydroxy-CMA neben 3-Hydroxy-Metaboliten und Dihydroxy-Metaboliten.

Elimination
CMA wird aus dem Plasma mit einer durchschnittlichen Halbwertszeit von ungefähr 34 Stunden (nach Einzeldosis) und ungefähr 36 bis 39 Stunden (nach Mehrfachdosen) ausgeschieden. Nach der oralen Einnahme werden CMA und seine Metaboliten sowohl über die Nieren als auch über die Fäzes in ungefähr gleichen Mengen ausgeschieden.

Ethinylestradiol (EE)

Resorption
EE wird nach oraler Einnahme schnell und fast vollständig resorbiert; die durchschnittlichen Spitzenplasmawerte werden nach 1,5 Stunden erreicht. Aufgrund der präsystemischen Konjugation und des First-Pass-Metabolismus in der Leber beträgt die absolute Bioverfügbarkeit nur ungefähr 40 % und unterliegt beträchtlichen interindividuellen Schwankungen (20 bis 65 %).

Verteilung
Die in der Literatur angegebenen Ethinylestradiol-Konzentrationen im Plasma variieren deutlich. Ethinylestradiol ist zu ca. 98 % an Plasmaproteine, fast ausschließlich an Albumin, gebunden.

Biotransformation
Wie natürliche Estrogene wird Ethinylestradiol über (durch Cytochrom P450 katalysierte) Hydroxylierung am aromatischen Ring biotransformiert. Der Hauptmetabolit ist 2-Hydroxy-Ethinylestradiol, der zu weiteren Metaboliten und Konjugaten verstoffwechselt wird. Ethinylestradiol unterliegt einer präsystemischen Konjugation sowohl in der Dünndarmschleimhaut als auch in der Leber. Im Harn werden hauptsächlich Glucuronide und in der Galle und im Plasma hauptsächlich Sulfate vorgefunden.

Elimination
Die durchschnittliche Plasmahalbwertszeit von Ethinylestradiol beträgt ungefähr 12 bis 14 Stunden. Ethinylestradiol wird über die Nieren und die Fäzes im Verhältnis 2:3 ausgeschieden. Das biliär ausgeschiedene Ethinylestradiol-Sulfat unterliegt nach Hydrolyse durch die Darmbakterien dem enterohepatischen Kreislauf.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die akute Toxizität von Estrogenen ist gering. Wegen der ausgeprägten Unterschiede zwischen den Versuchstierarten untereinander sowie im Verhältnis zum Menschen besitzen tierexperimentelle Untersuchungsergebnisse mit Estrogenen nur einen beschränkten prädiktiven Wert für die Anwendung beim Menschen. Bei Versuchstieren zeigte Ethinylestradiol, ein häufig in hormonellen Kontrazeptiva verwendetes synthetisches Estrogen, bereits in relativ geringer Dosierung einen embryoletalen Effekt; Missbildungen des Urogenitaltrakts und eine Feminisierung männlicher Feten wurden beobachtet. Diese Effekte sind als spezies-spezifisch zu bewerten.

Chlormadinonacetat zeigte in Kaninchen, Ratte und Maus embryoletale Effekte. Zudem wurde Teratogenität bei embryotoxischen Dosen in Kaninchen und bereits bei der niedrigsten getesteten Dosis (1 mg/kg/Tag) in Mäusen beobachtet. Die Bedeutung dieser Befunde für die Anwendung am Menschen ist unklar. Präklinische Daten aus konventionellen Studien zur chronischen Toxizität, Genotoxizität und zum karzinogenen Potenzial zeigten keine speziellen Risiken für den Menschen außer denen, die bereits in anderen Kapiteln der Fachinformation beschrieben sind.

Beurteilung der Risiken für die Umwelt (Environmental Risk Assessment [ERA])
Ethinylestradiol stellt ein Risiko für die Lebensgemeinschaft in Oberflächengewässern dar (siehe Abschnitt 6.6).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:
Lactose-Monohydrat
Maisstärke
Povidon K 30
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]

Filmüberzug:
Hypromellose
Macrogol 6000
Talkum
Titandioxid (E 171)
Eisen(III)-oxid (E 172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PVdC//Aluminium-Kalenderblisterpackung, Packungsgrößen: 21 (1 x 21) Filmtabletten, 63 (3 x 21) Filmtabletten oder 126 (6 x 21) Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Dieses Arzneimittel stellt ein Risiko für die Umwelt dar (siehe Abschnitt 5.3).

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

axunio Pharma GmbH
Van-der-Smissen-Straße 1
22767 Hamburg
Deutschland
E-Mail: medinfo@axunio.de

8. ZULASSUNGSNUMMER

7008507.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

03.03.2023

10. STAND DER INFORMATION

13/01/2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Behördlich genehmigtes Schulungsmaterial zu diesem Arzneimittel ist durch Scannen des QR-Codes auf der Fachinformation mit einem Smartphone verfügbar. Die gleichen Informationen finden Sie auch unter der folgenden Internetadresse https://axunio.eu/produkte.