

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Angiletta®

2 mg/0,03 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Filmtablette enthält 2 mg Chlor-
 madinonacetat und 0,03 mg Ethinyl-
 estradiol.

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 bikonvex, rosa-
 farben und rund.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Hormonale Kontrazeption

Bei der Entscheidung, Angiletta zu
 verschreiben, sollten die aktuellen,
 individuellen Risikofaktoren der ein-
 zelnen Frauen, insbesondere im Hin-
 blick auf venöse Thromboembolien
 (VTE), berücksichtigt werden. Auch
 sollte das Risiko für eine VTE bei An-
 wendung von Angiletta mit dem an-
 deren kombinierter hormonaler Kon-
 trazeptiva (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 7-tägigen Pause, in der
 keine Filmtabletten eingenommen
 werden; innerhalb dieses Zeitraums
 sollte eine menstruationsähnliche Ent-
 zugsblutung zwei bis vier Tage nach
 Einnahme der letzten Filmtablette ein-
 treten. Nach der 7-tägigen Pause wird
 die Einnahme aus der nächsten Pa-
 ckung Angiletta fortgesetzt, und zwar
 unabhängig davon, ob die Blutung
 schon beendet ist oder noch andauert.

Art der Anwendung

Die Filmtabletten sollten aus der
 Packung gedrückt werden, wobei je-
 weils die mit dem entsprechenden
 Wochentag gekennzeichnete Film-
 tablette eingenommen und unzerkaut,
 gegebenenfalls zusammen mit etwas

Flüssigkeit, geschluckt werden sollte.
 Die Filmtabletten werden täglich in
 Pfeilrichtung entnommen.

Einnahmebeginn der Filmtabletten

*Keine vorherige Einnahme eines hor-
 monalen Kontrazeptivums (während
 des letzten Menstruationszyklus)*

Die erste Filmtablette sollte am er-
 sten Tag des natürlichen Monats-
 zyklus der Frau, d.h. am ersten Blu-
 tungstag, der nächsten Monatsblu-
 tung (Menstruation) eingenommen
 werden. Wenn die erste Filmtablette
 am ersten Zyklustag eingenommen
 wird, beginnt der Empfängnischutz
 mit dem ersten Einnahmetag und be-
 steht auch während der 7-tägigen
 Pause.

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 mechanische Maßnahmen
 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 Angiletta beginnt.

Bei Umstellung von einem anderen
 hormonalen Kontrazeptivum auf An-
 giletta

**Umstellung von einem anderen
 Kombinationspräparat zur hormonalen
 Kontrazeption**

Nach der üblichen Einnahmepause
 oder der letzten wirkstofffreien Ta-
 blette aus der Packung mit dem vor-
 herigen Kombinationspräparat zur
 hormonalen Kontrazeption sollte un-
 mittelbar am darauf folgenden Tag
 mit der Einnahme von Angiletta be-
 gonnen werden.

**Umstellung von einem Gestagen-
 monopräparat („Progesteron only
 pill“, POP):**

Die erste Angiletta Filmtablette sollte
 am Tag nach Absetzen des Gestagen-
 monopräparats eingenommen werden.
 Während der ersten 7 Tage müssen
 zusätzliche mechanische Maßnahmen
 zur Empfängnisverhütung ergriffen
 werden.

**Umstellung von einer kontrazeptiven
 Hormoninjektion oder einem Implan-
 tat:**

Mit der Einnahme von Angiletta kann
 am Tag der Entfernung des Implantats
 oder dem Tag der ursprünglich ge-
 planten Injektion begonnen werden.
 Während der ersten 7 Tage müssen
 zusätzliche mechanische Maßnahmen
 zur Empfängnisverhütung ergriffen
 werden.

*Nach einer Fehlgeburt oder einem
 Schwangerschaftsabbruch im 1. Tri-
 menon*

Nach einer Fehlgeburt oder einem
 Schwangerschaftsabbruch im 1. Tri-
 menon kann mit der Einnahme von

Angiletta sofort begonnen werden. In
 diesem Fall sind keine weiteren emp-
 fängnisverhütenden Maßnahmen er-
 forderlich.

*Nach der Entbindung oder einer Fehl-
 geburt oder einem Abort im 2. Trime-
 non*

Nach der Entbindung können Frauen,
 die nicht stillen, 21 bis 28 Tage post
 partum mit der Einnahme beginnen,
 wobei in diesem Fall keine zusätz-
 lichen mechanischen empfängnisver-
 hütenden Maßnahmen erforderlich
 sind.

Wenn die Einnahme mehr als 28 Tage
 nach der Entbindung beginnt, sind
 während der ersten 7 Tage zusätz-
 liche mechanische empfängnisver-
 hütende Maßnahmen erforderlich.

Falls die Frau bereits Geschlechts-
 verkehr hatte, muss eine Schwanger-
 schaft vor dem Einnahmebeginn aus-
 geschlossen werden oder die Frau
 muss bis zum Beginn ihrer nächsten
 Menstruationsblutung mit der Ein-
 nahme warten.

Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6)

Angiletta sollte nicht von stillenden
 Frauen eingenommen werden.

Nach Absetzen von Angiletta

Nachdem Angiletta abgesetzt wor-
 den ist, kann der laufende Zyklus um
 ungefähr eine Woche verlängert sein.

Unregelmäßige Tabletteneinnahme

Wenn eine Filmtablette vergessen
 wurde, die Einnahme jedoch **inner-
 halb von 12 Stunden** nachgeholt
 wurde, sind keine weiteren emp-
 fängnisverhütenden Maßnahmen erfor-
 derlich. Die Tabletteneinnahme sollte
 normal fortgesetzt werden.

Wenn der Zeitraum, in dem die Ein-
 nahme einer Filmtablette vergessen
 wurde, **12 Stunden überschreitet**,
 kann die kontrazeptive Wirkung des
 Produkts beeinträchtigt sein. Das Vor-
 gehen bei unregelmäßiger Tabletten-
 einnahme kann sich an folgenden
 beiden Grundregeln orientieren:

1. Die Tabletteneinnahme darf niemals
 länger als 7 Tage unterbrochen wer-
 den.
2. Die Tabletten müssen mindestens
 7 Tage ohne Unterbrechung einge-
 nommen werden, um eine aus-
 reichende Suppression des Hypo-
 thalamus-Hypophysen-Ovarien-
 Systems zu erreichen.

Die letzte vergessene Filmtablette
 sollte umgehend eingenommen wer-
 den, selbst wenn dies bedeutet, dass
 zwei Tabletten auf einmal eingenom-
 men werden müssen. Die weiteren
 Filmtabletten sollten nach dem nor-
 malen Schema eingenommen wer-
 den. Zusätzlich sind weitere mecha-
 nische Maßnahmen zur Empfängnis-
 verhütung, z. B. Kondome, für die
 nächsten 7 Tage anzuwenden.

Angiletta® 2 mg/0,03 mg Filmtabletten

PUREN

Wenn Tabletten in der 1. Zykluswoche ausgelassen wurden und es in den sieben Tagen vor der versäumten Tabletteneinnahme (einschließlich der Einnahmepause) zum Geschlechtsverkehr gekommen ist, kann 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 sieben Tabletten enthält, muss mit der nächsten Packung Angiletta begonnen werden, sobald die laufende Packung verbraucht ist, d. h. es soll zwischen den Packungen keine Pause 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. Angiletta sollte weiter eingenommen werden.

Zeitliches Verschieben einer Entzugsblutung

Um eine Regelblutung hinauszuzögern, sollte die Frau ohne Einnahmepause mit der Anwendung des nächsten Blisterstreifens Angiletta 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 7-tägigen tablettenfreien Zeit wird dann die regelmäßige Einnahme von Angiletta 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 von 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 hormonale Kontrazeptiva (KHK) dürfen unter den folgenden Bedingungen nicht angewendet werden. Die Einnahme von Angiletta muss unverzüglich beendet werden, wenn einer dieser Umstände während der Einnahme auftritt:

- entgleister Diabetes mellitus
- schwer einzustellender Hypertonus 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 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, Lupus-Antikoagulans)
 - 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
 - Starke Oberbauchschmerzen, Lebervergrößerung oder Symptome für intraabdominale Blutungen (siehe Abschnitt 4.8)
- Erstes oder erneutes Auftreten von Porphyr (alle 3 Formen, insbesondere die erworbene Porphyr)
- Bestehende oder vorausgegangene hormonempfindliche bösartige Tumoren, z. B. Brust- oder Gebärmuttertumoren
- Schwere Fettstoffwechselstörungen
- Bestehende oder vorausgegangene Pankreatitis, falls diese mit schwerer Hypertriglyceridämie 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 Amenorrhoe
- Endometriumhyperplasie
- Ungeklärte Genitalblutungen
- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Angiletta 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).
- 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).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Warnhinweise

Rauchen erhöht das Risiko für schwere kardiovaskuläre Nebenwirkungen des kombinierten hormonalen Kontrazeptivums (KHK). Dieses Risiko nimmt mit zunehmendem Alter und Zigarettenkonsum zu und ist besonders ausgeprägt bei Frauen über 35 Jahre. 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 sind bei Vorliegen anderer Risikofaktoren wie erhöhtem Blutdruck, Hyperlipidämie, Übergewicht und Diabetes deutlich erhöht.

Die Eignung von Angiletta 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 Angiletta beendet werden sollte.

Thromboembolien und andere Gefäß-erkrankungen

Ergebnisse epidemiologischer Studien weisen auf eine Verbindung zwischen der Einnahme hormonaler 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 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 KHK wie Angiletta, die Chlormadinon/Ethinylestradiol enthalten, können ein bis zu 1,25-fach erhöhtes Risiko im Vergleich zu Levonorgestrel 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 Angiletta, 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 hormonale Kontrazeptiva anwenden, ergaben, dass im Verlauf eines Jahres bei ca. 6 bis 12 von 10.000 Frauen eine VTE auftritt.

Es wird geschätzt, dass im Verlauf eines Jahres 6 bis 9 von 10.000 Frauen, die ein chlormadinonhaltiges KHK anwenden, eine VTE erleiden; im Vergleich hierzu kommt es pro Jahr bei

ungefähr 6¹ von 10.000 Frauen, die ein levonorgestrelhaltiges KHK anwenden, zu einer VTE.

Anzahl der VTE-Ereignisse pro 10.000 Frauen in einem Jahr:

Siehe Abbildung 1.

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).

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

Siehe Tabelle 1 auf der folgenden Seite.

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

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

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.

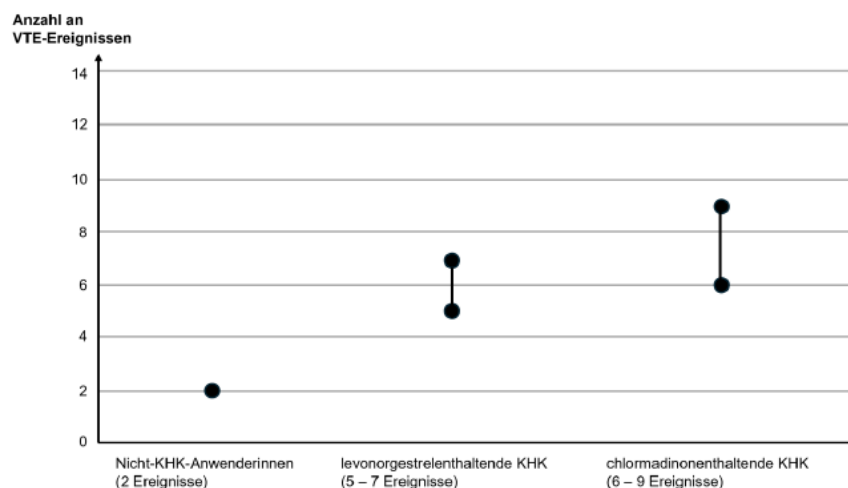
Bei einer Lungenembolie (LE) können folgende Symptome auftreten:

- plötzlich auftretender unerklärlicher Kurzatmigkeit oder schnellen Atmens;
- plötzlich auftretender Husten möglicherweise in Verbindung mit Hämoptysen;
- 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.

Abbildung 1: Anzahl der VTE-Ereignisse pro 10.000 Frauen in einem Jahr



Angiletta®

2 mg/0,03 mg Filmtabletten

PUREN

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). Angiletta ist kontraindiziert bei Frauen, die einen schwerwiegenden oder mehrere Risikofaktoren für eine ATE haben, die sie einem hohen Risiko für eine Arterienthrombose aussetzen (siehe Abschnitt 4.3). Weist eine Frau mehr als einen Risikofaktor auf, ist es möglich, dass der Anstieg des Risikos das Risiko der Summe der einzelnen Faktoren übersteigt – in diesem Fall muss ihr Gesamtrisiko betrachtet werden. Bei Vorliegen eines ungünstigen Nutzen-Risiko-Verhältnisses darf ein KHK nicht verschrieben werden (siehe Abschnitt 4.3).

Siehe Tabelle 2.

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;

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	In diesen Fällen ist es ratsam, die Anwendung des Pflasters/der Tablette/des Rings (bei einer geplanten Operation mindestens vier Wochen vorher) zu unterbrechen und erst zwei Wochen nach der kompletten Mobilisierung wieder aufzunehmen. Es ist eine andere Verhütungsmethode anzuwenden, um eine ungewollte Schwangerschaft zu verhindern.
Hinweis: Eine vorübergehende Immobilisierung einschließlich einer Flugreise von > 4 Stunden Dauer kann ebenfalls einen Risikofaktor für eine VTE darstellen, insbesondere bei Frauen mit weiteren Risikofaktoren.	Eine antithrombotische Therapie muss erwogen werden, wenn Angiletta 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 erythematoses, hämolytisch-urämisches Syndrom, chronisch entzündliche Darmerkrankung (Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa) und Sichelzellenkrankheit
Zunehmendes Alter	Insbesondere älter als 35 Jahre

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 Jahre, die weiterhin rauchen, ist dringend zu empfehlen, eine andere Verhütungsmethode anzuwenden.
Hypertonie	
Adipositas (Body-Mass-Index über 30 kg/m ²)	Das Risiko nimmt mit steigendem BMI deutlich zu. Besonders wichtig bei Frauen mit zusätzlichen Risikofaktoren.
Familiäre Vorbelastung (jede arterielle Thromboembolie bei einem Geschwister oder Elternteil, insbesondere in relativ jungen Jahren, d. h. jünger als 50 Jahre).	Bei Verdacht auf eine genetische Prädisposition ist die Frau zur Beratung an einen Spezialisten zu überweisen, bevor eine Entscheidung über die Anwendung eines KHKs getroffen wird.
Migräne	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 erythematoses.

- 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 Angiletta abgesetzt werden.

Tumore

Einige epidemiologische Studien weisen darauf hin, dass die Langzeit-Anwendung von hormonalen 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 hormonaler Kontrazeptiva gutartige und in noch selteneren Fällen bösartige Lebertumoren gemeldet. In Einzelfällen führten diese Tumoren zu lebensbedrohlichen intraabdominellen Blutungen. Bei Auftreten starker, nicht spontan reversibler Schmerzen im Oberbauch, Lebervergrößerung oder Zeichen intraabdomineller Blutungen muss daher ein Lebertumor in Betracht gezogen und Angiletta abgesetzt werden.

Andere Erkrankungen

Ein geringfügiger Anstieg des Blutdrucks zeigte sich bei vielen Frauen unter der Einnahme hormonaler Kontrazeptiva, allerdings ist ein klinisch signifikanter Anstieg selten. Der Zusammenhang zwischen der Einnahme hormonaler Kontrazeptiva und einem klinisch manifesten Hypertonus wurde bisher nicht bestätigt. Wenn unter der Einnahme der Blutdruck klinisch signifikant ansteigt, sollte Angiletta nicht mehr eingenommen und der Hypertonus behandelt werden. Die Einnahme von Angiletta 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 Hypertriglyceridämie 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 hormonalen 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 hormonalen Kontrazeption erforderlich.

KHK können die periphere Insulin-Resistenz oder die Glucose-Toleranz beeinflussen. Daher sollten Diabetikerinnen während der Einnahme hormonaler 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 hormonaler Kontrazeptiva nicht direkt der Sonne oder ultravioletem Licht aussetzen.

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

Vorsichtsmaßnahmen

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
- Chorea minor
- Diabetes mellitus (siehe auch Abschnitt 4.3)
- Lebererkrankungen (siehe auch Abschnitt 4.3)
- Fettstoffwechselstörungen (siehe auch Abschnitt 4.3)
- Autoimmunerkrankungen (einschließlich des systemischen Lupus erythematoses)
- Adipositas
- hoher Blutdruck (siehe auch Abschnitt 4.3)
- Endometriose
- Varikosis
- Venenentzündungen (siehe auch Abschnitt 4.3)
- Blutgerinnungsstörungen (siehe auch Abschnitt 4.3)
- Mastopathie
- Gebärmuttermyome
- Herpes gestationis
- Depressionen (siehe auch Abschnitt 4.3)
- chronisch-entzündliche Darmerkrankungen (Morbus Crohn, Colitis ulcerosa; siehe auch Abschnitt 4.8).

Ärztliche Untersuchung/Beratung

Vor der Einleitung oder Wiederaufnahme der Behandlung mit Angiletta 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. Dies sollte während der Einnahme von Angiletta jährlich wiederholt werden. Eine regelmäßige ärztliche Untersuchung ist auch deshalb erforderlich, weil Kontraindikationen (z. B. transiente ischämische Attacken) oder Risikofaktoren (z. B. Familienanamnese venöser oder arterieller Thrombosen) erstmalig unter der Einnahme eines hormonalen Kontrazeptivums auftreten können. Die ärztliche Untersuchung soll die Messung des Blutdrucks, die Untersuchung der Brust, des Abdomens, der inneren und äußeren Geschlechtsorgane inklusive eines Zervixabstrichs und geeignete Laboruntersuchungen enthalten.

Es ist wichtig, die Frau auf die Informationen zu venösen und arteriellen Thrombosen hinzuweisen, einschließlich des Risikos von Angiletta 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.

Depressive Verstimmung und Depression stellen bei der Anwendung hormonaler 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.

Verminderung der Wirksamkeit

Die vergessene Einnahme einer Filmtablette (siehe „Unregelmäßige Tabletteneinnahme“), Erbrechen oder Darmsbeschwerden einschließlich Durchfall, die gleichzeitige langfristige Einnahme von bestimmten Arzneimitteln (siehe Abschnitt 4.5) oder in sehr seltenen Fällen Stoffwechselstörungen können die Wirksamkeit der Empfängnisverhütung beeinflussen.

Angilett® 2 mg/0,03 mg Filmtabletten

PUREN

Beeinflussung der Zyklusstabilität

Durchbruchblutungen und Schmierblutungen

Alle hormonalen Kontrazeptiva können irreguläre vaginale Blutungen (Durchbruchblutung/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 Angilett zu Durchbruchblutungen kommt, empfiehlt sich eine eingehende Untersuchung, zum Ausschluss einer Schwangerschaft oder einer organischen Störung. Wenn dies ausgeschlossen wurde, kann Angilett 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 Filmtablette vergessen worden ist, der tablettenfreie Zeitraum von 7 Tagen nicht verlängert worden ist, keine anderen Arzneimittel gleichzeitig eingenommen worden sind und es nicht zu Erbrechen oder Durchfall gekommen ist, ist eine Empfängnis unwahrscheinlich und die Einnahme von Angilett kann fortgesetzt werden. Wenn Angilett 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 Angilett nicht verwendet werden (siehe Abschnitt 4.5).

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 Chlormadinonacetat-haltigen Arzneimitteln abgebrochen werden.

Einige Belege deuten darauf hin, dass das Risiko für ein Meningeom nach Beendigung der Behandlung mit Chlormadinonacetat sinken könnte.

Das Arzneimittel enthält Lactose. Patientinnen mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Angilett 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 Angilett-Anwenderinnen auf eine alternative Verhütungsmethode (z. B. Verhütungsmittel, die nur ein Progestagen 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 Angilett wieder begonnen werden.

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Einfluss anderer Arzneimittel auf Angilett

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-hormonalen 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, Barbituraten, Phenytoin, Primidon, Modafinil, Rifampicin, Rifabutin und die Arzneimittel zur Behandlung einer HIV-Infektion Ritonavir, Nevirapin und Efavirenz, und möglicherweise auch Felbamate, Griseofulvin, Oxcarbazepin, Topiramate 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-Proteasehemmern und nicht-nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Hemmern inklusive Kombinationen mit HCV-Hemmern 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 Proteasehemmern oder nicht-nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Hemmern stehen, eine zusätzliche Barriere-methode 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 Angiletta 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 Glukuronidierung mit der Folge erniedrigter Serumkonzentrationen von z. B. Lamotrigin, Clofibrat, Paracetamol, Morphin und Lorazepam.

Der Bedarf an Insulin oder oralen Antidiabetika (blutzuckersenkende Mittel) 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 Präparate sollten auf mögliche Wechselwirkungen mit Angiletta 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-Fractionen, Parameter des Kohlenhydratstoffwechsels und Parameter der Gerinnung und Fibrinolyse. Veränderungen bleiben im Allgemeinen im normalen Laborbereich.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Angiletta ist in der Schwangerschaft nicht angezeigt. Vor Beginn der Anwendung des Arzneimittels ist eine Schwangerschaft auszuschließen. Tritt unter Therapie mit Angiletta 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 Angiletta 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 Metabolite können in die Milch ausgeschieden werden und könnten das Kind beeinträchtigen. Daher sollte Angiletta 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 hormonale Kontrazeptiva sich negativ auf die Verkehrstüchtigkeit oder das Bedienen von Maschinen auswirken können.

4.8 Nebenwirkungen

a) Als häufigste Nebenwirkungen (> 20 %) wurden in den klinischen Studien mit Angiletta Durchbruch- und Schmierblutungen, Kopfschmerzen und Missempfindungen in der Brust angegeben.

Unregelmäßige Blutungen gehen im Allgemeinen mit zunehmender Einnahmedauer von Angiletta zurück.

b) Die folgenden Nebenwirkungen wurden nach Einnahme von Chlormadinonacetat und Ethinylestradiol in einer klinischen Studie mit 1629 Frauen berichtet.

Siehe Tabelle 3.

Tabelle 3

Häufigkeit der Nebenwirkung/ Systemorganklasse gemäß MedDRA (17.1)	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 unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)			Fibroadenom der Brustdrüse			
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlich- keit gegenüber dem Arzneimittel (einschließlich allergischer Haut- reaktionen)			Exogen verab- reichte Estro- gene können Symptome eines hereditären und erworbenen Angioödems auslösen oder verschlimmern
Stoffwechsel- und Ernährungs- störungen			Veränderungen der Blutfette ein- schließlich Hyper- triglyceridämie	Appetitsteigerung		

Angiletta®

2 mg/0,03 mg Filmtabletten



Häufigkeit der Nebenwirkung/ Systemorganklasse gemäß MedDRA (17.1)	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)
Psychiatrische Erkrankungen		Depressive Verstimmung, Nervosität, Reizbarkeit	Libido vermindert			
Erkrankungen des Nervensystems		Schwindel, Migräne (und/oder deren Verschlechterung)				
Augenerkrankungen		Sehstörungen		Konjunktivitis, Beschwerden beim Tragen von Kontaktlinsen		
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths				Hörsturz, Tinnitus		
Gefäßerkrankungen				Bluthochdruck, Hypotonie, Kreislaufkollaps, Varikosis, venöse Thrombose, venöse Thromboembolie (VTE), arterielle Thromboembolie (ATE) ²		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit	Erbrechen	Bauchschmerzen, Blähungen, Durchfall			
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		Akne	Pigmentierungsstörung, Chloasma, Haarausfall, trockene Haut, Hyperhidrosis	Urtikaria, Ekzem, Erythem, Juckreiz, Verschlechterung einer Psoriasis, Hirsutismus	Erythema nodosum	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen		Schweregefühl	Rückenschmerzen, Muskelbeschwerden			
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Fluor vaginalis, Dysmenorrhoe, Amenorrhoe	Unterbauchschmerzen	Galaktorrhoe	Brustvergrößerung, Menorrhagie, prämenstruelles Syndrom		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Müdigkeit, Ödeme, 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 hormonaler 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 Gallenerkrankungen wird bei Langzeiteinnahme von KHK in einigen Studien

berichtet.

- In seltenen Fällen wurden gutartige - und noch seltener bösartige - Lebertumoren unter der Einnahme von hormonalen 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, Colitis ulcerosa; siehe auch Abschnitt 4.4).

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

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

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, D-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 Angiletta 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 vollständigen 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

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 hormonaler Kontrazeptiva vermindern.

Siehe Tabelle 4.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Chlormadinonacetat (CMA)

Resorption

Nach der oralen Einnahme wird CMA 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 Glukuroniden und Sulfaten resultieren in einer Vielzahl von Metaboliten. Die Hauptmetaboliten im menschlichen Plasma sind 3 α - und 3 β -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 2 α -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 Faeces 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 EE-Konzentrationen im Plasma variieren deutlich. EE ist zu ca. 98 % an Plasmaproteine, fast ausschließlich an Albumin, gebunden.

Biotransformation

Wie natürliche Estrogene wird EE über (durch Cytochrom P-450 katalysierte) Hydroxylierung am aromatischen Ring biotransformiert. Der Hauptmetabolit ist 2-Hydroxy-EE, der zu weiteren Metaboliten und Konjugaten verstoffwechselt wird. EE unterliegt einer präsystemischen Konjugation sowohl in der Dünndarmschleimhaut als auch in der Leber. Im Harn werden hauptsächlich Glukuronide und in der Galle und im Plasma hauptsächlich Sulfate vorgefunden.

Elimination

Die durchschnittliche Plasmahalbwertszeit von EE beträgt ungefähr 12 bis 14 Stunden. EE wird über die Nieren und die Faeces im Verhältnis 2:3 ausgeschieden. Das biliär ausgeschiedene EE-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 hormonalen Kontrazeptiva verwendetes synthetisches Estrogen, bereits in relativ geringer Dosierung einen embryolethalen Effekt; Missbildungen des Urogenitaltrakts und eine

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]

Angiletta®

2 mg/0,03 mg Filmtabletten



Feminisierung männlicher Feten wurden beobachtet. Diese Effekte sind als spezies-spezifisch zu bewerten.

Chlormadinonacetat zeigte in Kaninchen, Ratte und Maus embryonale 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 Potential zeigten keine speziellen Risiken für den Menschen außer denen, die bereits in anderen Kapiteln der Fachinformation beschrieben sind.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Lactose-Monohydrat,
Maisstärke,
Povidon K30,
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]

Überzug

Hypromellose,
Macrogol 6000,
Talkum,
Titandioxid (E171),
Eisen(III)-oxid (E172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 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-Blisterpackung

Kalenderpackungen mit 1, 3, 4 und 6 Blisterstreifen, jeweils mit 21 Filmtabletten. Die Packungen enthalten außerdem ein Pillenetui.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Eugia Pharma (Malta) Limited
Vault 14, Level 2,
Valletta Waterfront,
Floriana FRN 1914
Malta

Mitvertrieb

PUREN Pharma GmbH & Co. KG
Willy-Brandt-Allee 2
81829 München
Telefon: 089/558909 – 0
Telefax: 089/558909 – 240

8. ZULASSUNGSNUMMER

74479.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
28. April 2010

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 16. April 2018

10. STAND DER INFORMATION

05.2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig