

## FACHINFORMATION

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Amobena  
Ethinylestradiol/Dienogest 0,03 mg/2 mg Filmtabletten

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält:  
Ethinylestradiol 0,03 mg  
Dienogest 2,0 mg

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:  
Lactose-Monohydrat (60,90 mg).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette  
Weiße runde Filmtabletten.

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

- Hormonale Kontrazeption
- Behandlung von mittelschwerer Akne nach Versagen geeigneter topischer Therapien oder einer oralen Antibiotikabehandlung bei Frauen, die sich für die Anwendung eines oralen Kontrazeptivums entscheiden.

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

#### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Art der Anwendung  
Zum Einnehmen.

Dosierung  
Anwendung von Amobena

Amobena muss sowohl für die hormonale Kontrazeption als auch für die Behandlung von Frauen mit mittelschwerer Akne nach den im Folgenden beschriebenen Anweisungen eingenommen werden. Für den Erhalt der kontrazeptiven Wirksamkeit sind die Anweisungen im Abschnitt „Vorgehen bei vergessener Tabletteneinnahme“ zu beachten.

Während 21 aufeinanderfolgenden Tagen muss jeweils 1 Tablette täglich eingenommen werden. Die Tabletten müssen jeden Tag etwa zur gleichen Zeit, falls erforderlich mit etwas Flüssigkeit, in der auf der Blisterpackung angegebenen Reihenfolge eingenommen werden. Mit der Einnahme der Tabletten aus dem nächsten Blister wird nach einer 7-tägigen Einnahmepause begonnen, in der es üblicherweise

zu einer Entzugsblutung kommt. Diese beginnt in der Regel 2 bis 3 Tage nach Einnahme der letzten Tablette und kann noch andauern, wenn mit der Einnahme aus der nächsten Packung begonnen wird. In der Regel dauert es mindestens drei Monate, bis eine Verbesserung der Akne erkennbar wird, und eine weitere Verbesserung wurde nach sechs Monaten Behandlung berichtet. Frauen sollten 3 - 6 Monate nach Behandlungsbeginn und in regelmäßigen Abständen danach untersucht werden, um den Bedarf für eine Fortführung der Behandlung zu beurteilen.

#### Beginn der Einnahme von Amobena

- *Keine vorangegangene Einnahme von hormonalen Kontrazeptiva (im letzten Monat)*  
Mit der Tabletteneinnahme ist am 1. Tag des natürlichen Zyklus (d. h. am 1. Tag der Menstruationsblutung) zu beginnen.
- *Wechsel von einem anderen kombinierten oralen Kontrazeptivum (KOK)*  
Mit der Einnahme von Amobena sollte vorzugsweise am Tag nach Einnahme der letzten wirkstoffhaltigen Tablette (die letzte Tablette, die Wirkstoffe enthält) des zuvor eingenommenen KOK begonnen werden, spätestens aber am Tag nach dem üblichen einnahmefreien Intervall oder der Einnahme der letzten wirkstofffreien Tablette des zuvor eingenommenen KOK.
- *Wechsel von einem Vaginalring oder transdermalem Pflaster*  
Mit der Einnahme von Amobena sollte vorzugsweise am Tag der Entfernung des letzten Ringes oder Pflasters einer Zykluspackung begonnen werden, spätestens aber, wenn die nächste Applikation fällig wäre.
- *Wechsel von einem Gestagenmonopräparat (Minipille, Injektion, Implantat) oder von einem gestagenfreisetzenden Intrauterinpeppar (IUS)*  
Bei vorheriger Einnahme einer Minipille kann an jedem beliebigen Tag gewechselt werden (die Umstellung von einem Implantat oder IUS muss am Tag der Entfernung erfolgen und die Umstellung von einem Injektionspräparat zu dem Zeitpunkt, an dem die nächste Injektion fällig wäre). In jedem Fall ist während der ersten 7 Tage der Tabletteneinnahme zusätzlich die Anwendung einer Barrieremethode erforderlich.
- *Nach einem Abort im ersten Trimenon*  
Es kann sofort mit der Einnahme von Amobena begonnen werden. In diesem Fall sind keine zusätzlichen empfängnisverhütenden Maßnahmen erforderlich.
- *Nach einer Geburt oder einem Abort im zweiten Trimenon*  
Die Anwenderin soll angewiesen werden, an den Tagen 21 bis 28 nach einer Geburt oder nach einem Abort im zweiten Trimenon mit der Einnahme zu beginnen. Bei einem späteren Einnahmebeginn soll die Frau während der ersten 7 Tage zusätzlich eine Barrieremethode anwenden. Wenn jedoch bereits Geschlechtsverkehr stattgefunden hat, muss vor Beginn der Einnahme des KOK eine Schwangerschaft ausgeschlossen oder die erste Menstruationsblutung abgewartet werden.

Zur Anwendung bei stillenden Frauen siehe Abschnitt 4.6.

#### Vorgehen bei vergessener Tabletteneinnahme

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

Wenn die Einnahmezeit um **mehr als 12 Stunden** überschritten wurde, ist der Konzeptionsschutz nicht mehr voll gewährleistet. Bei vergessenen Tabletteneinnahmen sind grundsätzlich 2 Punkte zu beachten:

1. Die Tabletteneinnahme darf nie länger als 7 Tage unterbrochen werden.
2. Um einen ausreichenden Konzeptionsschutz aufzubauen, d. h. eine Suppression des Hypothalamus-Hypophysen-Ovarial-Systems zu erreichen, ist eine ununterbrochene Tabletteneinnahme über 7 Tage erforderlich.

Entsprechend können für die tägliche Praxis folgende Empfehlungen gegeben werden:

#### *Woche 1*

Die Einnahme der vergessenen Tablette soll so schnell wie möglich nachgeholt werden, auch wenn dies bedeutet, dass zwei Tabletten zur gleichen Zeit einzunehmen sind. Die weitere Tabletteneinnahme erfolgt dann zur gewohnten Zeit. In den nächsten 7 Tagen soll jedoch zusätzlich eine Barrieremethode, z. B. ein Kondom, angewendet werden. Wenn in den vergangenen 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.

#### *Woche 2*

Die Einnahme der vergessenen Tablette soll so schnell wie möglich nachgeholt werden, auch wenn dies bedeutet, dass zwei Tabletten zur gleichen Zeit einzunehmen sind. Die weitere Einnahme der Tabletten erfolgt dann zur üblichen Zeit. Vorausgesetzt, dass die Einnahme der Tabletten an den 7 Tagen vor der ersten vergessenen Tablette korrekt erfolgt ist, besteht keine Notwendigkeit, zusätzliche Schutzmaßnahmen anzuwenden. War dies nicht der Fall oder wurde mehr als 1 Tablette vergessen, soll die Anwendung zusätzlicher Schutzmaßnahmen über 7 Tage empfohlen werden.

#### *Woche 3*

Aufgrund des bevorstehenden 7-tägigen einnahmefreien Intervalls kann ein voller Konzeptionsschutz nicht mehr gewährleistet werden. Durch eine Anpassung des Einnahmeschemas lässt sich eine Herabsetzung der empfängnisverhütenden Wirkung dennoch verhindern. Bei Einhalten einer der beiden folgenden Vorgehensweisen besteht daher keine Notwendigkeit zusätzlicher kontrazeptiver Maßnahmen, vorausgesetzt die Tabletteneinnahme an den 7 Tagen vor der ersten vergessenen Tablette erfolgte korrekt. Wenn dies nicht der Fall ist, sollte die Frau wie unter Punkt 1 beschrieben vorgehen und außerdem in den nächsten 7 Tagen zusätzliche Schutzmaßnahmen anwenden.

1. Die Anwenderin soll die Einnahme der letzten vergessenen Tablette so schnell wie möglich nachholen, auch wenn dies bedeutet, dass zwei Tabletten zur gleichen Zeit eingenommen werden. Die Einnahme der restlichen Tabletten erfolgt dann wieder zur üblichen Zeit. Mit der Einnahme aus der nächsten Blisterpackung wird direkt nach Aufbrauchen der aktuellen Blisterpackung begonnen, d. h. zwischen den beiden Packungen soll kein einnahmefreies Intervall liegen. Es ist unwahrscheinlich, dass es bei der Anwenderin vor Aufbrauchen der zweiten Blisterpackung zu einer Entzugsblutung kommt, allerdings können noch während der Einnahme Schmier- oder Durchbruchblutungen auftreten.
2. Es kann auch ein Abbruch der Einnahme aus der aktuellen Blisterpackung empfohlen werden, an den sich ein einnahmefreies Intervall von bis zu 7 Tagen, die Tage der vergessenen Tabletteneinnahme eingerechnet, anschließen sollte. Danach wird mit der Tabletteneinnahme aus der neuen Blisterpackung begonnen.

Bei vergessener Einnahme und anschließendem Ausbleiben einer Entzugsblutung im nächsten regulären einnahmefreien Intervall sollte die Möglichkeit einer Schwangerschaft in Betracht gezogen werden.

#### *Verhalten bei gastrointestinalen Störungen*

Bei schweren gastrointestinalen Störungen werden die Wirkstoffe möglicherweise nicht vollständig aufgenommen und zusätzliche kontrazeptive Maßnahmen sind erforderlich. Bei Erbrechen in den ersten 3 bis 4 Stunden nach der Einnahme der Tablette(n) soll eine weitere Tablette so schnell wie möglich eingenommen werden. Wenn mehr als 12 Stunden vergangen sind, ist nach der unter

Abschnitt 4.2 genannten Vorgehensweise für vergessene Tabletten zu verfahren. Wenn die betroffene Anwenderin nicht von ihrem normalen Einnahmerhythmus abweichen möchte, muss sie die Ersatztablette(n) aus einer anderen Blisterpackung einnehmen.

#### Verschieben der Entzugsblutung

Um die Entzugsblutung hinauszuschieben, soll nach Aufbrauchen einer Blisterpackung Amobena direkt ohne einnahmefreies Intervall mit der Einnahme aus der nächsten Blisterpackung begonnen werden. Die Einnahme kann so lange fortgesetzt werden wie gewünscht, maximal bis zum Ende der zweiten Blisterpackung. Während der Einnahme aus der zweiten Packung kann es zu Durchbruch- oder Schmierblutungen kommen. Nach der regulären 7-tägigen Einnahmepause kann die Einnahme von Amobena wie üblich fortgesetzt werden.

Zur Verschiebung der Entzugsblutung auf einen anderen Wochentag als nach dem bisherigen Einnahmeschema üblich, kann das bevorstehende einnahmefreie Intervall um die gewünschte Zahl von Tagen verkürzt werden. Je kürzer das einnahmefreie Intervall, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit einer ausbleibenden Entzugsblutung und während der Einnahme aus der folgenden Packung einsetzender Durchbruch- bzw. Schmierblutungen (wie beim Hinauszögern der Entzugsblutung).

#### Zusätzliche Informationen für spezielle Patientengruppen

##### *Kinder und Jugendliche*

Amobena ist nur nach der Menarche indiziert.

##### *Ältere Patientinnen*

Nicht anwendbar. Amobena ist nicht nach der Menopause indiziert.

##### *Patientinnen mit eingeschränkter Leberfunktion*

Amobena ist kontraindiziert bei Frauen mit schweren Lebererkrankungen (siehe Abschnitt 4.3).

##### *Patientinnen mit eingeschränkter Nierenfunktion*

Amobena wurde nicht speziell bei Patientinnen mit eingeschränkter Nierenfunktion untersucht. Verfügbare Daten legen keine Änderung der Behandlung bei dieser Patientengruppe nahe.

### **4.3 Gegenanzeigen**

Kombinierte hormonale Kontrazeptiva (KHK) dürfen unter den folgenden Bedingungen nicht angewendet werden. Sollte eine der aufgelisteten Erkrankungen zum ersten Mal während der Einnahme von KHK auftreten, muss die Anwendung sofort abgebrochen werden.

- Vorliegen einer oder Risiko für eine venöse Thromboembolie (VTE)
  - Venöse Thromboembolie – bestehende VTE (auch unter Therapie mit Antikoagulanzen) oder VTE in der Vorgeschichte (z. B. tiefe Venenthrombose [TVT] oder Lungenembolie [LE])
  - Bekannte erbliche oder erworbene Prädisposition für eine venöse Thromboembolie, wie z. B. APC-Resistenz (einschließlich Faktor-V-Leiden), Antithrombin-III-Mangel, Protein-C-Mangel oder Protein-S-Mangel
  - Größere Operationen mit längerer Immobilisierung (siehe Abschnitt 4.4)
  - Hohes Risiko für eine venöse Thromboembolie aufgrund mehrerer Risikofaktoren (siehe Abschnitt 4.4)
- Vorliegen einer oder Risiko für eine arterielle Thromboembolie (ATE)
  - Arterielle Thromboembolie – bestehende ATE, ATE in der Vorgeschichte (z. B. Myokardinfarkt) oder Erkrankung im Prodromalstadium (z. B. Angina pectoris)
  - Zerebrovaskuläre Erkrankung – bestehender Schlaganfall, Schlaganfall oder prodromale Erkrankung (z. B. transitorische ischämische Attacke [TIA]) in der Vorgeschichte
  - Bekannte erbliche oder erworbene Prädisposition für eine arterielle Thromboembolie, wie z. B. Hyperhomocysteinämie und Antiphospholipid-Antikörper (Anticardiolipin-Antikörper, Lupusantikoagulans)

- Migräne mit fokalen neurologischen Symptomen in der Vorgeschichte
- Hohes Risiko für eine arterielle Thromboembolie aufgrund mehrerer Risikofaktoren (siehe Abschnitt 4.4) oder eines schwerwiegenden Risikofaktors wie:
  - Diabetes mellitus mit Gefäßschädigung
  - Schwere Hypertonie
  - Schwere Dyslipoproteinämie
- Bestehende oder vorausgegangene Pankreatitis, wenn diese mit schwerer Hypertriglyzeridämie verbunden ist
- Bestehende oder vorausgegangene schwere Lebererkrankung, solange sich die Leberfunktionswerte noch nicht normalisiert haben
- Bestehende oder vorausgegangene (benigne oder maligne) Lebertumorerkrankungen
- Bekannte oder vermutete sexualhormonabhängige maligne Tumoren (z. B. der Genitalorgane oder der Brüste)
- Diagnostisch nicht abgeklärte vaginale Blutungen
- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile

Amobena ist kontraindiziert für die gleichzeitige Anwendung mit Arzneimitteln, die Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir enthalten, mit Arzneimitteln, die Glecaprevir/Pibrentasvir oder Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir enthalten (siehe Abschnitt 4.5).

#### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung Warnhinweise

Die Eignung von Amobena sollte mit der Frau besprochen werden, falls eine der im Folgenden aufgeführten Erkrankungen oder Risikofaktoren vorliegt.

Bei einer Verschlechterung oder dem erstmaligen Auftreten einer dieser Erkrankungen oder Risikofaktoren ist der Anwenderin anzuraten, sich an ihren Arzt zu wenden, um zu entscheiden, ob die Anwendung von Amobena beendet werden sollte.

Bei vermuteter oder bestätigter Thrombose ist das KHK abzusetzen. Wegen der Teratogenität der antikoagulatorischen Therapie (Cumarine) ist auf eine geeignete alternative Empfängnisverhütung umzusteigen.

#### Kreislaufkrankungen

##### **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. **Arzneimittel, die Levonorgestrel, Norgestimat oder Norethisteron enthalten, sind mit dem geringsten Risiko für eine VTE verbunden. Andere Arzneimittel wie Amobena, können ein bis zu 1,6-fach so hohes Risiko aufweisen. Die Entscheidung, ein Arzneimittel anzuwenden, das nicht zu denen mit dem geringsten VTE-Risiko gehört, sollte nur nach einem Gespräch mit der Frau getroffen werden, bei dem sicherzustellen ist, dass sie Folgendes versteht:**

- **das Risiko für eine VTE bei Anwendung von Amobena,**
- **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 ( $< 50 \mu\text{g}$  Ethinylestradiol) kombinierte orale Kontrazeptiva anwenden, ergaben, dass im Verlauf eines Jahres bei ungefähr 6 bis 12 von 10 000 Frauen eine VTE auftritt.

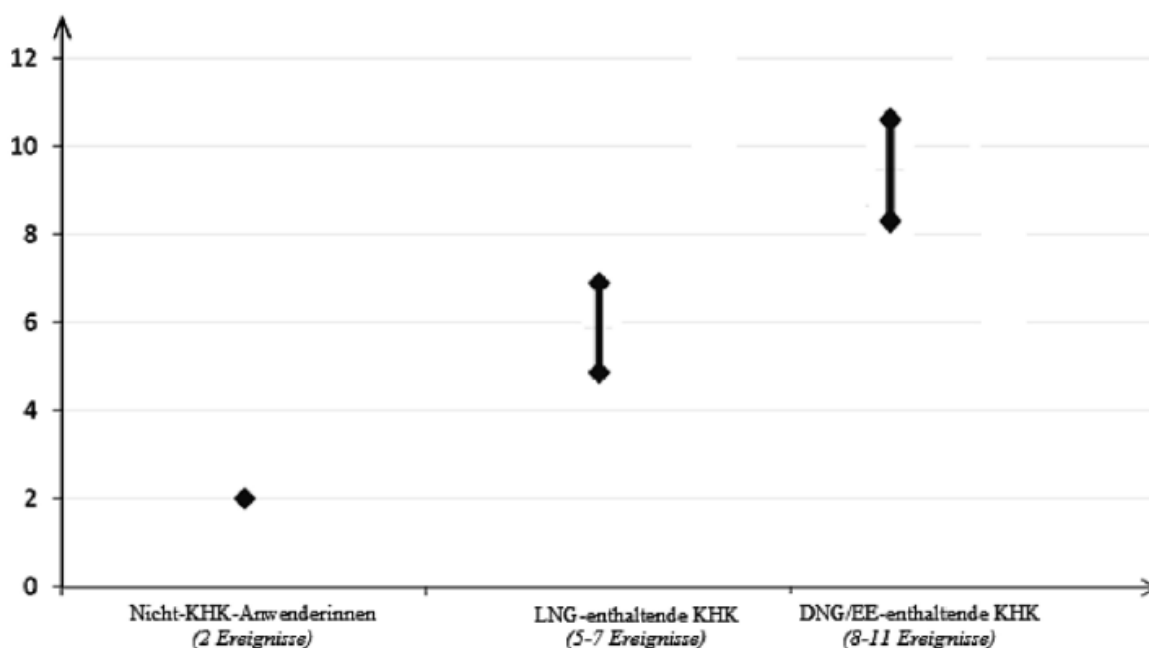
Es wird geschätzt, dass im Verlauf eines Jahres ungefähr  $6^1$  von 10 000 Frauen, die ein niedrigdosiertes Levonorgestrel-haltiges KHK anwenden, eine VTE erleiden.

Es wird geschätzt, dass im Verlauf eines Jahres zwischen 8 und  $11^2$  von 10 000 Frauen, die ein Dienogest- und Ethinylestradiol-haltiges KHK anwenden, eine VTE erleiden.

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

VTE verlaufen in 1 - 2 % der Fälle tödlich.

Anzahl der VTE-Ereignisse pro 10 000 Frauen in einem Jahr:



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

### **Risikofaktoren für VTE**

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

Amobena 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).

<sup>1</sup> Mittelwert der Spannweite 5 - 7 pro 10 000 Frauenjahre, auf der Grundlage eines relativen Risikos für Levonorgestrel-haltige KHK versus Nichtanwendung von ungefähr 2,3 bis 3,6

<sup>2</sup> Daten einer Metaanalyse schätzen, dass das Risiko für eine VTE bei Amobena-Anwenderinnen geringfügig erhöht ist im Vergleich zu Anwenderinnen von Levonorgestrel-haltigen KHK (Risikoverhältnis [Hazard Ratio] von 1,57 mit einem Risiko im Bereich von 1,07 bis 2,30).

**Tabelle: Risikofaktoren für VTE**

| Risikofaktor                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Anmerkung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Adipositas (Body-Mass-Index über 30 kg/m <sup>2</sup> )                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Das Risiko nimmt mit steigendem BMI deutlich zu.<br>Besonders wichtig, wenn weitere Risikofaktoren vorliegen.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Längere Immobilisierung, größere Operationen, jede Operation an Beinen oder Hüfte, neurochirurgische Operation oder schweres Trauma<br><br>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 der Tablette (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.<br><br>Eine antithrombotische Therapie muss erwogen werden, wenn Amobena 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 KHK getroffen wird.                                                                                                                                                                                                                                          |
| Andere Erkrankungen, die mit einer VTE verknüpft sind                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Krebs, systemischer Lupus erythematoses, hämolytisch-urämisches Syndrom, chronisch entzündliche Darmerkrankung (Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa) und Sichelzellerkrankheit                                                                                                                                                                                                                                                |
| Zunehmendes Alter                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Insbesondere älter als 35 Jahre                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |

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

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

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

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

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

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

*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). Amobena 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: Risikofaktoren für ATE**

| <b>Risikofaktor</b>                                                                                                                                             | <b>Anmerkung</b>                                                                                                                                                                                    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Zunehmendes Alter                                                                                                                                               | Insbesondere älter als 35 Jahre                                                                                                                                                                     |
| Rauchen                                                                                                                                                         | Frauen ist anzuraten, nicht zu rauchen, wenn sie ein KHK anwenden möchten. Frauen über 35 Jahren, die weiterhin rauchen, ist dringend zu empfehlen, eine andere Verhütungsmethode anzuwenden.       |
| Hypertonie                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                     |
| Adipositas (Body-Mass-Index über 30 kg/m <sup>2</sup> )                                                                                                         | 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 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

### Tumoren

In einigen epidemiologischen Untersuchungen wurde über ein erhöhtes Zervixkarzinom-Risiko bei Langzeitanwendung von KOK berichtet. Kontrovers diskutiert wird nach wie vor, welche Rolle hier die schwer fassbaren Auswirkungen des Sexualverhaltens und andere Faktoren wie eine Infektion mit dem humanen Papillomavirus (HPV) spielen.

Eine Metaanalyse, in die 54 epidemiologische Untersuchungen eingingen, ergab ein geringfügig erhöhtes relatives Risiko ( $RR = 1,24$ ) für Brustkrebs bei Frauen, die zurzeit KOK anwenden. Das erhöhte Risiko geht im Verlauf von 10 Jahren nach dem Absetzen von KOK schrittweise wieder auf das altersentsprechende Risiko zurück. Da bei Frauen unter 40 Jahren Brustkrebs selten auftritt, ist die Anzahl der zusätzlich diagnostizierten Brustkrebsfälle bei Anwenderinnen, die gegenwärtig oder in letzter Zeit KOK genommen haben, gering im Verhältnis zum Gesamtrisiko, an Brustkrebs zu erkranken.

In seltenen Fällen wurde über benigne Lebertumoren und noch seltener über maligne Lebertumoren bei Anwenderinnen von KOK berichtet. In Einzelfällen führten diese Tumoren zu lebensbedrohlichen intraabdominellen Blutungen. Differentialdiagnostisch sollte an einen Lebertumor gedacht werden, wenn bei Frauen, die KOK einnehmen, starke Oberbauchschmerzen, Lebervergrößerung oder Zeichen einer intraabdominellen Blutung auftreten.

Maligne Tumoren können lebensbedrohend oder tödlich sein.

### Sonstige Erkrankungen

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

Obwohl bei vielen Frauen, die KOK einnehmen, von einem geringen Blutdruckanstieg berichtet wurde, sind klinisch relevante Blutdruckerhöhungen selten. Wenn sich jedoch während der Anwendung eines KOK eine anhaltende Erhöhung des Blutdruckes entwickelt, sollte der Arzt das Absetzen des KOK in Erwägung ziehen und den Bluthochdruck behandeln. Wenn es angemessen erscheint, kann die Einnahme des KOK wieder aufgenommen werden, wenn sich die Blutdruckwerte unter der antihypertensiven Therapie normalisiert haben. Wenn jedoch unter der Anwendung eines KOK bei vorbestehender Hypertonie anhaltend erhöhte Blutdruckwerte oder ein signifikanter Blutdruckanstieg nicht adäquat auf eine blutdrucksenkende Therapie ansprechen, muss das KOK abgesetzt werden.

Die folgenden Erkrankungen sollen Berichten zufolge sowohl in der Schwangerschaft als auch unter Anwendung eines KOK auftreten bzw. sich verschlechtern. Ein Zusammenhang mit der Anwendung von KOK konnte bislang jedoch nicht eindeutig nachgewiesen werden: cholestatischer Ikterus und/oder Pruritus, Cholelithiasis, Porphyrrie, systemischer Lupus erythematodes, hämolytisch-urämisches Syndrom, Sydenham Chorea, Herpes gestationis, Otosklerose-bedingte Mittelohrschwerhörigkeit.

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

Akute oder chronische Leberfunktionsstörungen machen eine Unterbrechung der Einnahme des KOK 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 steroidalen Geschlechtshormonen aufgetretenen cholestatischen Ikterus und/oder eines Cholestase-bedingten Pruritus macht das Absetzen von KOK erforderlich.

Obwohl KOK einen Einfluss auf die periphere Insulinresistenz und Glucosetoleranz haben können, liegen keinerlei Hinweise auf die Notwendigkeit einer Änderung der Dosierung bei Diabetikerinnen vor, die niedrigdosierte KOK (< 0,05 mg Ethinylestradiol) anwenden. Diabetikerinnen müssen jedoch, insbesondere in der ersten Zeit der Anwendung eines KOK, sorgfältig überwacht werden.

Unter der Anwendung von KOK wurde auch über eine Verschlechterung endogener Depressionen, von Epilepsie, Morbus Crohn sowie Colitis ulcerosa berichtet.

Chloasmen können gelegentlich auftreten, insbesondere bei Frauen mit Chloasma gravidarum in der Anamnese. Frauen mit dieser Veranlagung sollten sich daher unter der Einnahme von KOK nicht direkt der Sonne oder ultraviolettem Licht aussetzen.

#### *Psychiatrische 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.

#### Ärztliche Untersuchung

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

#### Verminderte Wirksamkeit

Die Wirksamkeit von KOK kann beeinträchtigt sein, wenn z. B. Tabletten vergessen werden (siehe Abschnitt 4.2) oder gastrointestinale Störungen auftreten (siehe Abschnitt 4.2) oder wenn gleichzeitig bestimmte andere Arzneimittel eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.5).

### Zyklusstörungen

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

Bei anhaltenden bzw. anhaltend unregelmäßigen Blutungen oder beim Auftreten von Blutungsunregelmäßigkeiten bei bislang regelmäßigen Zyklen sollten nichthormonale Ursachen in Betracht gezogen und entsprechende diagnostische Maßnahmen ergriffen werden, um eine maligne Erkrankung oder eine Schwangerschaft auszuschließen. Dies kann auch eine Kürettage beinhalten.

Es ist möglich, dass es bei einigen Anwenderinnen im einnahmefreien Intervall zu keiner Entzugsblutung kommt. Wenn das KOK wie unter Abschnitt 4.2 beschrieben eingenommen wurde, ist eine Schwangerschaft unwahrscheinlich. Wenn die Einnahme jedoch vor der ersten ausgebliebenen Entzugsblutung nicht vorschriftsmäßig erfolgt ist oder bereits zum zweiten Mal die Entzugsblutung ausgeblieben ist, muss eine Schwangerschaft mit Sicherheit ausgeschlossen werden, bevor die Anwendung des KOK fortgesetzt wird.

### Lactose

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

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

Hinweis: Die Informationen zur Verschreibung der jeweiligen Arzneimittel sollten auf mögliche Wechselwirkungen hin überprüft werden.

### Einfluss anderer Arzneimittel auf Amobena

Wechselwirkungen können mit Arzneimitteln auftreten, die mikrosomale Enzyme induzieren. Dies kann eine erhöhte Clearance von Sexualhormonen zur Folge haben und zu Durchbruchblutungen und/oder Verlust der kontrazeptiven Wirksamkeit führen.

### *Vorgehensweise*

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

### *Kurzzeitige Behandlung*

Frauen, die mit Leberenzym-induzierenden Arzneimitteln behandelt werden, sollten vorübergehend eine Barrieremethode oder eine andere Verhütungsmethode zusätzlich zu dem KOK anwenden. Die Barrieremethode muss während der gesamten Dauer der gleichzeitigen Anwendung der Arzneimittel und bis zu 28 Tage nach Absetzen der Behandlung verwendet werden. Wenn eines dieser Arzneimittel auch dann noch weiter eingenommen werden muss, wenn eine Blisterpackung des KOK aufgebraucht ist, sollte direkt ohne das übliche einnahmefreie Intervall mit der Einnahme aus der nächsten Blisterpackung des KOK begonnen werden.

### *Langzeitbehandlung*

Für Frauen, die längerfristig Leberenzym-induzierende Arzneimittel einnehmen müssen, wird eine andere verlässliche nichthormonale Empfängnisverhütung empfohlen.

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

Barbiturate, Carbamazepin, Phenytoin, Primidon, Rifampicin und möglicherweise auch Oxcarbazepin, Topiramat, Felbamat, Griseofulvin und Johanniskraut-*(Hypericum perforatum)*-haltige pflanzliche Arzneimittel.

### Substanzen mit unterschiedlicher Wirkung auf die Clearance von KOK

Viele HIV-/HCV-Proteaseinhibitoren und nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Hemmer sowie auch Kombinationen von beiden können bei gleichzeitiger Verabreichung mit KOK die Plasmakonzentrationen von Estrogenen und Gestagenen erhöhen oder senken. Diese Veränderungen können in einigen Fällen klinisch relevant sein.

Daher sollten die Fachinformationen der gleichzeitig verordneten HIV-/HCV-Arzneimittel auf mögliche Wechselwirkungen und damit verbundene Empfehlungen überprüft werden. Im Zweifel sollte von Frauen während einer Therapie mit Proteaseinhibitoren oder nicht-nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Hemmern eine zusätzliche Barrieremethode zur Empfängnisverhütung verwendet werden.

### Substanzen, die die Clearance von KOK verringern (Enzyminhibitoren)

Die klinische Relevanz von potenziellen Interaktionen mit Enzyminhibitoren bleibt unklar. Gleichzeitige Anwendung von starken CYP3A4-Enzyminhibitoren kann die Plasmakonzentration von Estrogen oder Gestagen oder beiden erhöhen. Für Etoricoxib in Dosierungen von 60 bis 120 mg/Tag wurde gezeigt, dass es die Plasmakonzentrationen von Ethinylestradiol 1,4- oder 1,6-fach erhöht, wenn gleichzeitig KOK genommen werden, die 35 Mikrogramm Ethinylestradiol enthalten.

### Einfluss von Amobena auf andere Arzneimittel

KOK können die Metabolisierung anderer Wirkstoffe beeinflussen. Entsprechend können Plasma- und Gewebekonzentrationen entweder erhöht (z. B. Ciclosporin) oder erniedrigt (z. B. Lamotrigin) werden.

Basierend auf *in-vitro*-Daten ist eine Inhibition von CYP-Enzymen durch Dienogest unwahrscheinlich bei Anwendung in therapeutischen Dosierungen.

Klinische Daten lassen vermuten, dass Ethinylestradiol die Clearance von CYP1A2-Substraten hemmt, und zu einer schwachen (z. B. Theophyllin) oder moderaten (z. B. Tizanidin) Erhöhung der Plasmakonzentrationen führt.

### Pharmakodynamische Interaktionen

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).

Amobena-Anwenderinnen müssen daher zu einer alternativen Verhütungsmethode wechseln (z.B. Verhütung mit einem reinen Gestagenpräparat oder nichthormonelle Methoden), bevor die Therapie mit diesen Arzneimittel-Kombinationen gestartet wird. Amobena kann 2 Wochen, nachdem die Einnahme dieser Arzneimittel-Kombinationen beendet wurde, wieder angewendet werden.

### Andere Formen von Wechselwirkungen

#### Laboruntersuchungen

Die Anwendung von steroidal Kontrazeptiva kann die Ergebnisse bestimmter Labortests beeinflussen, u. a. die biochemischen Parameter der Leber-, Schilddrüsen-, Nebennieren- und Nierenfunktion sowie die Plasmaspiegel der (Träger-)Proteine, z. B. des corticosteroidbindenden Globulins und der Lipid-/Lipoprotein-Fractionen, der Parameter des Kohlenhydratstoffwechsels sowie der Gerinnungs- und Fibrinolyseparameter. Im Allgemeinen bleiben diese Veränderungen jedoch innerhalb des Normbereichs.

## **4.6 Schwangerschaft und Stillzeit**

### Schwangerschaft

Amobena ist während einer Schwangerschaft nicht indiziert.

Falls unter der Einnahme von Amobena eine Schwangerschaft eintritt, ist das Arzneimittel sofort abzusetzen. In umfangreichen epidemiologischen Untersuchungen fand sich weder ein erhöhtes Risiko für Missbildungen bei Kindern, deren Mütter vor der Schwangerschaft KOK eingenommen hatten, noch eine teratogene Wirkung bei versehentlicher Einnahme von kombinierten oralen Kontrazeptiva in der Schwangerschaft.

Tierstudien zeigten unerwünschte Wirkungen während der Trächtigkeit und Laktation (siehe Abschnitt 5.3). Aufgrund dieser Versuchsergebnisse bei Tieren kann eine unerwünschte hormonelle Wirkung der Wirkstoffe nicht ausgeschlossen werden. Allgemeine Erfahrungen mit KOK während der Schwangerschaft ergaben jedoch keine Hinweise auf unerwünschte Wirkungen beim Menschen.

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 KOK beeinflusst werden, da diese zu einer Reduktion der Milchmenge und einer veränderten Zusammensetzung der Muttermilch führen können. Geringe Mengen steroidaler Wirkstoffe von Kontrazeptiva und/oder ihrer Metaboliten können unter der Anwendung von KOK in die Muttermilch übergehen und Auswirkungen auf das Kind haben.

Daher soll Amobena bis zum vollständigen Abstillen des Kindes nicht angewendet werden.

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

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Es wurden keine Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen bei Anwenderinnen von KOK beobachtet.

## **4.8 Nebenwirkungen**

Die Häufigkeiten von Nebenwirkungen, die in klinischen Studien (n = 4.942) während der Behandlung mit Amobena als orales Kontrazeptivum und von Frauen mit mittelschwerer Akne, die keine Gegenanzeigen für orale Kontrazeptiva aufweisen, und nach Versagen geeigneter lokaler Therapien beobachtet wurden, sind in der unten stehenden Tabelle zusammengefasst.

In den einzelnen Gruppen der jeweiligen Häufigkeiten der Nebenwirkungen werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad aufgelistet.

Die Häufigkeiten werden definiert als „häufig“ ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), „gelegentlich“ ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ) und „selten“ ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ). Zusätzliche Nebenwirkungen, die nur während Postmarketing-Studien aufgetreten sind, und für die die Häufigkeit nicht abgeschätzt werden kann, sind unter „Nicht bekannt“ aufgeführt.

| <b>Systemorganklasse<br/>(MedDRA v. 12.0)</b>                                     | <b>Häufig</b> | <b>Gelegentlich</b>                                                               | <b>Selten</b>                                                                                                                                                                                               | <b>Nicht bekannt</b>                                                  |
|-----------------------------------------------------------------------------------|---------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen                                           |               | Vaginitis/Vulvovaginitis, vaginale Candidiasis oder vulvovaginale Pilzinfektionen | Salpingo-Oophoritis, Harnwegsinfektionen, Zystitis, Mastitis, Zervizitis, Pilzinfektionen, Candidiasis, Lippenherpes, Influenza, Bronchitis, Sinusitis, Infektionen der oberen Atemwege, virale Infektionen |                                                                       |
| Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) |               |                                                                                   | uterines Leiomyom, Brustlipom                                                                                                                                                                               |                                                                       |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems                                      |               |                                                                                   | Anämie                                                                                                                                                                                                      |                                                                       |
| Erkrankungen des Immunsystems                                                     |               |                                                                                   | Überempfindlichkeit                                                                                                                                                                                         | Exazerbation der Symptome eines hereditären und erworbenen Angioödems |
| Endokrine Erkrankungen                                                            |               |                                                                                   | Virilismus                                                                                                                                                                                                  |                                                                       |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen                                             |               | erhöhter Appetit                                                                  | Anorexie                                                                                                                                                                                                    |                                                                       |
| Psychiatrische Erkrankungen                                                       |               | depressive Verstimmung                                                            | Depression, mentale Störungen, Schlaflosigkeit, Schlafstörungen, Aggression                                                                                                                                 | Stimmungsveränderungen, verminderte Libido, erhöhte Libido            |
| Erkrankungen des Nervensystems                                                    | Kopfschmerzen | Schwindel, Migräne                                                                | Ischämischer Schlaganfall, zerebrovaskuläre Störungen, Dystonie                                                                                                                                             |                                                                       |
| Augenerkrankungen                                                                 |               |                                                                                   | Trockenes Auge, Augenirritationen, Oszillopsie, Verschlechterung der Sehfähigkeit                                                                                                                           | Kontaktlinsen-unverträglichkeit                                       |
| Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths                                          |               |                                                                                   | Plötzlicher Hörsturz, Tinnitus, Vertigo, Verschlechterung der Hörfähigkeit                                                                                                                                  |                                                                       |
| Herzerkrankungen                                                                  |               |                                                                                   | Kardiovaskuläre Störungen, Tachykardie <sup>3</sup>                                                                                                                                                         |                                                                       |

| <b>Systemorganklasse<br/>(MedDRA v. 12.0)</b>                       | <b>Häufig</b>                    | <b>Gelegentlich</b>                                                                                                                                                                                                          | <b>Selten</b>                                                                                                                                                                                                                                                                             | <b>Nicht bekannt</b>                                         |
|---------------------------------------------------------------------|----------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| Gefäßerkrankungen                                                   |                                  | Hypertonie,<br>Hypotonie                                                                                                                                                                                                     | Venöse<br>Thromboembolie,<br>arterielle<br>Thromboembolie,<br>Lungenembolie,<br>Thrombophlebitis,<br>diastolische<br>Hypertonie,<br>orthostatische<br>Dysregulation,<br>Hitzewallungen,<br>Venenvarikose,<br>Venenschmerzen                                                               |                                                              |
| Erkrankungen der<br>Atemwege, des<br>Brustraums und<br>Mediastinums |                                  |                                                                                                                                                                                                                              | Asthma,<br>Hyperventilation                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                              |
| Erkrankungen des<br>Gastrointestinaltrakts                          |                                  | Abdominal-<br>schmerzen <sup>4</sup> ,<br>Übelkeit,<br>Erbrechen,<br>Diarrhö                                                                                                                                                 | Gastritis, Enteritis,<br>Dyspepsie                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                              |
| Erkrankungen der<br>Haut und des<br>Unterhautgewebes                |                                  | Akne, Alopezie,<br>Ausschlag <sup>5</sup> ,<br>Pruritus <sup>6</sup>                                                                                                                                                         | Allergische<br>Dermatitis, atopische<br>Dermatitis/<br>Neurodermitis,<br>Ekzem, Psoriasis,<br>Hyperhidrose,<br>Chloasma, Pigment-<br>störungen/Hyperpig-<br>mentation, Seborrhö,<br>Kopfschuppen,<br>Hirsutismus,<br>Hautveränderungen,<br>Hautreaktionen,<br>Orangenhaut,<br>Spidernävus | Urtikaria,<br>Erythema<br>nodosum,<br>Erythema<br>multiforme |
| Skelettmuskulatur-,<br>Bindegewebs- und<br>Knochenerkrankungen      |                                  |                                                                                                                                                                                                                              | Rückenschmerzen,<br>muskuloskeletale<br>Beschwerden,<br>Myalgie, Schmerzen<br>in den Extremitäten                                                                                                                                                                                         |                                                              |
| Erkrankungen der<br>Geschlechtsorgane<br>und der Brustdrüse         | Brust-<br>schmerzen <sup>7</sup> | Irreguläre<br>Abbruchblutung <sup>8</sup> ,<br>Zwischenblutun-<br>gen <sup>9</sup> , Brust-<br>vergrößerung <sup>10</sup> ,<br>Brustödem,<br>Dysmenorrhö,<br>vaginaler<br>Ausfluss,<br>Ovarialzyste,<br>Beckenschmer-<br>zen | Zervikale Dysplasie,<br>Zysten der Adnexa<br>uteri, Schmerzen der<br>Adnexa uteri,<br>Brustzyste,<br>fibrozystische<br>Mastopathie,<br>Dyspareunie,<br>Galaktorrhö,<br>Menstruations-<br>störungen                                                                                        | Brustsekretion                                               |

| Systemorganklasse<br>(MedDRA v. 12.0)                        | Häufig | Gelegentlich            | Selten                                                                                                | Nicht bekannt         |
|--------------------------------------------------------------|--------|-------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort |        | Müdigkeit <sup>11</sup> | Brustkorbschmerzen, periphere Ödeme, influenzaähnliche Erkrankungen, Entzündung, Pyrexie, Reizbarkeit | Flüssigkeitsretention |
| Untersuchungen                                               |        | Gewichtszunahme         | Erhöhung der Bluttriglyzeride, Hypercholesterolämie, Gewichtsabnahme, Gewichtsveränderung             |                       |
| Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen           |        |                         | Manifestation einer asymptomatischen akzessorischen Brust                                             |                       |

<sup>3</sup> Einschließlich Erhöhung der Herzfrequenz

<sup>4</sup> Einschließlich Schmerzen im oberen und unteren Abdomen, abdominale Beschwerden, Blähungen

<sup>5</sup> Einschließlich makuläres Exanthem

<sup>6</sup> Einschließlich generalisierter Pruritus

<sup>7</sup> Einschließlich Brustbeschwerden und Brustspannen

<sup>8</sup> Einschließlich Menorrhagie, Hypomenorrhö, Oligomenorrhö und Amenorrhö

<sup>9</sup> Bestehend aus vaginaler Hämorrhagie und Metrorrhagie

<sup>10</sup> Einschließlich Brustanschwellung/Schwellung

<sup>11</sup> Einschließlich Asthenie und Unwohlsein

Um eine bestimmte Nebenwirkung zu beschreiben, sind jeweils die am besten zutreffenden MedDRA-Ausdrücke (Version 12.0) aufgelistet worden. Synonyme oder verwandte Erkrankungen sind nicht aufgeführt, sollten aber dennoch in Betracht gezogen werden.

#### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

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

#### Tumoren

- Die Diagnosehäufigkeit von Brustkrebs ist bei Anwenderinnen von KOK geringfügig erhöht. Da Brustkrebs bei Frauen unter 40 Jahren selten auftritt, ist das zusätzliche Risiko im Verhältnis zum Gesamtrisiko an Brustkrebs zu erkranken gering. Die Kausalität mit der Anwendung von KOK ist nicht bekannt.
- Lebertumoren
- Zervixkarzinom

#### Andere Erkrankungen

- Frauen mit Hypertriglyzeridämie (erhöhtes Risiko einer Pankreatitis bei Anwendung von KOK)
- Hypertonie
- Auftreten oder Verschlechterung von Erkrankungen, für die ein Zusammenhang mit der Einnahme von KOK nicht eindeutig nachgewiesen ist: cholestatischer Ikterus, Gallensteinbildung, Porphyrie, systemischer Lupus erythematodes, hämolytisch-urämisches Syndrom, Sydenham Chorea, Herpes gestationis, Otosklerose-bedingter Hörverlust
- Leberfunktionsstörungen
- Änderung der Glucosetoleranz oder Beeinflussung der peripheren Insulinresistenz
- Morbus Crohn, Colitis ulcerosa
- Chloasma

### Wechselwirkungen

Durchbruchblutungen und/oder Versagen der kontrazeptiven Wirkung können aufgrund von Wechselwirkungen von KOK mit anderen Arzneimitteln (enzyminduzierende Arzneimittel) auftreten (siehe Abschnitt 4.5 „Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen“).

### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

## **4.9 Überdosierung**

Die akute orale Toxizität von Ethinylestradiol und Dienogest ist sehr gering. Wenn z. B. ein Kind mehrere Amobena-Tabletten gleichzeitig einnimmt, sind toxische Symptome deshalb unwahrscheinlich. Symptome, die in einem solchen Fall auftreten können, sind Übelkeit und Erbrechen und unerwartete Blutungen. Vaginale Blutungen können sogar bei Mädchen vor deren erster Menstruation auftreten, wenn sie versehentlich das Arzneimittel einnehmen. Eine spezielle Behandlung ist im Allgemeinen nicht erforderlich. Falls nötig, sollte eine unterstützende Behandlung durchgeführt werden.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Hormonelle Kontrazeptiva zur systemischen Anwendung, Gestagene und Estrogene, fixe Kombinationen, ATC-Code: G03AA16.

Alle hormonalen Kontrazeptiva haben eine sehr geringe Versagerrate, wenn sie gemäß Anweisung angewendet werden. Die Versagerrate kann erhöht sein, wenn sie nicht gemäß Anweisung angewendet werden (z. B. Vergessen der Einnahme).

In klinischen Studien, die mit Amobena durchgeführt wurden, wurde der folgende Pearl Index ermittelt:

Unadjusted Pearl Index: 0,454 (oberes 95 %-Konfidenzintervall: 0,701), Adjusted Pearl Index: 0,182 (oberes 95 %-Konfidenzintervall: 0,358).

Amobena ist ein antiandrogen wirksames Kombinationspräparat zur oralen Kontrazeption mit Ethinylestradiol und dem Gestagen Dienogest.

Die kontrazeptive Wirkung von Amobena beruht auf dem Zusammenwirken verschiedener Faktoren, wobei die Ovulationshemmung und Veränderungen der vaginalen Sekretion als die wichtigsten anzusehen sind.

Die deutliche antiandrogene Wirkung der Kombination von Ethinylestradiol und Dienogest beruht unter anderem auf der Senkung der Androgenkonzentration im Serum. In einer multizentrischen Studie mit Amobena konnte eine wesentliche Besserung bei Symptomen von leichter bis mittelschwerer Akne sowie eine günstige Beeinflussung der Seborrhö nachgewiesen werden.

Dienogest ist ein 19-Nortestosteronderivat mit einer im Vergleich zu anderen synthetischen Gestagenen 10- bis 30-mal geringeren *in-vitro*-Affinität zum Progesteronrezeptor. *In-vivo*-Daten bei Tieren zeigten eine starke gestagene Wirkung und eine antiandrogene Wirkung. Dienogest hat *in vivo* keine signifikante androgene, mineralocorticoide oder glucocorticoide Wirkung.

Die Ovulationshemmdosis von Dienogest allein wurde mit 1 mg/Tag bestimmt.

Durch die Anwendung von höher dosierten KOK (50 µg Ethinylestradiol) verringert sich das Risiko von Endometrium- und Ovarialkarzinom. Ob dies auch für niedriger dosierte KOK gilt, muss noch bestätigt werden.

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

### Ethinylestradiol

#### *Resorption*

Ethinylestradiol wird nach der Einnahme rasch und vollständig resorbiert. Maximale Serumkonzentrationen von ca. 67 pg/ml werden innerhalb von 1,5 bis 4 Stunden erreicht. Während der Resorption und der ersten Leberpassage wird Ethinylestradiol in beträchtlichem Ausmaß metabolisiert, wodurch eine mittlere orale Bioverfügbarkeit von ca. 44 % resultiert.

#### *Verteilung*

Ethinylestradiol wird stark aber unspezifisch an Serumalbumin gebunden (ungefähr zu 98 %) und induziert eine Erhöhung der Serumkonzentrationen von SHBG (sexualhormonbindendes Globulin). Das scheinbare Verteilungsvolumen wurde mit 2,8 bis 8,6 l/kg bestimmt.

#### *Biotransformation*

Ethinylestradiol unterliegt einer präsystemischen Konjugation sowohl in der Dünndarmmukosa als auch der Leber.

Es wird primär durch aromatische Hydroxylierung metabolisiert, aber eine Vielzahl von hydroxylierten und methylierten Metaboliten werden gebildet. Diese liegen als freie Metaboliten und Glucuronid- und Sulfatkonjugate vor.

Die Clearance-Rate beträgt etwa 2,3 bis 7 ml/min/kg.

#### *Ausscheidung*

Die Ethinylestradiol-Serumspiegel sinken in 2 Phasen mit Halbwertszeiten von ungefähr 1 Stunde bzw. 10 bis 20 Stunden ab. Ethinylestradiol wird nicht in unveränderter Form ausgeschieden. Die Ethinylestradiol-Metaboliten werden über den Urin und die Galle im Verhältnis 4 : 6 ausgeschieden. Die Eliminationshalbwertszeit der Metaboliten beträgt ungefähr einen Tag.

#### *Steady-State-Bedingungen*

Steady-State-Bedingungen werden in der zweiten Hälfte des Behandlungszyklus erreicht, wenn die Serumspiegel von Ethinylestradiol etwa 2-mal höher im Vergleich zur Einzeldosis sind.

### Dienogest

#### *Resorption*

Dienogest wird nach oraler Gabe rasch und nahezu vollständig resorbiert. Maximale Serumkonzentrationen von 51 ng/ml werden nach ca. 2,5 Stunden nach einmaliger Einnahme von Amobena erreicht. Eine absolute Bioverfügbarkeit von ca. 96 % wurde in Kombination mit Ethinylestradiol nachgewiesen.

#### *Verteilung*

Dienogest wird an das Serumalbumin gebunden und bindet nicht an SHBG oder corticosteroidbindendes Globulin (CBG). Ungefähr 10 % der Gesamtserumwirkstoffkonzentrationen liegen als freies Steroid vor. 90 % sind unspezifisch an Albumin gebunden. Der durch das Ethinylestradiol induzierte SHBG-Anstieg beeinflusst die Serumproteinbindung von Dienogest nicht. Das scheinbare Verteilungsvolumen von Dienogest liegt im Bereich von 37 bis 45 l.

#### *Biotransformation*

Dienogest wird vorwiegend durch Hydroxylierung und durch Konjugation zu endokrinologisch weitgehend inaktiven Metaboliten abgebaut. Diese Metaboliten werden sehr schnell aus dem Plasma

eliminiert, sodass neben dem unveränderten Dienogest im menschlichen Plasma kein wesentlicher Metabolit gefunden wurde. Die totale Clearance (Cl/F) nach einmaliger Gabe liegt bei 3,6 l/h.

#### *Ausscheidung*

Die Dienogest-Serumspiegel sinken mit einer Halbwertszeit im Bereich von etwa 9 Stunden ab. Nur vernachlässigbare Mengen Dienogest werden renal in unveränderter Form ausgeschieden. Nach oraler Gabe von 0,1 mg Dienogest pro kg Körpergewicht beträgt das Verhältnis von renaler zu fäkaler Exkretion 3,2. Innerhalb von 6 Tagen werden ca. 86 % der applizierten Dosis eliminiert, wobei der Hauptteil, d. h. 42 % in den ersten 24 Stunden hauptsächlich über den Urin ausgeschieden wird.

#### *Steady-State-Bedingungen*

Die Pharmakokinetik von Dienogest wird nicht durch den SHBG-Spiegel beeinflusst. Bei täglicher Einnahme steigen die Serum-Wirkstoffspiegel ungefähr um das 1,5-Fache und erreichen nach 4-tägiger Verabreichung den Steady-State.

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Präklinische Studien mit Ethinylestradiol und Dienogest bestätigten die erwarteten estrogenen und gestagenen Effekte.

Die im Rahmen von konventionellen Studien erhobenen präklinischen Daten zur Toxizität nach wiederholter Gabe, Genotoxizität, Karzinogenität und Reproduktionstoxizität zeigten kein spezielles Risiko für den Menschen. Es muss jedoch berücksichtigt werden, dass Sexualhormone das Wachstum verschiedener hormonabhängiger Gewebe und Tumoren fördern können.

Studien zur Beurteilung der Risiken für die Umwelt haben gezeigt, dass Ethinylestradiol und Dienogest das Potenzial haben, ein Risiko für die aquatische Umwelt darzustellen (siehe Abschnitt 6.6).

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

#### Tablettenkern

Lactose-Monohydrat

Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]

Maisstärke

Povidon

#### Filmüberzug

Hypromellose

Macrogol 400

Titandioxid (E171)

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Nicht über 25 °C lagern und in der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

## **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

PVC/PVDC//Aluminium-Blisterpackungen

Packungsgrößen: 21, 2 x 21, 3 x 21, 4 x 21 und 6 x 21 Filmtabletten.

Unverkäufliches Muster mit 21 Filmtabletten

Die Blisterpackungen werden ggf. in Packungen mit einem Etui für die Blisterpackungen geliefert.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

## **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Dieses Arzneimittel kann ein Risiko für die Umwelt darstellen (siehe Abschnitt 5.3).

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

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

biomo pharma GmbH

Josef-Dietzgen-Straße 3

53773 Hennef

Deutschland

Tel.: 02242 8740-0

Fax: 02242 8740-499

E-Mail: [biomo@biomopharma.de](mailto:biomo@biomopharma.de)

## **8. ZULASSUNGSNUMMER**

2203278.00.00

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 22.08.2019

## **10. STAND DER INFORMATION**

11.2025

## **11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig