

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ethinylestradiol/Levonorgestrel Nextpharma 0,02 mg /0,1 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 0,02 mg Ethinylestradiol und 0,1 mg Levonorgestrel.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Eine Filmtablette enthält 36,56 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Weiß bis cremefarbene, runde, konvexe Filmtabletten.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Orale Kontrazeption.

Bei der Entscheidung, Ethinylestradiol/Levonorgestrel Nextpharma zu verschreiben, sollten die aktuellen, individuellen Risikofaktoren der einzelnen Frauen, insbesondere im Hinblick auf venöse Thromboembolien (VTE), berücksichtigt werden. Auch sollte das Risiko für eine VTE bei Anwendung von Ethinylestradiol/Levonorgestrel Nextpharma mit dem anderer kombinierter hormonaler Kontrazeptiva (KHK) verglichen werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Art der Anwendung

Zum Einnehmen

Dosierung

Wie Ethinylestradiol/Levonorgestrel Nextpharma einzunehmen ist

Die Tabletten sollten jeden Tag etwa zur gleichen Zeit, wenn nötig mit etwas Flüssigkeit, in der auf der Blisterpackung angegebenen Reihenfolge eingenommen werden. Täglich ist 1 Tablette an 21 aufeinanderfolgenden Tagen einzunehmen.

Mit der Einnahme der Filmtabletten aus der nächsten Packung wird nach einer 7-tägigen Einnahmepause begonnen, in der es üblicherweise zu einer Entzugsblutung kommt. Diese beginnt in der Regel 2 bis 3 Tage nach Einnahme der letzten Filmtablette und kann noch andauern, wenn mit der Einnahme aus der nächsten Packung begonnen wird.

Wie sollte die Anwendung von Ethinylestradiol/Levonorgestrel Nextpharma begonnen werden?

- Keine vorangegangene Anwendung hormoneller Kontrazeptiva (im letzten Monat)

Die Einnahme sollte am 1. Tag des natürlichen Zyklus der Frau (d.h. am 1. Tag ihrer Menstruationsblutung) beginnen. Es ist auch möglich, mit der Einnahme zwischen dem 2. und 5. Tag des Menstruationszyklus zu beginnen, aber in diesem Fall ist die Frau anzuweisen, zusätzlich eine nicht-hormonelle Methode der Empfängnisverhütung während der ersten 7 Tage anzuwenden.

- Wechsel von einem anderen hormonellen Kombinationspräparat (kombiniertes orales Kontrazeptivum (KOK), Vaginalring oder transdermales Pflaster)

Die Frau sollte mit der Einnahme von Ethinylestradiol/Levonorgestrel Nextpharma vorzugsweise nach der letzten wirkstoffhaltigen Tablette der vorangegangenen KOK beginnen, spätestens jedoch am Tag nach einer tablettenfreien Phase oder am Tag nach der Einnahme des letzten Placebos ihrer vorigen KOK. Falls ein Vaginalring oder ein Transdermalpflaster verwendet wurde, sollte die Frau mit der Einnahme von Ethinylestradiol/Levonorgestrel Nextpharma vorzugsweise am Tag nach der Entfernung desselben beginnen, spätestens jedoch, sobald die nächste Anwendung fällig wäre.

- Wechsel von einer reinen Gestagen-Methode (Gestagenmonopille, Injektionspräparat, Implantat) oder von einem Gestagen-freisetzenden Intrauterinpeppar (IUP)

Die Frau kann an jedem beliebigen Tag von der Gestagenmonopille (von einem Implantat oder IUP am Tag der Entfernung und von einem Injektionspräparat zu dem Zeitpunkt, an dem die nächste Injektion fällig wäre) wechseln, sie sollte aber in allen diesen Fällen angewiesen werden, zusätzlich an den ersten 7 Tagen der Einnahme eine Barriermethode anzuwenden.

- Nach einem Abort im ersten Schwangerschaftstrimenon

Die Frau kann sofort mit der Einnahme beginnen. In diesem Fall sind keine zusätzlichen empfängnisverhütenden Maßnahmen erforderlich.

- Nach einer Geburt oder einem Abort im zweiten Schwangerschaftstrimenon

Da das Risiko für thromboembolische Ereignisse in der Zeit unmittelbar nach der Entbindung erhöht ist, sollte die Einnahme oraler Kontrazeptiva bei Frauen, die nicht stillen, oder nach einem Schwangerschaftsabbruch im zweiten Trimester nicht früher als 28 Tage nach der Entbindung begonnen werden. Während der ersten 7 Tage ist eine zusätzliche Barriermethode empfohlen. Hat jedoch bereits Geschlechtsverkehr stattgefunden, muss vor dem tatsächlichen Anwendungsbeginn des KOK eine Schwangerschaft ausgeschlossen oder die erste Menstruationsblutung abgewartet werden.

Für stillende Frauen siehe Abschnitt 4.6.

Dauer der Anwendung

Ethinylestradiol/Levonorgestrel Nextpharma kann solange angewendet werden, wie eine hormonale Methode der Kontrazeption gewünscht wird und die Vorteile einer hormonalen Kontrazeption die gesundheitlichen Risiken überwiegen (zu regelmäßigen Kontrolluntersuchungen siehe Abschnitt 4.4).

Vorgehen bei vergessener Einnahme

Ethinylestradiol/Levonorgestrel Nextpharma enthält eine niedrige Dosierung der beiden Hormone und demzufolge ist die Spanne der kontrazeptiven Wirksamkeit eng, wenn eine Tablette vergessen wurde.

Wenn die Anwenderin eine Tablette **weniger als 12 Stunden** verspätet einnimmt, ist der kontrazeptive Schutz nicht eingeschränkt. Die Frau sollte die Tablette einnehmen, sobald sie sich daran erinnert. Alle darauffolgenden Tabletten sind dann wieder zur gewohnten Zeit einzunehmen.

Wenn die Anwenderin eine Tablette **länger als 12 Stunden** verspätet einnimmt, kann der kontrazeptive Schutz verringert sein.

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

Zum Vorgehen bei vergessener Tabletteneinnahme gelten folgende zwei Grundregeln:

1. Die Einnahme der Tabletten darf niemals länger als 7 Tage unterbrochen werden.
2. 7 Tage durchgehende Einnahme sind für eine ausreichende Suppression der Hypothalamus-Hypophysen-Ovarien-Achse erforderlich.

Daraus ergibt sich folgendes Vorgehen für die tägliche Praxis:

- **Woche 1**

Die Anwenderin soll die letzte vergessene Tablette einnehmen, sobald sie sich daran erinnert, auch wenn dadurch 2 Tabletten zur gleichen Zeit eingenommen werden müssen. Dann setzt sie die Einnahme der Tabletten zur üblichen Zeit fort. Zusätzlich sollte während der nächsten 7 Tage eine nicht-hormonale Verhütungsmethode angewendet werden. Hat in den vorangegangenen 7 Tagen Geschlechtsverkehr stattgefunden, muss die Möglichkeit einer Schwangerschaft in Betracht gezogen werden. Je mehr Tabletten vergessen wurden und je näher dies am tablettenfreien Zeitraum liegt, desto höher ist das Schwangerschaftsrisiko.

- **Woche 2**

Die Anwenderin sollte die letzte vergessene Tablette sofort einnehmen, sobald sie bemerkt, dass sie diese vergessen hat, auch wenn dies zur gleichzeitigen Einnahme von zwei Tabletten führt. Anschließend muss sie die Tabletten wieder zur gewohnten Tageszeit einnehmen. Unter der Voraussetzung, dass die Anwenderin die Tabletten während der letzten 7 Tage vor der ersten vergessenen Tablette ordnungsgemäß eingenommen hat, besteht keine Notwendigkeit, zusätzliche Maßnahmen zur Empfängnisverhütung anzuwenden. Hat die Anwenderin jedoch mehr als 1 Tablette vergessen, sollte sie angewiesen werden, während der nächsten 7 Tage zusätzliche Vorsichtsmaßnahmen zu ergreifen.

- **Woche 3**

Aufgrund des bevorstehenden 7-tägigen wirkstofffreien Intervalls ist ein voller Konzeptionsschutz nicht mehr gewährleistet. Jedoch lässt sich eine Herabsetzung der empfängnisverhütenden Wirkung durch eine Anpassung des Einnahmeschemas verhindern. Bei Befolgung einer der beiden folgenden Vorgehensweisen besteht daher keine Notwendigkeit zusätzlicher kontrazeptiver Maßnahmen, vorausgesetzt, die Anwenderin hat alle Tabletten während der letzten 7 Tage vor der ersten vergessenen Tablette ordnungsgemäß eingenommen. Ist dies nicht der Fall, sollte die Anwenderin wie unter Punkt 1 beschrieben vorgehen und darüber hinaus während der nächsten 7 Tage zusätzliche Maßnahmen zur Empfängnisverhütung treffen.

1. Die Anwenderin sollte die letzte vergessene Tablette sofort einnehmen, sobald sie das Vergessen bemerkt, auch wenn dies zur gleichzeitigen Einnahme von zwei Tabletten führt. Anschließend muss sie die Tabletten wieder zur gewohnten Tageszeit einnehmen. Mit der Einnahme der wirkstoffhaltigen Tabletten aus der nächsten Blisterpackung wird direkt nach Aufbrauchen der aktuellen Blisterpackung begonnen, d. h., zwischen den beiden Packungen liegt kein Intervall. Es ist unwahrscheinlich, dass es bei der Anwenderin vor Aufbrauchen der zweiten Packung zu einer Abbruchblutung kommt. Allerdings können während der Tabletteneinnahme Schmierblutungen oder Durchbruchblutungen auftreten.
2. Alternativ kann der Anwenderin empfohlen werden, die Einnahme der Tabletten der angebrochenen Blisterpackung abubrechen. Anschließend sollte sie ein tablettenfreies Intervall von bis zu 7 Tagen haben, einschließlich der Anzahl jener Tage, an denen sie die Tabletteneinnahme vergessen hat, und dann mit einer neuen Blisterpackung fortfahren.

Hat die Anwenderin die Tabletteneinnahme vergessen und es tritt im darauffolgenden tablettenfreien Zeitraum keine Entzugsblutung ein, muss die Möglichkeit einer Schwangerschaft in Betracht gezogen werden.

Verhalten bei gastrointestinalen Störungen

Bei Auftreten von schweren gastrointestinalen Beschwerden (z. B. Erbrechen oder Durchfall), kann es zu einer unvollständigen Resorption kommen, wodurch zusätzliche kontrazeptive Maßnahmen zu treffen sind. Erbricht eine Anwenderin innerhalb von 3 bis 4 Stunden nach Einnahme einer Tablette, sollte sie umgehend eine neue (Ersatz-) Tablette einnehmen. Die neue Tablette sollte, sofern möglich, innerhalb von 12 Stunden nach dem gewohnten Einnahmezeitpunkt eingenommen werden.

Nach einem Zeitraum von über 12 Stunden sollten die Hinweise bezüglich vergessenen Tabletten, wie in Abschnitt 4.2 „Vorgehen bei vergessener Einnahme“ erläutert, beachtet werden. Wenn die Anwenderin ihren gewohnten Tabletteneinnahmerhythmus nicht ändern möchte, muss sie die Ersatztablette(n) aus einer anderen Blisterpackung entnehmen.

Verschieben der Abbruchblutung

Zum Hinauszögern der Monatsblutung sollte die Anwenderin mit der Einnahme einer neuen Blisterpackung Ethinylestradiol/Levonorgestrel Nextpharma ohne tablettentfreies Intervall fortfahren. Die Dauer der Aufschiebung kann beliebig gewählt werden, maximal bis die zweite Blisterpackung aufgebraucht ist. Während der Aufschiebung können häufiger Durchbruchs- oder Schmierblutungen auftreten. Nach der darauffolgenden regulären 7-tägigen Einnahmepause wird die regelmäßige Einnahme von Ethinylestradiol/Levonorgestrel Nextpharma wiederaufgenommen.

Um die Monatsblutung auf einen anderen als den von der Anwenderin aufgrund ihres aktuellen Einnahmerhythmus gewohnten Wochentag zu verlegen, kann die Anwenderin die anschließende Einnahmepause um so viele Tage wie sie möchte verkürzen. Je kürzer das Intervall, desto höher ist das Risiko, dass keine Entzugsblutung eintritt und während der darauffolgenden Packung Durchbruchs- und Schmierblutungen auftreten (wie beim Verschieben der Monatsblutung).

4.3 Gegenanzeigen

Kombinierte orale Kontrazeptiva (KOKs) dürfen nicht bei Vorliegen einer der unten aufgeführten Bedingungen angewendet werden. Sollte eine dieser Bedingungen zum ersten Mal während der Anwendung von KOK auftreten, muss das Präparat unverzüglich abgesetzt werden.

- Vorliegen einer oder Risiko für eine venöse Thromboembolie (VTE)
 - Venöse Thromboembolie – bestehende VTE (auch unter Therapie mit Antikoagulanzen) oder VTE in der Vorgeschichte (z. B. tiefe Venenthrombose [TVT] oder Lungenembolie [LE])
 - Bekannte erbliche oder erworbene Prädisposition für eine venöse Thromboembolie, wie z.B. APC-Resistenz (einschließlich Faktor-V-Leiden), Antithrombin-III-Mangel, Protein-C-Mangel oder Protein-S-Mangel
 - Größere Operationen mit längerer Immobilisierung (siehe Abschnitt 4.4)
 - Hohes Risiko für eine venöse Thromboembolie aufgrund mehrerer Risikofaktoren (siehe Abschnitt 4.4)

- Vorliegen einer oder Risiko für eine arterielle Thromboembolie (ATE)
 - Arterielle Thromboembolie – bestehende ATE, ATE in der Vorgeschichte (z. B. Myokardinfarkt) oder Erkrankung im Prodromalstadium (z. B. Angina pectoris)
 - Zerebrovaskuläre Erkrankung – bestehender Schlaganfall, Schlaganfall oder prodromale Erkrankung (z. B. transitorische ischämische Attacke [TIA]) in der Vorgeschichte
 - Bekannte erbliche oder erworbene Prädisposition für eine arterielle Thromboembolie, wie z.B. Hyperhomocysteinämie und Antiphospholipid-Antikörper (Anticardiolipin-Antikörper, Lupusantikoagulans), eine thrombogene Valvulopathie oder thrombogene Herzrhythmusstörungen
 - 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
 - Rauchen (siehe Abschnitt 4.4)
- Bestehende oder vorausgegangene Pankreatitis, wenn diese mit schwerer Hypertriglyzeridämie einhergeht
 - Bestehende oder vorausgegangene Lebertumore (gutartig oder bösartig)
 - Bekannte oder vermutete sexualhormonabhängige maligne Tumore (z. B. der Genitalorgane oder der Brust)
 - Diagnostisch nicht abgeklärte vaginale Blutungen
 - Amenorrhö unbekannter Ursache
 - Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Ethinylestradiol/Levonorgestrel Nextpharma ist kontraindiziert bei der gleichzeitigen Anwendung von Arzneimitteln, die Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir, Dasabuvir, Glecaprevir/Pibrentasvir oder Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir enthalten (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Gründe für die sofortige Beendigung der Einnahme von Ethinylestradiol/Levonorgestrel Nextpharma (siehe Abschnitt 4.3):

- eingetretene Schwangerschaft oder Verdacht darauf
- erste Anzeichen von Venenentzündungen bzw. Anzeichen für eine mögliche Thrombose (auch Netzhautthrombose), Embolie oder Myokardinfarkt (siehe „Warnhinweise“ weiter unten)
- ständig erhöhter Blutdruck auf Werte über 140/90 mmHg. Die neuerliche Einnahme von KOK kann erwogen werden, sobald sich die Blutdruckwerte unter antihypertensiver Behandlung normalisiert haben.
- geplante Operationen (mindestens 4 Wochen vorher) und/ oder längere Immobilisation
- (z. B. nach Unfällen). Die Einnahme sollte frühestens 2 Wochen nach vollständiger Remobilisierung wieder aufgenommen werden.
- erstmaliges Auftreten oder Verschlechterung einer Migräne
- wenn Kopfschmerzen ungewohnt häufig, anhaltend oder stark auftreten bzw. sich plötzlich fokale neurologische Symptome entwickeln (mögliche erste Anzeichen eines Schlaganfalls)
- starke Oberbauchschmerzen, Lebervergrößerung oder Anzeichen einer intraabdominellen Blutung (mögliche Hinweise auf einen Lebertumor)
Auftreten von Ikterus, Hepatitis, generalisiertem Pruritus, Cholestase sowie auffälligen Leberfunktionswerten. Bei eingeschränkter Leberfunktion werden Steroidhormone vermindert metabolisiert.
- akute Entgleisung eines Diabetes mellitus
- Neu- oder Wiederauftreten einer Porphyrie

Erkrankungen/ Risikofaktoren, die eine besondere ärztliche Überwachung erfordern:

- Rauchen
- Frauen ab 35 Jahre (siehe „Warnhinweise“ weiter unten)

Warnhinweise

Die Eignung von Ethinylestradiol/Levonorgestrel Nextpharma 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 Frau anzuraten, sich an ihren Arzt zu wenden, um zu entscheiden, ob die Anwendung von Ethinylestradiol/Levonorgestrel Nextpharma beendet werden sollte.

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.

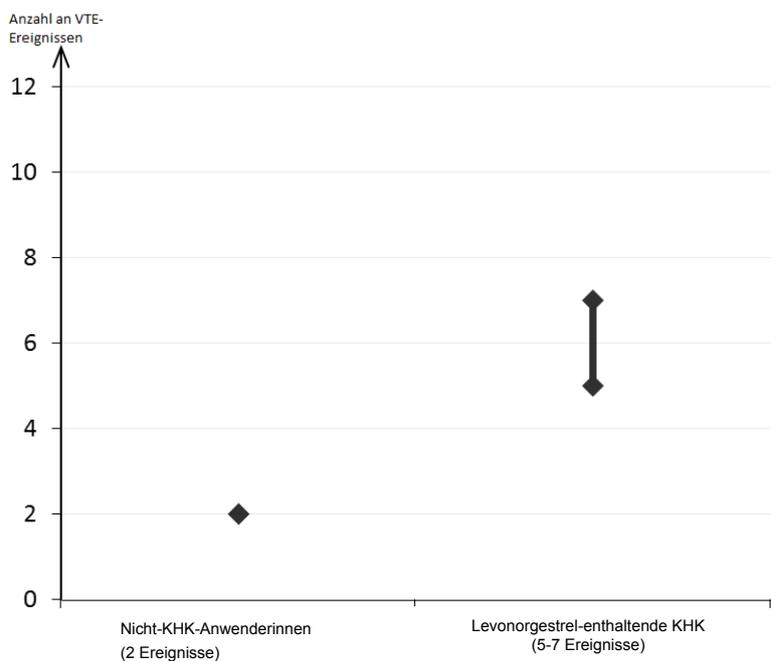
Arzneimittel, die Levonorgestrel, Norgestimat oder Norethisteron enthalten, sind mit dem geringsten Risiko für eine VTE verbunden. Das Risiko für VTE in dem allerersten Anwendungsjahr ist am höchsten. Es gibt zudem Hinweise, dass das Risiko erhöht ist, wenn die Anwendung von KHK nach einer Unterbrechung von 4 oder mehr Wochen wiederaufgenommen wird.

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

Ungefähr 6¹ von 10.000 Frauen, die ein Levonorgestrel-haltiges KHK anwenden und nicht schwanger sind, erleiden im Verlauf eines Jahres eine VTE.

Die Anzahl an VTE pro Jahr ist geringer als die erwartete Anzahl während der Schwangerschaft oder in der Zeit nach der Geburt. VTE verlaufen in 1-2% der Fälle tödlich.

Jährliche Anzahl an VTE-Ereignissen pro 10.000 Frauen



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.

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

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).

Ethinylestradiol/Levonorgestrel Nextpharma 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).

Tabelle: Risikofaktoren für VTE

Risikofaktor	Anmerkung
Adipositas (Body-Mass-Index über 30 kg/m ²)	Das Risiko nimmt mit steigendem BMI deutlich zu. Besonders wichtig, wenn weitere Risikofaktoren vorliegen.
Längere Immobilisierung, größere Operationen, jede Operation an Beinen oder Hüfte, neurochirurgische Operation oder schweres Trauma	In diesen Fällen ist es ratsam, die Anwendung der Tablette (bei einer geplanten Operation mindestens vier Wochen vorher) zu unterbrechen und erst zwei Wochen nach der kompletten Mobilisierung wiederaufzunehmen. 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 Ethinylestradiol 0,03 mg/ Levonorgestrel 0,15 mg Pharbil Waltrop Filmtabletten nicht vorab abgesetzt wurde.
Familiäre Vorbelastung (jede venöse Thromboembolie bei einem Geschwister oder Elternteil, insbesondere in relativ jungen Jahren, z. B. jünger als 50 Jahre).	Bei Verdacht auf eine genetische Prädisposition ist die Frau zur Beratung an einen Spezialisten zu überweisen, bevor eine Entscheidung über die Anwendung eines KHKs getroffen wird.
Andere Erkrankungen, die mit einer VTE verknüpft sind.	Krebs, systemischer Lupus erythematodes, hämolytisches urämisches Syndrom, chronisch entzündliche Darmerkrankung (Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa) und Sichelzellerkrankheit
Zunehmendes Alter	Insbesondere älter als 35 Jahre
Die ersten 4 Wochen nach einer Geburt oder einer Fehlgeburt im 2. Trimenon	siehe auch Abschnitt 4.2

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

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

Symptome einer VTE (tiefe Beinvenenthrombose und Lungenembolie)

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

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

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

Bei einer Lungenembolie (LE) können folgende Symptome auftreten:

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

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

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

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

Risiko für eine arterielle Thromboembolie (ATE)

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

Risikofaktoren für ATE

Das Risiko für arterielle thromboembolische Komplikationen oder einen apoplektischen Insult bei Anwenderinnen von KHK erhöht sich bei Frauen, die Risikofaktoren aufweisen (siehe Tabelle). Ethinylestradiol/Levonorgestrel Nextpharma ist kontraindiziert bei Frauen, die einen schwerwiegenden oder mehrere Risikofaktoren für eine ATE haben, die sie einem hohen Risiko für eine Arterienthrombose aussetzen (siehe Abschnitt 4.3). Weist eine Frau mehr als einen Risikofaktor auf, ist es möglich, dass der Anstieg des Risikos das Risiko der Summe der einzelnen Faktoren übersteigt. In diesem Fall muss ihr Gesamtrisiko betrachtet werden. Bei Vorliegen eines ungünstigen Nutzen/Risiko-Verhältnisses darf ein KHK nicht verschrieben werden (siehe Abschnitt 4.3).

Tabelle: Risikofaktoren für ATE

Risikofaktor	Anmerkung
Zunehmendes Alter	Insbesondere älter als 35 Jahre
Rauchen	Frauen ist anzuraten, nicht zu rauchen, wenn Sie ein KHK anwenden möchten. Frauen über 30 Jahren, die weiterhin rauchen, ist dringend zu empfehlen, eine andere 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 erythematodes.

Symptome einer ATE

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

Bei einem apoplektischen Insult können folgende Symptome auftreten:

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

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

Bei einem Myokardinfarkt (MI) können folgende Symptome auftreten:

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

• Tumore

Einige epidemiologische Studien weisen darauf hin, dass die langfristige Anwendung von KOK (> 5 Jahre) mit einem erhöhten Risiko für Gebärmutterhalskrebs verbunden ist. Es besteht aber noch immer Unstimmigkeit darüber, in welchem Ausmaß dieser Befund auch auf das Sexualverhalten und auf andere Faktoren, wie z. B. das humane Papillomavirus (HPV), zurückzuführen ist.

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

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

In seltenen Fällen sind bei Anwenderinnen von KOK gutartige und noch seltener bösartige Lebertumore beobachtet worden. In Einzelfällen führten diese Tumore zu lebensbedrohlichen intraabdominellen Blutungen. Wenn starke Oberbauchbeschwerden, eine Lebervergrößerung oder Anzeichen einer intraabdominellen Blutung bei Anwenderinnen oraler Kontrazeptiva auftreten, soll ein Lebertumor in die differentialdiagnostischen Überlegungen einbezogen werden.

Die Anwendung höher dosierter KHK (50 Mikrogramm Ethinylestradiol) senkt das Risiko für Endometrium- und Ovarialkarzinome. Ob dies auch für niedrig dosierte KHK gilt, muss noch geklärt werden.

- Sonstige Erkrankungen

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

Obwohl bei vielen Frauen, die KOK anwenden, ein geringer Blutdruckanstieg berichtet wurde, sind klinisch relevante Blutdruckerhöhungen selten. Nur in diesen seltenen Fällen ist der sofortige Abbruch der KOK-Einnahme gerechtfertigt. Wenn es bei einer bereits existierenden Hypertonie und der gleichzeitigen Einnahme eines oralen Kontrazeptivums zu ständig erhöhten Blutdruckwerten oder einer signifikanten Erhöhung des Blutdrucks kommt, und in diesen Fällen eine antihypertensive Therapie keine Wirkung zeigt, muss das KOK abgesetzt werden. Wenn es angemessen erscheint, kann die Anwendung des KOK wieder begonnen werden, sobald sich die Blutdruckwerte unter der antihypertensiven Therapie normalisiert haben.

Die folgenden Erkrankungen sollen Berichten zufolge sowohl in der Schwangerschaft als auch unter Anwendung eines KOK auftreten bzw. sich verschlechtern, jedoch konnte der Zusammenhang mit der Anwendung von KOKs nicht bewiesen werden: cholestatischer Ikterus und/oder Pruritus, Cholelithiasis, Porphyrie, systemischer Lupus erythematodes, hämolytisch-urämisches Syndrom, Sydenham-Chorea, Herpes gestationis, otosklerosebedingte Schwerhörigkeit.

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

Akute oder chronische Leberfunktionsstörungen können eine Unterbrechung der KOK-Einnahme erforderlich machen, bis sich die Leberfunktionswerte wieder normalisiert haben. Auch ein Rezidiv eines in einer vorausgegangenen Schwangerschaft oder während einer früheren Anwendung steroidaler Geschlechtshormone aufgetretenen cholestatischen Ikterus und/oder eines Cholestase-bedingten Pruritus macht das Absetzen des KOK erforderlich.

Obwohl KOK einen Einfluss auf die periphere Insulinresistenz und Glukosetoleranz haben können, liegen keinerlei Hinweise auf die Notwendigkeit einer Änderung des Therapieregimes bei Diabetikerinnen vor, die niedrig dosierte KOK (<50 Mikrogramm Ethinylestradiol) anwenden. Diabetikerinnen müssen jedoch sorgfältig überwacht werden, insbesondere in der ersten Zeit der Anwendung eines KOK.

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.

Bei Anwendung von KOK wurde über eine Verschlechterung endogener Depressionen, von Epilepsie, Morbus Crohn und Colitis ulcerosa berichtet.

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

Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patientinnen mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Ethinylestradiol/Levonorgestrel Nextpharma nicht einnehmen.

Ärztliche Untersuchung/Beratung

Vor der Einleitung oder Wiederaufnahme der Behandlung mit Ethinylestradiol/Levonorgestrel Nextpharma muss eine vollständige Anamnese (inklusive Familienanamnese) erhoben und eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden. Der Blutdruck sollte gemessen und eine körperliche Untersuchung durchgeführt werden, die sich an den Gegenanzeigen (siehe Abschnitt 4.3) und Warnhinweisen (siehe Abschnitt 4.4) orientiert. Es ist wichtig, die Frau auf die Informationen zu venösen und arteriellen Thrombosen hinzuweisen, einschließlich des Risikos von Ethinylestradiol/Levonorgestrel Nextpharma im Vergleich zu anderen KHK, die Symptome einer VTE und ATE, die bekannten Risikofaktoren und darauf, was im Falle einer vermuteten Thrombose zu tun ist.

Die Anwenderin ist zudem anzuweisen, die Packungsbeilage sorgfältig zu lesen und die darin gegebenen Ratschläge zu befolgen. Die Häufigkeit und Art der Untersuchungen sollte den gängigen Untersuchungsleitlinien entsprechen und individuell auf die Frau abgestimmt werden. Die Anwenderinnen sind darüber aufzuklären, dass hormonale Kontrazeptiva nicht vor HIV-Infektionen (AIDS) und anderen sexuell übertragbaren Krankheiten schützen.

Verminderte Wirksamkeit

Die kontrazeptive Wirksamkeit von KHK kann vermindert sein, wenn Tabletten vergessen werden (siehe Abschnitt 4.2), bei gastrointestinalen Störungen (siehe Abschnitt 4.2) oder wenn gleichzeitig andere Arzneimittel eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.5).

Wenn KOK und Johanniskraut gleichzeitig eingenommen werden, wird eine zusätzliche nicht-hormonale Verhütungsmethode empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Unregelmäßige Blutungen

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

Wenn diese unregelmäßigen Blutungen bestehen bleiben oder nach vormals regelmäßigen Zyklen auftreten, sollten nicht-hormonelle Ursachen in Betracht gezogen werden und angemessene diagnostische Maßnahmen zum Ausschluss von Malignität oder Schwangerschaft eingeleitet werden. Eine Ausschabung kann notwendig sein.

Wenn beides ausgeschlossen wurde, kann Ethinylestradiol/Levonorgestrel Nextpharma weiter eingenommen oder zu einem anderen Präparat gewechselt werden. Wenn das KOK nicht regelmäßig eingenommen wird oder in Kombination mit bestimmten anderen Arzneimitteln eingenommen wird, kann es zu Blutungen während des Zyklus kommen, was ein Hinweis auf eine verminderte kontrazeptive Wirksamkeit sein kann (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5).

Bei einigen Anwenderinnen kann die Entzugsblutung während der Einnahmepause ausbleiben. Wenn das KOK wie in Abschnitt 4.2 beschrieben eingenommen wurde, ist eine Schwangerschaft unwahrscheinlich. Wenn die Einnahme jedoch vor der ersten ausgebliebenen Abbruchblutung nicht vorschriftsmäßig erfolgt ist oder bereits zum zweiten Mal die Abbruchblutung ausbleibt, muss eine Schwangerschaft mit Sicherheit ausgeschlossen werden, bevor die Anwendung des KOK fortgesetzt wird.

Nach dem Absetzen von hormonalen Kontrazeptiva kann es längere Zeit dauern, bis wieder ein normaler Zyklus abläuft. Bei einigen Frauen kann es zu Amenorrhö (möglicherweise mit Anovulation) oder Oligomenorrhö kommen, insbesondere wenn diese Zyklusstörungen früher schon aufgetreten waren.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

- Einfluss anderer Arzneimittel auf Ethinylestradiol/Levonorgestrel Nextpharma

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

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

Langzeitbehandlung

Bei Frauen unter längerfristiger Behandlung mit Leberenzym-induzierenden Wirkstoffen wird die Anwendung einer anderen zuverlässigen, nichthormonalen Verhütungsmethode empfohlen.

Die folgenden Wechselwirkungen wurden in der Literatur beschrieben:

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

Barbiturate, Bosentan, Carbamazepin, Phenytoin, Primidon, Rifampicin und HIV-Arzneimittel Ritonavir, Nevirapin, Efavirenz und möglicherweise auch Felbamat, Griseofulvin, Oxcarbazepin, Topiramidat und Arzneimittel mit dem pflanzlichen Wirkstoff aus Johanniskraut (*Hypericum perforatum*). Pflanzliche Präparate, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten, sollen nicht gleichzeitig mit Ethinylestradiol/Levonorgestrel Nextpharma verwendet werden, da sie die kontrazeptive Wirksamkeit von Ethinylestradiol/Levonorgestrel Nextpharma reduzieren können. Über Durchbruchblutungen und unbeabsichtigte Schwangerschaften wurde berichtet.

Der enzyminduzierende Effekt kann bis zu 2 Wochen nach Beendigung der Behandlung mit Johanniskraut anhalten.

Substanzen mit unterschiedlicher Wirkung auf die Clearance von KOK:

Viele HIV-Proteaseinhibitoren und nicht-nukleosidale Reverse-Transkriptase-Hemmer, einschließlich HCV-Inhibitoren, können bei gleichzeitiger Verabreichung mit KOK die Plasmakonzentrationen von Estrogenen und Gestagenen erhöhen oder senken. Diese Veränderungen können in einigen Fällen klinisch relevant sein.

Daher 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, immer eine zusätzliche Barrieremethode zur Verhütung anwenden.

Folgende Wirkstoffe können die Serumkonzentration der in Ethinylestradiol/Levonorgestrel Nextpharma enthaltenen Sexualsteroiden erhöhen (Enzyminhibitoren)

- Wirkstoffe, die die Sulfatierungen von Ethinylestradiol in der Magen-Darm-Wand hemmen, z. B. Ascorbinsäure oder Paracetamol
- Atorvastatin (Erhöhung der AUC von Ethinylestradiol um 20 %)
- Wirkstoffe, die die mikrosomalen Enzyme in der Leber hemmen (starke und moderate CYP 3A4-Inhibitoren), wie Imidazol-Antimykotika (z. B. Itraconazol, Voriconazol, Fluconazol), Verapamil, Makrolide (z. B. Clarithromycin, Erythromycin, Troleandomycin), Diltiazem und Grapefruitsaft können die Plasmakonzentrationen von Estrogen und Gestagen oder beiden erhöhen.

Substanzen, die die Wirkstoffkonzentrationen von KOK erhöhen (Enzyminhibitoren):

Die klinische Relevanz potentieller Wechselwirkungen mit Enzyminhibitoren bleibt unbekannt.

Gleichzeitige Einnahme von starken CYP3A4-Inhibitoren kann den Plasmaspiegel vom Östrogen oder dem Gestagen oder beidem erhöhen.

Für Etoricoxib wurde in Dosierungen von 60 bis 120 mg/Tag gezeigt, dass es die Plasmakonzentrationen von Ethinylestradiol 1,4- oder 1,6fach erhöht, wenn gleichzeitig KOK genommen werden, die 0,035 mg Ethinylestradiol enthalten.

- Einfluss von KOKs auf andere Arzneimittel

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

Orale Kontrazeptiva können die Metabolisierung bestimmter anderer Wirkstoffe beeinflussen. Die Plasma- und Gewebekonzentrationen können dementsprechend steigen (z. B. bei Ciclosporin) oder sinken (z. B. bei Lamotrigin).

Levonorgestrel/ Ethinylestradiol kann die Metabolisierung anderer Wirkstoffe beeinflussen:

- über die Hemmung hepatisch-mikrosomaler Enzyme mit der Folge erhöhter Serumkonzentrationen von Wirkstoffen wie z. B. Diazepam (und einigen anderen Benzodiazepinen), Ciclosporin, Theophyllin, Melatonin, Tizanidin und Glukokortikoide
- über die Induktion der hepatischen Glukuronidierung mit der Folge erniedrigter Serumkonzentrationen z. B. von Clofibrat, Morphin, Lorazepam (sowie einigen anderen Benzodiazepinen) und Lamotrigin

In-vitro ist Ethinylestradiol ein reversibler Inhibitor von CYP 2C19, CYP 1A1 und CYP1A2 sowie ein Mechanismus basierter Inhibitor von CYP 3A4/5, CYP 2C8 und CYP 2J2. In klinischen Studien führte die Anwendung eines hormonalen Kontrazeptivums, das Ethinylestradiol enthält, nicht zu einem erhöhten oder nur zu einem schwachen Anstieg der Plasmakonzentrationen von CYP 3A4-Substraten (z. B. Midazolam), während die Plasmakonzentrationen von CYP 1A2-Substraten schwach (z. B. Theophyllin) oder mäßig (z. B. Tizanidin) erhöht sein konnten.

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

- 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).

Ethinylestradiol/Levonorgestrel Nextpharma-Anwenderinnen müssen daher zu einer alternativen Verhütungsmethode wechseln (z.B. Verhütung mit einem reinen Gestagenpräparat oder nicht-hormonelle Methoden) bevor die Therapie mit diesen Arzneimittelkombinationen gestartet wird.

Ethinylestradiol/Levonorgestrel Nextpharma kann 2 Wochen, nachdem die Behandlung mit diesen Arzneimittelkombinationen beendet wurde, wieder angewendet werden.

- **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 der (Träger-)Proteine (z. B. des kortikosteroidbindenden Globulins und der Lipid-/Lipoprotein-Fraktionen), die Parameter des Kohlenhydratstoffwechsels sowie die Gerinnungs- und Fibrinolyseparameter. Im Allgemeinen bleiben diese Veränderungen jedoch innerhalb des Normbereichs. Art und Ausmaß sind zum Teil abhängig von der Dosis der angewendeten Hormone.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Ethinylestradiol/Levonorgestrel darf während der Schwangerschaft nicht verwendet werden.

Sollte während der Anwendung von Ethinylestradiol/Levonorgestrel Nextpharma eine Schwangerschaft eintreten, muss das Präparat sofort abgesetzt werden. Umfassende epidemiologische Studien lassen weder auf ein erhöhtes Risiko für Geburtsfehler bei Kindern, die von Frauen geboren werden, die vor der Schwangerschaft KOKs angewendet haben, noch auf teratogene Auswirkungen schließen, wenn KOKs unbeabsichtigt während der Schwangerschaft eingenommen wurden.

Tierexperimentelle Studien haben Nebenwirkungen während der Schwangerschaft und Stillzeit gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Den Daten dieser tierexperimentellen Studien zufolge können Nebenwirkungen infolge der hormonellen Wirkung des Wirkstoffs nicht ausgeschlossen werden. Allerdings lässt die allgemeine Erfahrung mit KOKs während der Schwangerschaft nicht auf tatsächliche Nebenwirkungen bei Menschen schließen.

Die verfügbaren Daten zur Anwendung von Ethinylestradiol/Levonorgestrel während der Schwangerschaft sind zu begrenzt, um Schlussfolgerungen in Hinsicht auf Nebenwirkungen von Ethinylestradiol/Levonorgestrel auf die Schwangerschaft oder die Gesundheit des Fetus/Neugeborenen zu gestatten. Bisher sind keine relevanten epidemiologischen Daten verfügbar.

Bei der neuerlichen Anwendung von Ethinylestradiol/Levonorgestrel Nextpharma sollte das erhöhte Risiko einer VTE während der Zeit nach der Geburt bedacht werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Stillzeit

KOKs können die Laktation durch Mengenreduktion und Änderung der Brustmilchzusammensetzung beeinflussen. Demzufolge ist die Anwendung von KOKs für stillende Mütter im Allgemeinen nicht empfohlen, solange diese ihr Kind noch nicht vollständig abgestillt haben. Kleine Mengen an kontrazeptiven Steroiden und/oder deren Metaboliten können während der Anwendung von KOKs in die Milch ausgeschieden werden. Diese Mengen könnten Auswirkungen auf das Kind haben.

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

Bei Anwenderinnen von KOKs wurden keine Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beobachtet.

4.8 Nebenwirkungen

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

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

- arterielle und venöse thromboembolische Erkrankungen (z. B. venöse Thrombosen, Lungenembolien, zerebrovaskuläre Ereignisse [ischämischer und hämorrhagischer Schlaganfall, transitorische ischämische Attacke], Herzinfarkt)
- gutartige Lebertumoren (z. B. fokale noduläre Hyperplasie, hepatische Adenome)
- intraepitheliale zervikale Neoplasien und Zervixkarzinom
- Mammakarzinom

Die häufigsten ($\geq 1/10$) mit der Anwendung von Ethinylestradiol/Levonorgestrel Nextpharma verbundenen Nebenwirkungen sind Kopfschmerz (einschließlich Migräne), Schmier- und Zwischenblutungen.

Weiterhin wurden die folgenden Nebenwirkungen unter Anwendung von Ethinylestradiol/Levonorgestrel-haltigen kombinierten oralen Kontrazeptiva beobachtet. Bei den Häufigkeitsangaben werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig	($\geq 1/10$)
Häufig	($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)
Gelegentlich	($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$)
Selten	($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$)
Sehr selten	($< 1/10.000$)
Nicht bekannt	(Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Systemorgan- klasse	Häufigkeit von unerwünschten Nebenwirkungen					
	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Vaginitis, einschließlich Candidiasis				
Gutartige, bösartige und unspezifizierte Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)					Hepatozelluläre Karzinome	
Erkrankungen des Immunsystems				allergische Reaktionen, Angioödem*, schwere anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktionen mit Atemwegs- und Kreislaufsymptomen		Verschlimmerung der Symptome des hereditären und erworbenen Angioödems
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			Änderungen des Appetits (gesteigert/verringert), Glucoseintoleranz			
Psychiatrische Erkrankungen		Stimmungsschwankungen, einschließlich depressiver Verstimmungen,				

		Veränderungen der Libido				
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerz (inkl. Migräne)	Nervosität, Stupor, Schwindelgefühl				
Augenerkrankungen				Kontaktlinsenunverträglichkeit		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Übelkeit, Erbrechen, Abdominalschmerzen	Abdominalkrämpfe und Blähungen, Durchfall			
Leber- und Gallenerkrankungen				cholestatischer Ikterus		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Akne	Hautausschlag, Chloasma (Melasma), möglicherweise persistenter Hirsutismus, Alopezie, Urtikaria	Erythema nodosum, Erythema multiforme		
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Schmierblutungen, Durchbruchblutungen	Brustschmerzen, Empfindlichkeit der Brust, Brustvergrößerung, Brustdrüsensekretion, Dysmenorrhoe, Veränderungen des menstruellen Blutflusses, Veränderungen am Gebärmutterhals und der zervikalen Sekretion, Amenorrhoe				
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Flüssigkeitsretention/Ödem				
Untersuchungen		Gewichtsveränderungen (Zu- oder Abnahme)	Blutdruckanstieg, Veränderungen der Blutfettwerte, einschließlich Hypertriglyceridämie	Verringerter Folsäureserumspiegel (Die Folsäureserumspiegel können durch eine KOK-Therapie verringert werden. Im Fall einer Schwangerschaft, die kurz nach Absetzen des oralen Kontrazeptivums eintritt, können verringerte Folsäureserum-		

				spiegel klinisch relevant sein.)		
--	--	--	--	----------------------------------	--	--

Weiter wurden die folgenden unerwünschten Nebenwirkungen bei der Anwendung von KOKs berichtet. Die Häufigkeit der Nebenwirkungen kann aus den Berichten nicht ermittelt werden.

- Sehnerventzündung (kann zu teilweisem oder komplettem Verlust des Sehvermögens führen), Thrombose der Retinagefäße
- Verschlechterung von Krampfadern
- Pankreatitis mit gleichzeitiger schwerer Hypertriglyzeridämie
- Ischämische Colitis
- Leberschäden (z. B. Hepatitis, Leberfunktionsstörungen)
- Erkrankungen der Gallenblase, inklusive Gallensteine (KOKs können zum Auftreten einer Gallenblasenerkrankung oder zur Verschlechterung einer bestehenden Gallenblasenerkrankung führen)
- Hämolytisch-urämisches Syndrom
- Herpes gestationis
- Otosklerose
- Verschlechterung eines systemischen Lupus erythematodes
- Verschlechterung einer Porphyrie
- Verschlechterung einer Chorea minor (Sydenham)
- Verschlechterung einer Depression
- Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen (Morbus Crohn, Colitis ulcerosa)
- Endometriose, Uterusmyom
- Epilepsie

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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
 Traisengasse 5
 1200 WIEN
 ÖSTERREICH
 Fax: + 43 (0) 50 555 36207
 Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Bislang liegen keine Erfahrungsdaten zur Überdosierung von Ethinylestradiol/Levonorgestrel Nextpharma vor. Basierend auf allgemeinen Erfahrungswerten mit kombinierten oralen Kontrazeptiva könnten im Fall einer Überdosierung eventuell folgende Symptome auftreten: Übelkeit, Erbrechen und, bei jungen Mädchen, leichte Vaginalblutungen. Es gibt kein Antidot. Die fortführende Behandlung sollte symptomatisch erfolgen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Gestagene und Estrogene, Fixkombinationen
 ATC-Code: G03AA07

Klinische Prüfungen wurden mit einem anderen kombinierten oralen Kontrazeptivum, das Ethinylestradiol/Levonorgestrel 20 Mikrogramm/100 Mikrogramm enthielt, an 2498 Frauen zwischen 18 und 40 Jahren durchgeführt. Der aus diesen Prüfungen errechnete Pearl Index lag bei 0,69 (95%-Konfidenzintervall 0,30 – 1,36), basierend auf 15.026 Zyklen.

Wirkmechanismus:

Die kontrazeptive Wirkung von Ethinylestradiol/Levonorgestrel beruht auf der Wechselwirkung verschiedener Faktoren. Die wichtigsten dieser Faktoren sind die Hemmung der Ovulation und die Veränderungen des Endometriums.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Levonorgestrel

Resorption

Levonorgestrel wird nach oraler Einnahme schnell und komplett resorbiert, maximale Serumkonzentrationen von etwa 4,9 ng/ml werden ca. 1-2 Stunden nach Einnahme erreicht. Die Bioverfügbarkeit beträgt fast 101%.

Verteilung

Die Serumspiegel von Levonorgestrel sinken in zwei Phasen. Die terminale Phase ist durch eine Halbwertszeit von etwa 25 Stunden gekennzeichnet.

Levonorgestrel ist an Serumalbumin und Sexualhormon-bindendes Globulin (SHBG) gebunden. Nur 1,1 % der Gesamtkonzentration des Arzneimittels im Serum liegen als freies Steroid vor, etwa 65 % sind an SHBG spezifisch und etwa 35 % an Albumin nicht spezifisch gebunden. Der durch Ethinylestradiol induzierte Anstieg von SHBG beeinflusst die relative Verteilung von Levonorgestrel in verschiedenen Proteinfraktionen. Die Induktion des bindenden Proteins verursacht einen Anstieg der SHBG-gebundenen Fraktion und eine Abnahme der albumingebundenen Fraktion. Das scheinbare Verteilungsvolumen von Levonorgestrel beträgt nach einer einmaligen Dosis 129 l.

Biotransformation

Levonorgestrel wird hauptsächlich durch Reduktion an der Δ^4 -3-oxo-Gruppe und Hydroxylierung an den Positionen 2 α , 1 β und 16 β metabolisiert und dann konjugiert. Die meisten Metabolite im Blutkreislauf sind Sulfate des 3 α , 5 β -Tetrahydrolevonorgestrels, die primäre Exkretion erfolgt in Form von Glucuroniden. Ein Teil des unveränderten Levonorgestrels zirkuliert als 17 β -sulfat. Die metabolische Clearance kann interindividuell um ein Vielfaches variieren und dies könnte einige der großen beobachteten Schwankungen der Levonorgestrelkonzentrationen zwischen den Anwenderinnen erklären.

Elimination

Levonorgestrel und seine Metaboliten werden hauptsächlich mit dem Urin (40%-68%) und ca. 16 %-48 % mit den Faeces eliminiert.

Fließgleichgewicht (Steady-state)

Während der kontinuierlichen Anwendung von Ethinylestradiol /Levonorgestrel steigen die Levonorgestrel-Spiegel im Serum etwa um das Dreifache und erreichen während der zweiten Hälfte des Behandlungszyklus ihr Fließgleichgewicht (Steady-state). Die Pharmakokinetik von Levonorgestrel wird beeinflusst durch die SHBG-Spiegel im Serum, die während der Anwendung von Estradiol um das 1,5- bis 1,6-fache erhöht sind. Deshalb sind beim Fließgleichgewicht die Clearance-Rate aus dem Serum und das Verteilungsvolumen leicht vermindert (0,7 ml/min/kg bzw. etwa 100 l).

Ethinylestradiol

Resorption

Ethinylestradiol wird nach oraler Einnahme rasch und vollständig resorbiert. Maximale Serumkonzentrationen von etwa 54,4 pg/ml werden innerhalb der ersten 2 Stunden nach Tabletteneinnahme erreicht. Während der Resorption und des First-pass-Leberstoffwechsels wird Ethinylestradiol umfassend metabolisiert, was zu einer mittleren oralen Bioverfügbarkeit von etwa 40 bis 45 % führt (individuelle

Schwankungsbreite ungefähr 20-65 %). Die relative Bioverfügbarkeit im Vergleich zu einer wässrigen Lösung beträgt 99%.

Verteilung

Die Serumspiegel von Ethinylestradiol sinken in zwei Phasen, die durch Halbwertszeiten von etwa 1 Stunde bzw. 10 bis 20 Stunden gekennzeichnet sind.

Ethinylestradiol wird ausgeprägt (etwa 98 %), aber nicht spezifisch, an Serumalbumin gebunden und induziert einen Anstieg der Serumkonzentrationen von SHBG. Das scheinbare Verteilungsvolumen von Ethinylestradiol beträgt 2,8 bis 8,6 l/kg.

Biotransformation

Ethinylestradiol wird durch präsystemische Konjugation in der Schleimhaut des Dünndarms und in der Leber abgebaut. Ethinylestradiol wird primär durch aromatische Hydroxylierung metabolisiert; dabei werden verschiedene hydroxylierte und methylierte Metabolite gebildet, die als freie Metaboliten oder als Glucuronid- oder Sulfat-Konjugate im Serum nachweisbar sind. Ethinylestradiol unterliegt einem enterohepatischen Kreislauf.

Elimination

Ethinylestradiol wird nicht in unveränderter Form ausgeschieden. Die Metaboliten werden über den Urin und die Galle in einem Verhältnis von 4:6 ausgeschieden.

Fließgleichgewicht (Steady-state)

Nach der kontinuierlichen Anwendung von Ethinylestradiol/ Levonorgestrel steigt die Ethinylestradiol-Konzentration im Serum etwa um das Zweifache. Auf Grund der täglichen Anwendung und der variablen Halbwertszeit in der terminalen Phase der Serum-Clearance wird das Fließgleichgewicht nach etwa 1 Woche erreicht.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die Toxizitätsprofile von Ethinylestradiol und Levonorgestrel sind gut bekannt. Aufgrund der ausgeprägten Speziesunterschiede besitzen tierexperimentelle Untersuchungsergebnisse mit Estrogenen nur einen beschränkten prädiktiven Wert für die Anwendung beim Menschen. Bei Versuchstieren zeigte Ethinylestradiol bereits in relativ geringer Dosierung einen embryoletalen Effekt; Missbildungen des Urogenitaltrakts und Feminisierung männlicher Feten wurden beobachtet; Levonorgestrel zeigt im Tierexperiment einen embryoletalen Effekt und bei hoher Dosierung eine virilisierende Wirkung auf weibliche Föten. Reproduktionstoxikologische Untersuchungen bei Ratten, Mäusen und Kaninchen zeigten keine Anzeichen für eine teratogene Wirkung. Präklinischen Daten zu Ethinylestradiol und Levonorgestrel, die im Rahmen von konventionellen Studien zur chronischen Toxizität, Genotoxizität und Karzinogenität erhoben wurden, weisen bis auf die bereits in anderen Abschnitten dieser Fachinformation beschriebenen auf keine relevanten Risiken für den Menschen hin.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Lactose-Monohydrat
Maisstärke
Gelatine
Magnesiumstearat

Tablettenüberzug:

Hypromellose (3 cps)
Macrogol 4000
Titandioxid (E 171)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C aufbewahren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PVDC Aluminium-Blisterverpackungen oder PP/COC/PP Aluminium-Packungen mit 21 Filmtabletten (Kalenderpackungen).

Packungsgrößen:

21 Filmtabletten

3 x 21 Filmtabletten

6 x 21 Filmtabletten

13 x 21 Filmtabletten

100 x 21 Filmtabletten (Klinikpackung)

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Pharbil Waltrop GmbH

Im Wirrigen 25

45731 Waltrop

Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER

1-29325

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 02.07.2010

Datum der Verlängerung: 07.11.2018

10. STAND DER INFORMATION

12/2022

VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig.