

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Zoanne 2,5 mg/1,5 mg Filmtabletten

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede weiße bis cremefarbene wirkstoffhaltige Tablette enthält 2,5 mg Nomegestrolacetat und 1,5 mg Estradiol (als Hemihydrat). Jede grüne Placebotablette enthält keine Wirkstoffe.

### Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Jede weiße bis cremefarbene wirkstoffhaltige Tablette enthält 53 mg Lactose (als Monohydrat.)

Jede grüne Placebo-Tablette enthält 84 mg Lactose (als Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette).

### Wirkstoffhaltige Tablette

Weiß bis cremefarbene, runde, bikonvexe Filmtablette mit abgeschrägter Kante und der Prägung „M“ auf der einen Seite und „NE“ auf der anderen Seite; Durchmesser ca. 5,5 mm.

### Placebo-Tablette

Grün gesprenkelte, runde, bikonvexe unbeschichtete Tablette, mit der Prägung „I“ auf der einen Seite und ohne Prägung auf der anderen Seite; Durchmesser ca. 5,5 mm.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Orale Kontrazeption.

Bei der Entscheidung, Zoanne zu verschreiben, sind die aktuellen Risikofaktoren der einzelnen Frauen, insbesondere im Hinblick auf venöse Thromboembolien (VTE), zu berücksichtigen, und es muss das Risiko für eine VTE mit Zoanne mit dem anderer kombinierter hormonaler Kontrazeptiva (KHK) verglichen werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

#### Dosierung

Während 28 aufeinander folgenden Tagen muss täglich eine Tablette eingenommen werden. Jede Packung beginnt mit 24 weißen wirkstoffhaltigen Tabletten, gefolgt von 4 grünen Placebotabletten. Wenn die Tabletten einer Packung aufgebraucht sind, wird unmittelbar und ohne Unterbrechung der täglichen Tabletteneinnahme die nächste Packung begonnen, unabhängig davon, ob eine Abbruchblutung eingesetzt hat oder nicht. Eine Abbruchblutung setzt gewöhnlich an den Tagen 2–3 nach Einnahme der letzten weißen Tablette ein und kann noch anhalten, wenn die nächste Packung begonnen wird. Siehe „Zykluskontrolle“ im Abschnitt 4.4.

#### Spezielle Patientengruppen

##### *Eingeschränkte Nierenfunktion*

Obwohl keine Daten bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion vorliegen, ist es unwahrscheinlich, dass eine Nierenfunktionsstörung die Elimination von Nomegestrolacetat und Estradiol beeinflusst.

##### *Eingeschränkte Leberfunktion*

Es wurden keine klinischen Studien bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen durchgeführt. Da der Metabolismus der Steroidhormone bei Patienten mit schwerer Lebererkrankung beeinträchtigt sein könnte, ist die Anwendung von Zoanne bei diesen Frauen nicht indiziert, solange sich die Leberfunktionswerte nicht normalisiert haben (siehe Abschnitt 4.3).

##### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit bei Jugendlichen unter einem Alter von 18 Jahren ist nicht erwiesen. Die Anwendung von Zoanne bei Kindern und Jugendlichen vor der Menarche ist nicht relevant.

##### Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

##### Einnahme von Zoanne

Die Tabletten müssen jeden Tag ungefähr zur gleichen Zeit eingenommen werden, unabhängig von den Mahlzeiten. Die Tabletten sind, falls erforderlich mit etwas Flüssigkeit, in der auf der Blisterpackung angegebenen Reihenfolge einzunehmen. Es werden Aufkleber zur Markierung der 7 Wochentage zur Verfügung gestellt. Die Anwenderin wählt denjenigen Aufkleber, der mit dem Wochentag beginnt, an dem sie die Tabletteneinnahme beginnt und klebt diesen auf die Blisterpackung.

##### Beginn der Einnahme von Zoanne

**Keine vorangegangene Anwendung von hormonellen Kontrazeptiva (im vergangenen Monat)**

Die Tabletteneinnahme ist am 1. Tag des weiblichen Menstruationszyklus (d. h. am 1. Tag der Monatsblutung) zu beginnen. Auf diese Weise sind keine zusätzlichen empfängnisverhütenden Maßnahmen erforderlich.

##### *Umstellung von einem KHK (kombiniertes orales Kontrazeptivum [KOK], Vaginalring oder transdermales Pflaster)*

Mit der Einnahme von Zoanne ist vorzugsweise am folgenden Tag nach der letzten Einnahme der letzten wirkstoffhaltigen Tablette des bisher eingenommenen KOK zu beginnen, spätestens jedoch am Tag nach dem üblichen einnahmefreien Intervall bzw. der Placebophase des bisher eingenommenen KOK. Wurde bisher ein Vaginalring oder ein transdermales Pflaster verwendet, so sollte mit der Einnahme von Zoanne möglichst am Tag der Entfernung begonnen werden, spätestens jedoch, wenn die nächste Anwendung fällig wäre.

##### *Umstellung von einem Gestagenmonopräparat (Minipille, Implantat, Injektion) oder einem intrauterinen Hormon-Freisetzungssystem (IUS)*

Die Umstellung von der Minipille kann an jedem beliebigen Tag erfolgen und mit der Einnahme von Zoanne sollte am nächsten Tag begonnen werden. Die Entfernung eines Implantats oder IUS kann an jedem beliebigen Tag erfolgen und mit der Einnahme von Zoanne ist am Tag der Entfernung zu beginnen. Bei Umstellung von einem Injektionspräparat sollte mit der Einnahme von Zoanne zu dem Zeitpunkt begonnen werden, an dem die nächste Injektion fällig wäre. In all diesen Fällen sollte die Anwenderin angewiesen

werden, zusätzlich so lange eine Barriere-methode anzuwenden, bis sie über einen kontinuierlichen Zeitraum von 7 Tagen weiße wirkstoffhaltige Tabletten eingenommen hat.

##### *Nach einem Abort im 1. Trimenon*

Mit der Tabletteneinnahme kann sofort begonnen werden. Zusätzliche Verhütungsmaßnahmen sind in diesem Fall nicht erforderlich.

##### *Nach einer Geburt oder einem Abort im 2. Trimenon*

Die Anwenderin sollte angewiesen werden, die Tabletteneinnahme zwischen dem 21. und 28. Tag nach einer Geburt oder einem Abort im 2. Trimenon zu beginnen. Bei einem späteren Beginn sollte die Anwenderin angewiesen werden, zusätzlich so lange eine Barriere-methode anzuwenden, bis sie über einen kontinuierlichen Zeitraum von 7 Tagen weiße wirkstoffhaltige Tabletten eingenommen hat. Hatte die Anwenderin jedoch in der Zwischenzeit Geschlechtsverkehr, ist vor dem Beginn der Anwendung des KOK eine Schwangerschaft auszuschließen oder die erste Monatsblutung abzuwarten.

Hinweise für stillende Frauen siehe Abschnitt 4.6.

##### Vorgehen bei vergessener Tabletteneinnahme

Die folgenden Anweisungen gelten nur, wenn die Einnahme der weißen wirkstoffhaltigen Tabletten vergessen wurde:

Wurde die Einnahme einer wirkstoffhaltigen Tablette vergessen und der normale Einnahmezeitpunkt um weniger als 24 Stunden überschritten, ist der Konzeptionsschutz nicht eingeschränkt. Sobald sie es bemerkt, sollte die Anwenderin diese Tablette sofort und die darauf folgenden Tabletten wieder zur gewohnten Tageszeit einnehmen.

Wenn die Anwenderin die Einnahme einer wirkstoffhaltigen Tablette vergessen hat und der normale Einnahmezeitpunkt um 24 Stunden oder mehr überschritten, ist möglicherweise kein vollständiger Konzeptionsschutz mehr gegeben.

Für das Vorgehen bei vergessener Tabletteneinnahme gelten die folgenden zwei Grundregeln:

- Um wirkungsvoll die Hypothalamus-Hypophysen-Ovar-Achse zu unterdrücken, ist es erforderlich, über einen kontinuierlichen Zeitraum von 7 Tagen weiße wirkstoffhaltige Tabletten einzunehmen.
- Je mehr weiße wirkstoffhaltige Tabletten vergessen werden und je mehr sich dies der Einnahmezeit der 4 grünen Placebotabletten nähert, desto größer ist das Risiko einer Schwangerschaft.

##### *Tag 1–7*

Sobald die Anwenderin es bemerkt, sollte sie die Einnahme der zuletzt vergessenen weißen Tablette nachholen, auch wenn dies bedeutet, dass gleichzeitig zwei Tabletten einzunehmen sind. Die folgenden Tabletten werden dann wieder zur gewohnten Tageszeit eingenommen. Zusätzlich sollte solange eine Barriere-methode, z. B. ein Kondom, angewendet werden, bis die Anwenderin ohne Unterbrechung über einen Zeitraum von 7 Tagen weiße Tabletten eingenommen hat. Hat in den vorangegangenen 7 Tagen

# Zoanne 2,5 mg/1,5 mg Filmtabletten

Geschlechtsverkehr stattgefunden, sollte die Möglichkeit einer Schwangerschaft in Betracht gezogen werden.

## Tag 8–17

Sobald die Anwenderin es bemerkt, sollte sie die Einnahme der zuletzt vergessenen weißen Tablette nachholen, auch wenn dies bedeutet, dass gleichzeitig zwei Tabletten einzunehmen sind. Die folgenden Tabletten werden dann wieder zur gewohnten Tageszeit eingenommen. Vorausgesetzt, dass an den vorangegangenen 7 Tagen, bevor die erste Tablette vergessen wurde, die Tabletten regelmäßig eingenommen wurden, ist keine Anwendung zusätzlicher Verhütungsmethoden erforderlich. Wurde jedoch mehr als 1 Tablette vergessen, sollte der Anwenderin geraten werden, zusätzliche Verhütungsmethoden anzuwenden, bis sie ohne Unterbrechung über einen Zeitraum von 7 Tagen weiße Tabletten eingenommen hat.

## Tag 18–24

In Anbetracht des bevorstehenden Intervalls, in dem die grünen Placebotabletten eingenommen werden, besteht ein erhöhtes Risiko, dass die Zuverlässigkeit eingeschränkt ist. Jedoch kann durch eine Anpassung des Einnahmeschemas ein verminderter Konzeptionsschutz immer noch verhindert werden. Wird eine der beiden folgenden Optionen angewendet, sind keine zusätzlichen kontrazeptiven Maßnahmen erforderlich, vorausgesetzt in den 7 Tagen vor der ersten vergessenen Tablette wurden alle Tabletten korrekt eingenommen. Andernfalls ist die erste der beiden Optionen zu befolgen, außerdem ist in den nächsten 7 Tagen ein zusätzlicher Konzeptionsschutz erforderlich.

1. Sobald die Anwenderin es bemerkt, sollte sie die Einnahme der zuletzt vergessenen weißen Tablette nachholen, auch wenn dies bedeutet, dass gleichzeitig zwei Tabletten einzunehmen sind. Die folgenden Tabletten werden dann wieder zur gewohnten Tageszeit eingenommen, bis die wirkstoffhaltigen Tabletten aufgebraucht sind. Die 4 Placebotabletten aus der letzten Reihe müssen verworfen werden. Es muss sofort mit der nächsten Blisterpackung begonnen werden. Es ist unwahrscheinlich, dass bis zum Abschnittsende der weißen wirkstoffhaltigen Tabletten aus der zweiten Blisterpackung eine Abbruchblutung eintritt, allerdings sind an den Tagen, an denen Tabletten eingenommen werden, Durchbruch- oder Schmierblutungen möglich.
2. Der Anwenderin kann auch geraten werden, die Einnahme der wirkstoffhaltigen Tabletten aus der aktuellen Blisterpackung abzubrechen. Sie sollte dann maximal 3 Tage Placebotabletten aus der letzten Reihe einnehmen, sodass die Summe aus Placebotabletten plus vergessener, weißer wirkstoffhaltiger Tabletten höchstens 4 ergibt. Anschließend ist mit der neuen Blisterpackung fortzufahren.

Wenn die Anwenderin vergessen hat Tabletten einzunehmen und während der nachfolgenden Phase mit den Placebotabletten keine Abbruchblutung bekommt, sollte die Möglichkeit einer Schwangerschaft in Betracht gezogen werden.

Bitte beachten: Ist sich die Anwenderin bezüglich Anzahl oder Farbe der vergessenen Tabletten und der erforderlichen Vorgehensweise unsicher, sollte sie eine Barrieremethode anwenden, bis sie ohne Unterbrechung über einen Zeitraum von 7 Tagen weiße Tabletten eingenommen hat.

Der folgende Hinweis gilt nur, wenn die Einnahme von grünen Placebotabletten vergessen wurde:

Der Konzeptionsschutz ist nicht eingeschränkt. Die grünen Tabletten aus der letzten (4.) Reihe der Blisterpackung können vernachlässigt werden. Die vergessenen Tabletten sollten jedoch verworfen werden, um eine unbeabsichtigte Verlängerung der Placebophase zu vermeiden.

### Verhalten bei gastrointestinalen Beschwerden

Bei schweren gastrointestinalen Beschwerden (z. B. Erbrechen oder Diarrhö) kann die Resorption der Wirkstoffe möglicherweise unvollständig sein. Es sind dann zusätzliche kontrazeptive Schutzmaßnahmen zu treffen. Bei Erbrechen innerhalb von 3–4 Stunden nach Einnahme einer weißen Tablette sollte entsprechend wie bei einer vergessenen Tablette vorgegangen werden, d. h. es sollte so bald wie möglich eine neue Tablette eingenommen werden. Falls möglich sollte die neue Tablette innerhalb von 24 Stunden nach der gewohnten Einnahmezeit eingenommen werden. Die nächste Tablette sollte dann zur gewohnten Einnahmezeit eingenommen werden. Liegt die letzte Tabletteneinnahme 24 Stunden oder länger zurück, sind die Hinweise zu vergessenen Tabletten zu befolgen, wie im Abschnitt 4.2 „Vorgehen bei vergessener Tabletteneinnahme“ beschrieben. Wenn das gewohnte Einnahmeschema beibehalten werden soll, muss/müssen die zusätzliche(n) weiße(n) Tablette(n) einer weiteren Packung entnommen werden.

### Verschiebung oder Verzögerung der Monatsblutung

Um die Monatsblutung zu verzögern, sollte die Anwenderin die Einnahme der grünen Tabletten aus der aktuellen Packung vernachlässigen und mit einer weiteren Blisterpackung von Zoanne fortfahren. Die Monatsblutung kann, solange wie gewünscht, bis zum Ende der weißen wirkstoffhaltigen Tabletten der zweiten Packung hinausgezögert werden. Die regelmäßige Einnahme von Zoanne wird dann nach Einnahme der grünen Placebotabletten aus der zweiten Packung fortgesetzt. Wird die Monatsblutung verzögert, können Durchbruch- oder Schmierblutungen auftreten.

Um die Monatsblutung auf einen anderen Wochentag zu verschieben, als es die Anwenderin durch ihr aktuelles Einnahmeschema gewohnt ist, kann man ihr empfehlen, die bevorstehende Phase mit grünen Placebotabletten um maximal 4 Tage zu verkürzen. Je kürzer das Intervall, desto höher das Risiko, dass keine Abbruchblutung eintritt. Während der Einnahme der folgenden Packung können jedoch Durchbruch- und Schmierblutungen (wie bei einer Verzögerung der Monatsblutung) auftreten.

## 4.3 Gegenanzeigen

KHK dürfen unter den folgenden Bedingungen nicht angewendet werden. Sollte eine der folgenden Bedingungen erstmalig während der Anwendung von Zoanne eintreten, so muss das Arzneimittel unverzüglich abgesetzt werden.

- Vorliegen oder Risiko für eine venöse Thromboembolie (VTE)
  - Venöse Thromboembolie – bestehende (unter Therapie mit Antikoagulanzen) oder vorausgegangene VTE (z. B. tiefe Venenthrombose [TVT] oder Lungenembolie [PE]).
  - Bekannte vererbte oder erworbene Prädisposition für venöse Thromboembolie, wie z. B. aktivierte Protein-C (APC)-Resistenz (einschließlich Faktor-V-Leiden), Antithrombin-III-Mangel, Protein-C-Mangel oder Protein-S-Mangel.
  - Größere Operation mit längerer Immobilisierung (siehe Abschnitt 4.4).
  - Hohes Risiko für venöse Thromboembolie aufgrund des Vorliegens mehrerer Risikofaktoren (siehe Abschnitt 4.4).
- Vorliegen oder Risiko für eine arterielle Thromboembolie (ATE)
  - Arterielle Thromboembolie – bestehende ATE, vorausgegangene ATE (z. B. Myokardinfarkt) oder Prodromalstadium einer arteriellen Thromboembolie (z. B. Angina pectoris).
  - Zerebrovaskuläre Erkrankung – bestehender Schlaganfall, vorausgegangener Schlaganfall oder Prodromalstadium eines Schlaganfalls (z. B. transitorische ischämische Attacke [TIA]).
  - Bekannte vererbte oder erworbene Prädisposition für arterielle Thromboembolie, wie z. B. Hyperhomocysteinämie und Antiphospholipidantikörper (Antikardiolipin-Antikörper, Lupusantikoagulant).
  - Vorausgegangene Migräne mit fokalen neurologischen Symptomen.
  - Hohes Risiko für arterielle Thromboembolie aufgrund des Vorliegens mehrerer (siehe Abschnitt 4.4) oder eines schwerwiegenden Risikofaktors wie:
    - Diabetes mellitus mit Symptomen einer Gefäßerkrankung.
    - Schwere Hypertonie.
    - Schwere Dyslipoproteinämie.
- Bestehende oder vorausgegangene Pancreatitis in Verbindung mit schwerer Hypertriglyceridämie.
- Bestehende oder vorausgegangene schwere Lebererkrankung, solange sich die Leberfunktionswerte nicht normalisiert haben.
- Bestehende oder vorausgegangene Lebertumoren (benigne oder maligne).
- Bekannte oder vermutete sexualhormonabhängige maligne Tumoren (z. B. der Genitalorgane oder der Brust).
- Meningeom oder Meningeom in der Anamnese.
- Nicht abgeklärte vaginale Blutungen.
- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

## 4.4 Besondere Warnhinweise und Vor-sichtsmaßnahmen für die Anwendung

### Warnhinweise

Liegt eine der nachstehend aufgeführten Erkrankungen bzw. einer der nachstehend aufgeführten Risikofaktoren vor, muss die Eignung von Zoanne mit der Frau besprochen werden.

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

Alle nachfolgend aufgeführten Daten basieren auf epidemiologischen Daten, erhoben mit KHK, die Ethinylestradiol enthalten, und gelten für Zoanne.

### Risiko für eine venöse Thromboembolie (VTE)

- Die Anwendung eines kombinierten hormonellen Kontrazeptivums (KHK) ist im Vergleich zur Nichtanwendung mit einem erhöhten Risiko für venöse Thromboembolie (VTE) verbunden. **Arzneimittel, die Levonorgestrel, Norgestimat oder Norethisteron enthalten, sind mit dem geringsten Risiko für eine VTE verbunden. Das Risiko von Zoanne für eine VTE kann im gleichen Bereich wie das bei Levonorgestrel-haltigen KHK beobachtete Risiko liegen. Die Entscheidung, ein Arzneimittel anzuwenden, das nicht zu denen mit dem geringsten VTE-Risiko zählt, darf nur nach einer Besprechung mit der Frau getroffen werden, bei der sichergestellt wird, dass sie Folgendes versteht: das Risiko für eine VTE mit einem KHK, den Einfluss ihrer bestehenden Risikofaktoren auf dieses Risiko, und dass ihr Risiko für VTE in ihrem allerersten Anwendungsjahr am höchsten ist. Es liegen zudem Hinweise vor, nach denen das Risiko erhöht ist, wenn die Anwendung eines KHK nach einer mindestens 4-wöchigen Unterbrechung wieder aufgenommen wird.**
- Von 10.000 Frauen, die kein KHK anwenden und nicht schwanger sind, erleiden jedes Jahr ungefähr 2 eine VTE. Bei einer einzelnen Frau kann das Risiko jedoch je nach den zugrunde liegenden Risikofaktoren bedeutend größer sein (siehe unten).
- Epidemiologische Studien an Frauen, die niedrig dosierte (< 50 Mikrogramm Ethinylestradiol) KHK anwenden, ergaben, dass jedes Jahr bei 6 bis 12 von 10.000 Frauen eine VTE auftritt.
- Es wird geschätzt, dass von 10.000 Frauen, die ein Levonorgestrel-haltiges KHK anwenden, jedes Jahr ungefähr 6<sup>1</sup> eine VTE erleiden.
- Die Anzahl an VTE pro Jahr unter niedrig dosierten KHK ist geringer als die Anzahl, die bei Frauen während der Schwangerschaft oder nach der Geburt zu erwarten ist.

- VTE verlaufen in 1–2% der Fälle tödlich.
- Äußerst selten wurde bei Anwenderinnen von KHK von einer Thrombose berichtet, die in einem anderen Blutgefäß wie z. B. Venen und Arterien von Leber, Mesenterium, Nieren oder Retina auftrat.

### Risikofaktoren für VTE

Das Risiko für venöse thromboembolische Komplikationen bei Anwenderinnen von KHK kann bei Frauen mit zusätzlichen Risikofaktoren deutlich ansteigen, insbesondere wenn mehrere Risikofaktoren vorliegen (siehe Tabelle).

Zoanne ist kontraindiziert bei Frauen mit mehreren Risikofaktoren, die zu einem hohen Risiko für eine Venenthrombose führen (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 das Gesamtrisiko für eine VTE betrachtet werden. Bei einem ungünstigen Nutzen/Risiko-Verhältnis darf ein KHK nicht verschrieben werden (siehe Abschnitt 4.3).

Siehe Tabelle

- Es besteht kein Konsens über die mögliche Rolle von Varizen und oberflächlicher Thrombophlebitis 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 sind die Frauen anzuweisen, unverzüglich ärztliche

Hilfe aufzusuchen und das medizinische Fachpersonal darüber zu informieren, dass sie ein KHK einnehmen.

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 verfärbte Haut am Bein.

### Bei einer Lungenembolie (PE) können folgende Symptome auftreten:

- plötzliches Auftreten unerklärlicher Kurzatmigkeit oder schnelles Atmen;
- plötzliches Husten möglicherweise in Verbindung mit Hämoptyse;
- stechender Brustschmerz;
- starke Benommenheit oder Schwindelgefühle;
- 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 auf 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 zum 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

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. Besonders wichtig bei Vorliegen weiterer Risikofaktoren.
Längere Immobilisierung, größere Operation, jede Operation an Beinen oder Hüfte, neurochirurgische Operation oder schweres Trauma.  Hinweis: Eine vorübergehende Immobilisierung einschließlich einer Flugreise von > 4 Stunden Dauer kann ebenfalls einen Risikofaktor für eine VTE darstellen, insbesondere bei Frauen mit weiteren Risikofaktoren.	In diesen Fällen wird geraten, die Anwendung der Pille (bei einer elektiven Operation mindestens vier Wochen vorher) zu unterbrechen und erst zwei Wochen nach der kompletten Wiederherstellung der Beweglichkeit wieder aufzunehmen. Es ist eine andere Verhütungsmethode anzuwenden, um eine ungewollte Schwangerschaft zu verhindern.  Wurde Zoanne nicht rechtzeitig abgesetzt, muss eine antithrombotische Therapie erwogen werden.
Familiäre Vorbelastung (jede venöse Thromboembolie bei einem Geschwister- oder Elternteil, insbesondere in relativ jungen Jahren, d. h. vor dem Alter von 50 Jahren).	Bei Verdacht auf eine genetische Prädisposition ist die Frau zur Beratung an einen Facharzt zu überweisen, bevor eine Entscheidung hinsichtlich der Anwendung eines KHKs getroffen wird.
Andere Erkrankungen, die mit einer VTE verknüpft sind.	Krebs, systemischer Lupus erythematodes, hämolytisches urämisches Syndrom, chronische entzündliche Darmerkrankung (Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa) und Sichelzellerkrankheit.
Zunehmendes Alter	Insbesondere älter als 35 Jahre.

<sup>1</sup> Mittelwert des Bereichs von 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



# Zoanne 2,5 mg/1,5 mg Filmtabletten

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 ist bei Frauen, die Risikofaktoren aufweisen, erhöht (siehe Tabelle). Zoanne ist kontraindiziert bei Frauen, die einen schwerwiegenden oder mehrere Risikofaktoren für eine ATE, die zu einem hohen Risiko für eine Arterienthrombose führen, aufweisen (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 das Gesamtrisiko betrachtet werden. Bei einem ungünstigen Nutzen/Risiko-Verhältnis darf ein KHK nicht verschrieben werden (siehe Abschnitt 4.3).

Siehe Tabelle

### Symptome einer ATE

Beim Auftreten von Symptomen sind die Frauen anzuweisen, unverzüglich ärztliche Hilfe aufzusuchen und das medizinische Fachpersonal darüber zu informieren, dass sie ein KHK einnehmen.

Bei einem apoplektischen Insult können folgende Symptome auftreten:

- plötzliche Gefühllosigkeit oder Schwäche in Gesicht, Arm oder Bein, die auf einer Körperseite besonders ausgeprägt ist;
- 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 Studien wurde über ein erhöhtes Zervixkarzinom-Risiko bei Langzeitanwendung von KOK (> 5 Jahre) berichtet. Kontrovers diskutiert wird nach wie vor, in welchem Ausmaß dieser Befund beeinflussenden Effekten des Sexualverhaltens und anderen Faktoren wie einer Infektion mit dem humanen Papillomavirus (HPV) zuzuschreiben ist.

Tabelle: 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 <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. vor dem Alter von 50 Jahren).	Bei Verdacht auf eine genetische Prädisposition ist die Frau zur Beratung an einen Facharzt zu überweisen, bevor eine Entscheidung hinsichtlich der Anwendung eines KHK 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.

Für die Anwendung von Zoanne liegen keine epidemiologischen Daten zum Zervixkarzinom-Risiko vor.

- Bei Anwendung hoch dosierter KOK (50 Mikrogramm Ethinylestradiol) besteht ein verringertes Risiko für ein Endometriumkarzinom oder ein Ovarialkarzinom. Ob dies auch für KOK zutrifft, die 17β-Estradiol enthalten, bleibt zu beweisen.
- Eine Metaanalyse von 54 epidemiologischen Studien hat ein leicht erhöhtes relatives Brustkrebs-Risiko (RR = 1,24) bei Frauen ergeben, die aktuell KOK anwenden. Das erhöhte Risiko geht innerhalb von 10 Jahren nach Absetzen des KOK allmählich wieder zurück. Da Brustkrebs bei Frauen unter 40 Jahren selten auftritt, ist die Anzahl zusätzlicher Brustkrebskrankungen bei Anwenderinnen von KOK oder solchen, die früher KOK eingenommen haben, gering im Vergleich zum Gesamtrisiko an Brustkrebs zu erkranken. Brustkrebs, der bei Frauen diagnostiziert wird, die jemals ein KOK verwendet haben, scheint klinisch weniger weit fortgeschritten zu sein als Krebs bei Frauen, die noch nie ein KOK verwendet haben. Das beobachtete erhöhte Risiko kann an einer früheren Diagnose des Brustkrebses bei Anwenderinnen von KOK, den biologischen Wirkungen von KOK oder einer Kombination beider Faktoren liegen.
- In seltenen Fällen sind bei Anwenderinnen von KOK gutartige und noch seltener bösartige Lebertumoren beobachtet worden. In Einzelfällen führten diese Tumoren zu lebensbedrohlichen intraabdominellen Blutungen. Wenn starke Oberbauchbeschwerden, eine Lebervergrößerung oder Anzeichen einer intraabdominellen Blutung bei Frauen auftreten, die KOK einnehmen, sollte ein Lebertumor in die differentialdiagnostischen Überlegungen einbezogen werden.

### Meningeome

In Verbindung mit der Anwendung von Nomegestrolacetat 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 Nomegestrolacetat-haltigen Arzneimitteln abgebrochen werden.

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

### Hepatitis C

- In klinischen Studien mit dem Kombinationsregime Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir mit oder ohne Dasabuvir gegen das Hepatitis-C-Virus (HCV) trat eine Erhöhung der ALT um mehr als das 5fache der oberen Norm (ULN) signifikant häufiger bei Frauen auf, die Ethinylestradiol-haltige Arzneimittel, wie z. B. KOK, anwandten. Zudem wurden bei Behandlung mit Glecaprevir/Pibrentasvir Erhöhungen der ALT bei Anwenderinnen von Ethinylestradiol-haltigen Arzneimitteln beobachtet. Bei Frauen, die Arzneimittel mit anderen Estrogenen als Ethinylestradiol anwandten, wie etwa Estradiol, war die Rate erhöhter ALT-Werte ähnlich wie bei jenen, die keinerlei Estrogene erhielten; aufgrund der begrenzten Anzahl an Frauen, die diese anderen Estrogene anwandten, ist dennoch Vorsicht bei der gleichzeitigen Gabe mit dem Kombinationsregime Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir mit oder ohne Dasabuvir und auch mit dem Regime Glecaprevir/Pibrentasvir geboten. Siehe Abschnitt 4.5.

## Sonstige Erkrankungen

- Bei Frauen mit bestehender oder familiärer Hypertriglyceridämie ist unter der Anwendung von KOK möglicherweise mit einem erhöhten Pankreatitis-Risiko zu rechnen.
- Obwohl unter der Anwendung von KOK bei vielen Frauen über einen geringfügigen Blutdruckanstieg berichtet wird, sind klinisch relevant erhöhte Blutdruckwerte selten. Es gibt keinen gesicherten Zusammenhang zwischen der Anwendung von KOK und klinisch manifester Hypertonie. Kommt es jedoch unter Anwendung von KOK zu einer anhaltenden, klinisch signifikanten Blutdruckerhöhung, sollte der Arzt vorsichtshalber vorübergehend einen Einnahmestopp verordnen und eine antihypertensive Behandlung einleiten. Die neuerliche Anwendung von KOK kann erwogen werden, sobald sich die Blutdruckwerte unter antihypertensiver Behandlung normalisiert haben.
- Über Auftreten oder Verschlechterung folgender Erkrankungen wurde sowohl bei Schwangeren als auch unter Anwendung von KOK berichtet, jedoch gibt es keinen Hinweis auf einen Zusammenhang mit der Anwendung von KOK: Cholestatischer Ikterus und/oder Pruritus; Cholelithiasis; Porphyrie; systemischer Lupus erythematosus; hämolytisch-urämisches Syndrom; Chorea minor; Herpes gestationis; Otoklerose-bedingter Hörverlust.
- Exogene Estrogene können Symptome eines hereditären oder erworbenen Angioödems auslösen oder verschlimmern.
- Akute oder chronische Leberfunktionsstörungen können ein Absetzen von KOK erforderlich machen, bis sich die Leberfunktionsparameter wieder normalisiert haben. Beim Wiederauftreten eines cholestatischen Ikterus, der erstmalig während einer Schwangerschaft oder während einer früheren Anwendung von Sexualsteroidhormonen aufgetreten ist, müssen KOK abgesetzt werden.
- Obwohl KOK einen Effekt auf die periphere Insulinresistenz und Glukosetoleranz haben können, gibt es keinen Nachweis dafür, dass Diabetikerinnen, die niedrig dosierte KOK (mit < 0,05 mg Ethinylestradiol) anwenden, ihr Therapieschema ändern müssten. Dennoch sollten Frauen mit Diabetes, die KOK einnehmen, besonders während der ersten Monate der Anwendung sorgfältig überwacht werden.
- Morbus Crohn, Colitis ulcerosa und die Verschlimmerung einer Depression sind in Zusammenhang mit der Anwendung von KOK gebracht worden.
- Insbesondere bei Frauen mit anamnestisch bekanntem Chloasma gravidarum kann es gelegentlich zu einem Chloasma kommen. Bei Chloasma-Neigung sind daher unter der Anwendung von KOK Sonnenlicht oder UV-Strahlung zu meiden.
- 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/Beratung

Vor der Einleitung oder Wiederaufnahme der Behandlung mit Zoanne muss eine vollständige Anamnese (mit Erhebung der Familienanamnese) erhoben und eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden. Der Blutdruck muss gemessen werden und es muss eine körperliche Untersuchung durchgeführt werden unter Beachtung der Gegenanzeigen (siehe Abschnitt 4.3) und Warnhinweise (siehe Abschnitt 4.4). Es ist wichtig, die Frau auf die Informationen zu venösen und arteriellen Thrombosen einschließlich des Risikos von Zoanne im Vergleich zu anderen KHK, die Symptome einer VTE und ATE, die bekannten Risikofaktoren und die Verhaltensweise bei einer vermuteten Thrombose hinzuweisen.

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

Die Frauen sind darüber aufzuklären, dass hormonelle Kontrazeptiva nicht vor Infektionen mit dem humanen Immundefizienzvirus (HIV) (das zum erworbenen Immundefizienzsyndrom [AIDS] führen kann) und anderen sexuell übertragbaren Krankheiten schützen.

## Verminderte Wirksamkeit

Die Wirksamkeit von KOK kann beeinträchtigt sein z. B. bei vergessener Tabletteneinnahme (siehe Abschnitt 4.2), gastrointestinales Beschwerden während der Einnahme der wirkstoffhaltigen Tabletten (siehe Abschnitt 4.2) oder gleichzeitiger Anwendung anderer Arzneimittel, die die Plasmakonzentration von Nomegestrolacetat und/oder Estradiol senken (siehe Abschnitt 4.5).

## Zykluskontrolle

Bei allen KOK kann es, insbesondere in den ersten Monaten der Anwendung, zu unregelmäßigen Blutungen (Schmier- bzw. Durchbruchblutungen) kommen. Daher ist eine diagnostische Abklärung unregelmäßiger Blutungen erst nach einer Anpassungsphase von ca. 3 Zyklen sinnvoll. Nach dieser Anpassungsphase bewegte sich der Prozentsatz der Frauen, die Zoanne anwenden und bei denen Blutungen während des Zyklus auftreten, in einem Bereich von 15–20 %.

Persistieren die Blutungsunregelmäßigkeiten oder treten sie nach zuvor regelmäßigen Zyklen auf, müssen auch nichthormonell bedingte Ursachen in Betracht gezogen werden. Demnach sind entsprechende diagnostische Maßnahmen zum Ausschluss einer malignen Erkrankung oder einer Schwangerschaft angezeigt. Gegebenenfalls ist eine Kürettage erforderlich.

Bei Frauen, die Zoanne anwenden, dauern die Abbruchblutungen im Durchschnitt 3–4 Tage. Bei Anwenderinnen von Zoanne kann die Abbruchblutung auch ausbleiben,

obwohl keine Schwangerschaft besteht. In klinischen Studien lag das Ausbleiben einer Abbruchblutung in den Zyklen 1–12 in einem Bereich von 18 % bis 32 %. In solchen Fällen war das Ausbleiben der Abbruchblutung nicht mit einem häufigeren Auftreten von Durchbruch-/Schmierblutungen im folgenden Zyklus assoziiert. 4,6 % der Frauen hatten während der ersten drei Zyklen der Anwendung keine Abbruchblutung und in dieser Subgruppe war die Rate, mit der die Abbruchblutungen in den späteren Zyklen ausblieben hoch und lag bei 76 % bis 87 % der Frauen. Bei 28 % der Frauen blieb die Abbruchblutung mindestens einmal in den Zyklen 2, 3 und 4 aus, verbunden mit einer höheren Rate ausbleibender Abbruchblutungen in den späteren Zyklen der Anwendung von 51 % bis 62 %.

Bleibt die Abbruchblutung aus und wurde Zoanne entsprechend den in Abschnitt 4.2 gegebenen Anweisungen angewendet, so ist eine Schwangerschaft unwahrscheinlich. Wurde Zoanne jedoch nicht vorschriftsmäßig angewendet oder sind zwei Abbruchblutungen ausgeblieben, muss vor der weiteren Anwendung von Zoanne eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden.

## Kinder und Jugendliche

Es ist unbekannt, ob die Menge an Estradiol in Zoanne ausreicht, um adäquate Spiegel von Estradiol bei Jugendlichen aufrecht zu erhalten, insbesondere zum Aufbau der Knochendichte (siehe Abschnitt 5.2).

## Labortests

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 von (Träger-)Proteinen, z. B. des kortikosteroidbindenden Globulins und der Lipid-/Lipoprotein-Fractionen, die Parameter des Kohlenhydratstoffwechsels sowie die Gerinnungs- und Fibrinolyseparameter. Im Allgemeinen bleiben diese Veränderungen innerhalb des Normbereichs.

## Sonstige Bestandteile

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

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Kalium (39 mg) pro Filmtablette, d. h., es ist nahezu „kaliumfrei“.

## 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

### Wechselwirkungen

Hinweis: Die Fachinformationen von begleitenden Arzneimitteln sollten zu Rate gezogen werden, um mögliche Wechselwirkungen zu identifizieren.

### Einfluss anderer Arzneimittel auf Zoanne

Wechselwirkungen zwischen oralen Kontrazeptiva und Arzneimitteln, die Enzyme induzieren, können zu Durchbruchblutungen und/oder zu kontrazeptivem Versagen führen.

# Zoanne 2,5 mg/1,5 mg Filmtabletten

Leberstoffwechsel: Wechselwirkungen können auftreten mit Substanzen, die CYP450-Enzyme induzieren, was eine erniedrigte Konzentration der Sexualhormone und eine verminderte Wirksamkeit von kombinierten oralen Kontrazeptiva, einschließlich Zoanne, zur Folge hat. Zu diesen Substanzen zählen insbesondere Antikonvulsiva (z. B. Carbamazepin, Topiramid, Phenytoin, Phenobarbital, Primidon, Oxcarbazepin, Felbamid); Antiinfektiva (z. B. Rifampicin, Rifabutin, Griseofulvin); Johanniskraut; Bosentan und HIV- oder Hepatitis-C-Virus-(HCV)-Protease-Inhibitoren (z. B. Ritonavir, Boceprevir, Telaprevir) und Nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (z. B. Efavirenz).

Eine Enzyminduktion kann nach wenigen Behandlungstagen auftreten. Die maximale Enzyminduktion wird üblicherweise innerhalb weniger Wochen beobachtet. Nach Beendigung der Arzneimitteltherapie kann die Enzyminduktion für ca. 28 Tage anhalten.

Eine kontrazeptive Barrieremethode sollte auch während der gleichzeitigen Anwendung von Substanzen, die Leberenzyme induzieren und für 28 Tage nach ihrer Beendigung angewendet werden. Bei Langzeitanwendung von Substanzen, die Leberenzyme induzieren, sollte ein anderer Konzeptionsschutz in Betracht gezogen werden.

Wenn die gleichzeitige medikamentöse Behandlung länger dauert, als wirkstoffhaltige Tabletten in der aktuellen Blisterpackung enthalten sind, sollten die normalerweise folgenden Placebotabletten ausgelassen werden und es sollte sofort mit der nächsten Blisterpackung begonnen werden.

Eine gleichzeitige Anwendung von starken (z. B. Ketoconazol, Itraconazol, Clarithromycin) oder mäßig starken (z. B. Fluconazol, Diltiazem, Erythromycin) CYP3A4-Hemmern kann die Serumkonzentrationen von Estrogenen oder Gestagenen erhöhen.

Es wurden keine Studien zu Arzneimittelwechselwirkungen mit Zoanne durchgeführt. Es wurden jedoch zwei Studien mit Rifampicin bzw. Ketoconazol und einer höher dosierten Nomegestrolacetat-Estradiol-Kombination (Nomegestrolacetat 3,75 mg + 1,5 mg Estradiol) bei postmenopausalen Frauen durchgeführt.

Die gleichzeitige Anwendung von Rifampicin erniedrigt die AUC<sub>0-∞</sub> von Nomegestrolacetat um 95 % und erhöht die AUC<sub>0-∞</sub> von Estradiol um 25 %. Die gleichzeitige Anwendung von Ketoconazol (200 mg Einmalgabe) verändert den Metabolismus von Estradiol nicht, dagegen wurden ein Anstieg der Spitzenkonzentration (85 %) und eine Zunahme der AUC<sub>0-∞</sub> (115 %) von Nomegestrolacetat ohne klinische Relevanz beobachtet. Ähnliche Schlussfolgerungen werden bei gebärfähigen Frauen erwartet.

### Einfluss von Zoanne auf andere Arzneimittel

Kontrazeptiva, die Ethinylestradiol enthalten, können die Konzentrationen von Lamotrigin um nahezu 50 % erniedrigen. Vorsicht ist insbesondere geboten, wenn Frauen, die gut auf Lamotrigin eingestellt sind, zum ersten Mal kombinierte Kontrazeptiva, auch mit Estradiol, anwenden.

### Sonstige Wechselwirkungen

In klinischen Studien mit dem Kombinationsregime Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir mit oder ohne Dasabuvir gegen HCV trat eine Erhöhung der ALT um mehr als das 5fache der oberen Norm (ULN) signifikant häufiger bei Frauen auf, die Ethinylestradiol-haltige Arzneimittel, wie z. B. KOK, anwandten. Bei Frauen, die Arzneimittel mit anderen Estrogenen als Ethinylestradiol anwandten, wie etwa Estradiol, war die Rate erhöhter ALT-Werte ähnlich wie bei jenen, die keinerlei Estrogene erhielten; aufgrund der begrenzten Anzahl an Frauen, die diese anderen Estrogene anwandten, ist dennoch Vorsicht bei der gleichzeitigen Gabe mit dem Kombinationsregime Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir mit oder ohne Dasabuvir und auch mit dem Regime mit Glecaprevir/Pibrentasvir (siehe Abschnitt 4.4) geboten.

## 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

### Schwangerschaft

Zoanne darf während einer Schwangerschaft nicht angewendet werden.

Falls unter der Einnahme von Zoanne eine Schwangerschaft eintritt, muss die weitere Einnahme sofort beendet werden. In den meisten epidemiologischen Studien fand sich weder ein erhöhtes Risiko für Missbildungen bei Säuglingen, deren Mütter vor der Schwangerschaft KOK, die Ethinylestradiol enthielten, angewendet hatten, noch eine teratogene Wirkung bei versehentlicher Einnahme in der Frühschwangerschaft von KOK, die Ethinylestradiol enthielten.

Klinische Daten, die aus einer limitierten Anzahl ausgetragener Schwangerschaften erhoben wurden, zeigten keine negative Auswirkung von Zoanne auf den Fötus oder das Neugeborene.

In Tierstudien konnte eine Reproduktionstoxizität der Kombination aus Nomegestrolacetat/Estradiol beobachtet werden (präklinische Daten zur Sicherheit siehe Abschnitt 5.3).

Das erhöhte Risiko einer VTE während der Zeit nach einer Geburt muss in Betracht gezogen werden, wenn mit der Anwendung von Zoanne erneut begonnen wird (siehe Abschnitt 4.2 und 4.4).

### Stillzeit

Mit der Muttermilch können geringe Mengen der kontrazeptiven Steroide und/oder deren Metaboliten ausgeschieden werden. Es gibt jedoch keinen Beleg dafür, dass dies die Gesundheit des Säuglings nachteilig beeinflusst.

Das Stillen kann durch KOK beeinflusst werden, da sie die Menge der Muttermilch reduzieren und deren Zusammensetzung verändern können. Daher sollte die Anwendung von KOK nicht empfohlen werden, bis die stillende Mutter ihr Kind komplett abgestillt hat. Frauen, die stillen möchten, sollte eine alternative Verhütungsmethode vorgeschlagen werden.

### Fertilität

Zoanne wird zur Schwangerschaftsverhütung angewendet. Informationen bezüglich

Wiedereinsetzen der Fertilität siehe Abschnitt 5.1.

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

Zoanne hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

## 4.8 Nebenwirkungen

### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Sicherheit von Zoanne wurde in sechs multizentrischen klinischen Studien, die bis zu einem Jahr dauerten, beurteilt. Insgesamt wurden 3.434 Frauen im Alter von 18–50 Jahren mit 33.828 vollendeten Zyklen rekrutiert. Die in diesen klinischen Studien am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen waren Akne (15,4 %) und unregelmäßige Abbruchblutungen (9,8 %).

Ein erhöhtes Risiko für venöse und arterielle Thromboembolien, die Ursache für schwerwiegende Nebenwirkungen sind, wurde bei der Anwendung von KHK beobachtet (siehe Abschnitt 4.4).

### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Alle Nebenwirkungen, die während klinischer Studien oder nach Markteinführung als möglicherweise in Zusammenhang mit der Anwendung von Zoanne stehend berichtet wurden, sind in der nachfolgenden Tabelle aufgeführt.

Alle Nebenwirkungen sind nach der MedDRA-Systemorganklasse aufgeführt und nach folgender Konvention in Häufigkeitsgruppen eingestuft: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100) und selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000).

Siehe Tabelle auf Seite 7

Zusätzlich zu den oben genannten Nebenwirkungen wurden bei Anwenderinnen von Zoanne Überempfindlichkeitsreaktionen (mit unbekannter Häufigkeit) berichtet.

### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

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. Dies wird in Abschnitt 4.4 eingehender behandelt.

### 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.



Tabelle: Liste der Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Nebenwirkungen gemäß MedDRA-Terminologie <sup>1</sup>			
	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			Appetitzunahme, Flüssigkeitsretention	verminderter Appetit
Psychiatrische Erkrankungen		verminderte Libido, Depression/ depressive Verstimmung, Stimmungsschwankungen		gesteigerte Libido
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerzen, Migräne		apoplektischer Insult, transitorische ischämische Attacke, Aufmerksamkeitsstörungen
Augenerkrankungen				Kontaktlinsenunverträglichkeit/trockenes Auge
Gefäßerkrankungen			Hitzewallung	venöse Thromboembolie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Übelkeit	aufgetriebener Bauch	Mundtrockenheit
Leber- und Gallenerkrankungen				Cholelithiasis, Cholezystitis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Akne		Hyperhidrose, Alopezie, Pruritus, trockene Haut, Seborrhoe	Chloasma, Hypertrichose
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen			Gefühl der Schwere	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	anormale Abbruchblutung	Metrorrhagie, Menorrhagie, Brustschmerz, Unterbauchschmerz	Hypomenorrhoe, Brustschwellung, Galaktorrhoe, Uterusspasmen, prämenstruelles Syndrom, Knoten in der Brust, Dyspareunie, vulvovaginale Trockenheit	vaginale Geruchsbildung, vulvovaginale Beschwerden
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			Reizbarkeit, Ödeme	Hunger
Untersuchungen		Gewichtszunahme	erhöhte Leberenzyme	

<sup>1</sup> In der Tabelle ist der am ehesten zutreffende MedDRA-Begriff zur Beschreibung einer bestimmten Nebenwirkung aufgeführt. Synonyme oder ähnliche Erkrankungsbilder sind nicht aufgeführt, sollten jedoch ebenfalls in Betracht gezogen werden

**4.9 Überdosierung**

Mehrfachdosen bis zu einer fünffachen Tagesdosis von Zoanne und Einzeldosen bis zu einer 40-fachen Tagesdosis von Nomegestrolacetat allein konnten ohne Sicherheitsbedenken angewendet werden. Auf Basis der allgemeinen Erfahrungen mit kombinierten oralen Kontrazeptiva könnten folgende Symptome auftreten: Übelkeit, Erbrechen und bei jungen Mädchen leichte vaginale Blutungen. Es gibt kein Antidot und die weitere Behandlung sollte symptomatisch erfolgen.

**5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Sexualhormone und Modulatoren des Genitalsystems, Gestagene und Estrogene, fixe Kombinationen, ATC-Code: G03AA14.

Wirkmechanismus

Nomegestrolacetat ist ein höchst selektives Gestagen, das vom natürlich vorkommenden Steroidhormon Progesteron abgeleitet ist. Nomegestrolacetat hat eine starke Affinität zum menschlichen Progesteron-Rezeptor

und eine antigonadotropine Wirkung, eine Progesteronrezeptor-vermittelte antiestrogene Wirkung, eine moderate antiandrogene Wirkung und weist keinerlei estrogene, androgene, glukokortikoide oder mineralokortikoide Wirkung auf.

Das in Zoanne enthaltene Estrogen ist 17β-Estradiol, ein Estrogen, das mit dem endogenen humanen 17β-Estradiol identisch ist.

Die kontrazeptive Wirkung von Zoanne beruht auf dem Zusammenwirken verschiedener Faktoren, wobei die Ovulationshemmung und die Veränderung des zervikalen Sekrets als die wichtigsten anzusehen sind.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

In zwei randomisierten, unverbundenen, vergleichenden Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit wurden mehr als 3.200 Frauen über einen Zeitraum von bis zu 13 aufeinander folgenden Zyklen mit Nomegestrolacetat/Estradiol 2,5 mg/1,5 mg Filmtabletten und mehr als 1.000 Frauen mit Drospirenon 3 mg – Ethinylestradiol 30 µg (Therapieschema 21/7) behandelt.

In der Nomegestrolacetat/Estradiol 2,5 mg/1,5 mg Filmtabletten-Gruppe wurde von

15,4% der Frauen Akne berichtet (versus 7,9% in der Vergleichsgruppe), Gewichtszunahme wurde von 8,6% der Frauen berichtet (versus 5,7% in der Vergleichsgruppe) und anormale Abbruchblutung (überwiegend Ausbleiben der Abbruchblutung) wurde von 10,5% der Frauen berichtet (versus 0,5% in der Vergleichsgruppe).

In der in der Europäischen Union mit Nomegestrolacetat/Estradiol 2,5 mg/1,5 mg Filmtabletten durchgeführten klinischen Studie wurden die folgenden Pearl-Indices in der Altersgruppe von 18–35 Jahre errechnet:

Methodenversagen: 0,40 (oberer Grenzwert 95% Konfidenzintervall 1,03)  
Methodenversagen und Anwendungsfehler: 0,38 (oberer Grenzwert 95% Konfidenzintervall 0,97)

In der in den Vereinigten Staaten mit Nomegestrolacetat/Estradiol 2,5 mg/1,5 mg Filmtabletten durchgeführten klinischen Studie wurden die folgenden Pearl-Indices in der Altersgruppe von 18–35 Jahre errechnet:

Methodenversagen: 1,22 (oberer Grenzwert 95% Konfidenzintervall 2,18)

# Zoanne 2,5 mg/1,5 mg Filmtabletten

Methodenversagen und Anwendungsfehler: 1,16 (oberer Grenzwert 95 % Konfidenzintervall 2,08)

In einer randomisierten, unverblindeten klinischen Studie wurden 32 Frauen über 6 Zyklen mit Nomegestrolacetat/Estradiol 2,5 mg/1,5 mg Filmtabletten behandelt. Nach Absetzen von Nomegestrolacetat/Estradiol 2,5 mg/1,5 mg Filmtabletten wurde bei 79 % der Frauen das Einsetzen der Ovulation während der ersten 28 Tage nach der letzten Tabletteneinnahme beobachtet.

Die histologische Untersuchung des Endometriums bei einer Untergruppe der Frauen (n = 32) in einer klinischen Studie nach 13 Behandlungszyklen ergab keine abnormalen Befunde.

### Kinder und Jugendliche

Es liegen keine Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit bei Jugendlichen unter 18 Jahren vor. Vorliegende Daten zur Pharmakokinetik werden in Abschnitt 5.2 beschrieben.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Sexualhormone und Modulatoren des Genitalsystems, Gestagene und Estrogene, fixe Kombinationen, ATC-Code: G03AA14.

### Wirkmechanismus

Nomegestrolacetat ist ein höchst selektives Gestagen, das vom natürlich vorkommenden Steroidhormon Progesteron abgeleitet ist. Nomegestrolacetat hat eine starke Affinität zum menschlichen Progesteron-Rezeptor und eine antigonadotropine Wirkung, eine Progesteronrezeptor-vermittelte antiestrogene Wirkung, eine moderate antiandrogene Wirkung und weist keinerlei estrogene, androgene, glukokortikoide oder mineralokortikoide Wirkung auf.

Das in Zoanne enthaltene Estrogen ist 17 $\beta$ -Estradiol, ein Estrogen, das mit dem endogenen humanen 17 $\beta$ -Estradiol identisch ist.

Die kontrazeptive Wirkung von Zoanne beruht auf dem Zusammenwirken verschiedener Faktoren, wobei die Ovulationshemmung und die Veränderung des zervikalen Sekrets als die wichtigsten anzusehen sind.

### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

In zwei randomisierten, unverblindeten, vergleichenden Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit wurden mehr als 3.200 Frauen über einen Zeitraum von bis zu 13 aufeinander folgenden Zyklen mit Nomegestrolacetat/Estradiol 2,5 mg/1,5 mg Filmtabletten und mehr als 1.000 Frauen mit Drospirenon 3 mg – Ethinylestradiol 30  $\mu$ g (Therapieschema 21/7) behandelt.

In der Nomegestrolacetat/Estradiol 2,5 mg/1,5 mg Filmtabletten-Gruppe wurde von 15,4 % der Frauen Akne berichtet (versus 7,9 % in der Vergleichsgruppe), Gewichtszunahme wurde von 8,6 % der Frauen berichtet (versus 5,7 % in der Vergleichsgruppe) und anormale Abbruchblutung (überwiegend Ausbleiben der Abbruchblutung) wurde von 10,5 % der Frauen berichtet (versus 0,5 % in der Vergleichsgruppe).

In der in der Europäischen Union mit Nomegestrolacetat/Estradiol 2,5 mg/1,5 mg

Filmtabletten durchgeführten klinischen Studie wurden die folgenden Pearl-Indices in der Altersgruppe von 18–35 Jahre errechnet:

Methodenversagen: 0,40 (oberer Grenzwert 95 % Konfidenzintervall 1,03)

Methodenversagen und Anwendungsfehler: 0,38 (oberer Grenzwert 95 % Konfidenzintervall 0,97)

In der in den Vereinigten Staaten mit Nomegestrolacetat/Estradiol 2,5 mg/1,5 mg Filmtabletten durchgeführten klinischen Studie wurden die folgenden Pearl-Indices in der Altersgruppe von 18–35 Jahre errechnet:

Methodenversagen: 1,22 (oberer Grenzwert 95 % Konfidenzintervall 2,18)

Methodenversagen und Anwendungsfehler: 1,16 (oberer Grenzwert 95 % Konfidenzintervall 2,08)

In einer randomisierten, unverblindeten klinischen Studie wurden 32 Frauen über 6 Zyklen mit Nomegestrolacetat/Estradiol 2,5 mg/1,5 mg Filmtabletten behandelt. Nach Absetzen von Nomegestrolacetat/Estradiol 2,5 mg/1,5 mg Filmtabletten wurde bei 79 % der Frauen das Einsetzen der Ovulation während der ersten 28 Tage nach der letzten Tabletteneinnahme beobachtet.

Die histologische Untersuchung des Endometriums bei einer Untergruppe der Frauen (n = 32) in einer klinischen Studie nach 13 Behandlungszyklen ergab keine abnormalen Befunde.

### Kinder und Jugendliche

Es liegen keine Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit bei Jugendlichen unter 18 Jahren vor. Vorliegende Daten zur Pharmakokinetik werden in Abschnitt 5.2 beschrieben.

## 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe von Estradiol, Nomegestrolacetat oder deren Kombination zeigten die zu erwartenden estrogenen und gestagenen Effekte.

Die mit der Kombination durchgeführten Studien zur Reproduktionstoxizität zeigten eine Fetotoxizität, die der Estradiol-Exposition entspricht.

Mit der Kombination wurden keine Studien zur Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential durchgeführt. Nomegestrolacetat ist nicht genotoxisch.

Es muss jedoch bedacht werden, dass Sexualsteroid das Wachstum bestimmter hormonabhängiger Gewebe und Tumoren fördern können.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

#### Wirkstoffhaltige Filmtabletten (weiß)

#### Tablettenkern

Lactose-Monohydrat  
Mikrokristalline Cellulose  
Crosppovidon Typ A  
Hypromellose  
Talkum  
Hochdisperses Siliciumdioxid  
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]

#### Filmüberzug

Opadry II weiß 85F18422  
– Poly(vinylalkohol) (E 1203)  
– Titandioxid (E 171)  
– Macrogol 3350  
– Talkum

#### Unbeschichtete Placebo-Tablette (grün)

Lactose-Monohydrat  
Eisen(III)-hydroxid-oxid  $\times$  H<sub>2</sub>O (E 172)  
Brillantblau-FCF-Aluminiumsalz (E 133)  
Polacrilin-Kalium  
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]

## 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

## 6.3 Dauer der Haltbarkeit

18 Monate

## 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

## 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/Aluminium- und PVC/PVdC/Aluminium-Blisterpackungen mit 28 Filmtabletten (24 weiße wirkstoffhaltige Filmtabletten und 4 grüne Placebo-Tabletten).

Packungsgrößen: 28, 84 oder 168 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

## 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

KOK in Tablettenform (einschließlich Zoanne), die nicht mehr benötigt werden, sollten nicht im Abwasser oder der öffentlichen Kanalisation entsorgt werden. Die hormonell aktiven Bestandteile in den Tabletten können in der aquatischen Umwelt schädigende Wirkungen entfalten. Die Tabletten sollten zur Apotheke zurückgebracht oder auf einem anderen sicheren, den nationalen Anforderungen entsprechenden Weg beseitigt werden. Diese Maßnahmen helfen, die Umwelt zu schützen.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

Mylan Germany GmbH  
Lütticher Straße 5  
53842 Troisdorf

Mitvertrieb:  
Viatrix Healthcare GmbH  
Lütticher Straße 5  
53842 Troisdorf

## 8. ZULASSUNGSNUMMER

7004915.00.00

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

09. Januar 2023

## 10. STAND DER INFORMATION

Januar 2023 (3)



11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt