

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ethinylestradiol/Levonorgestrel Nextpharma Waltrop 0,03 mg/0,15 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Filmtablette enthält 0,03 mg Ethinylestradiol und 0,15 mg Levonorgestrel.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 54,84 mg Lactose-Monohydrat pro Tablette

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Aussehen: Bräunliche, runde, konvexe Filmtabletten

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Hormonale Kontrazeption für Frauen

Bei der Entscheidung, Ethinylestradiol/Levonorgestrel Nextpharma Waltrop 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 Waltrop mit dem anderer kombinierter hormonaler Kontrazeptiva (KHK) verglichen werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Täglich 1 Tablette an 21 aufeinanderfolgenden Tagen. Die Einnahme soll in der auf der Blisterpackung angegebenen Reihenfolge jeden Tag etwa zur gleichen Zeit, falls erforderlich mit etwas Flüssigkeit, erfolgen.

Mit der Einnahme der Tabletten 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 Tablette und kann noch andauern, wenn mit der Einnahme aus der nächsten Packung begonnen wird.

Beginn der Einnahme von Ethinylestradiol/Levonorgestrel Nextpharma Waltrop

Keine vorangegangene Einnahme von hormonalen Kontrazeptiva im letzten Monat

Mit der Einnahme wird am 1. Tag des Zyklus (1. Tag der Monatsblutung) begonnen. Wenn die Einnahme zwischen Tag 2 und 5 begonnen wird, soll zusätzlich während der ersten 7 Tage der Tabletteneinnahme eine nicht hormonale Methode zur Kontrazeption angewendet werden.

Wechsel von einem anderen Kombinationspräparat zur hormonalen Kontrazeption (kombiniertes orales Kontrazeptivum [KOK], Vaginalring, transdermales Pflaster)

Die Anwenderin soll mit der Einnahme von Ethinylestradiol/Levonorgestrel Nextpharma Waltrop an dem Tag nach der letzten Einnahme einer wirkstoffhaltigen Tablette des vorhergehenden oralen Kontrazeptivums (oder Entfernung des Vaginalrings oder transdermalen Pflasters) beginnen, jedoch nicht später als an dem Tag nach dem üblichen einnahmefreien (bzw. Placebotabletten, Pflaster- oder Ringfreien) Intervall des zuvor angewendeten Kontrazeptivums.

Wechsel von einem Gestagenmonopräparat (Minipille, Injektionspräparat, Implantat, gestagenfreisetzendes Intrauterin System IUS)

Bei vorheriger Einnahme der Minipille kann an jedem beliebigen Tag gewechselt werden, die Umstellung von einem Implantat oder IUS muss am Tag der Entfernung und von einem Injektionspräparat zu dem Zeitpunkt erfolgen, an dem die nächste Injektion fällig wäre. In jedem Fall ist während der ersten 7 Tage der Einnahme von Ethinylestradiol/Levonorgestrel Nextpharma Waltrop zusätzlich die Anwendung einer nicht-hormonalen Verhütungsmethode (Barrieremethode) erforderlich.

Nach einem Abort im ersten Trimenon

Es kann sofort mit der Einnahme von Ethinylestradiol/Levonorgestrel Nextpharma Waltrop begonnen werden. In diesem Fall sind keine zusätzlichen empfängnisverhütenden Maßnahmen erforderlich.

Nach einer Geburt oder einem Abort im zweiten Trimenon

(zur Anwendung in der Stillzeit siehe Abschnitt 4.6)

Da in dem unmittelbar auf eine Entbindung folgenden Zeitraum das Risiko thromboembolischer Ereignisse erhöht ist, soll die Einnahme oraler Kontrazeptiva nicht früher als 28 Tage nach einer Geburt bei nicht stillenden Frauen oder nach einem Abort im zweiten Trimenon begonnen werden. Während der ersten 7 Einnahmetage soll zusätzlich eine nicht-hormonale Verhütungsmethode angewendet werden. Wenn bereits Geschlechtsverkehr stattgefunden hat, muss vor Beginn der Einnahme eine Schwangerschaft ausgeschlossen oder die erste Monatsblutung abgewartet werden.

Dauer der Anwendung

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

Vorgehen bei vergessener Einnahme

Die kontrazeptive Wirksamkeit kann vermindert sein, wenn die regelmäßige Einnahme von Ethinylestradiol/Levonorgestrel Nextpharma Waltrop versäumt wird.

Wird die Einnahme **innerhalb von 12 Stunden** nach dem üblichen Einnahmezeitpunkt nachgeholt, ist der Konzeptionsschutz nicht eingeschränkt. Alle darauffolgenden Tabletten sollen wieder zur gewohnten Zeit eingenommen werden.

Wenn der Einnahmezeitpunkt **um mehr als 12 Stunden** überschritten wird, ist der Konzeptionsschutz nicht mehr voll gewährleistet.

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

1. Die Einnahme der Tabletten darf nicht länger als 7 Tage unterbrochen werden.
2. Eine regelmäßige Einnahme der Tabletten über mindestens 7 Tage ist erforderlich, um wirkungsvoll die Hypothalamus-Hypophysen-Ovar-Achse zu unterdrücken.

Deshalb kann für die tägliche Praxis folgender Rat gegeben werden:

Woche 1:

Die Einnahme der vergessenen Tablette ist so schnell wie möglich nachzuholen, auch wenn dies bedeutet, dass die Anwenderin 2 Tabletten zur gleichen Zeit einnehmen muss.

Danach nimmt sie die Tabletten zur gewohnten Zeit ein. In den nächsten 7 Tagen soll sie eine zusätzliche Barrieremethode, wie z. B. ein Kondom, verwenden. Wenn die Anwenderin in den vorausgegangenen 7 Tagen Geschlechtsverkehr hatte, besteht das Risiko einer Schwangerschaft. Je mehr Tabletten vergessen wurden und je näher die vergessene Einnahme am üblichen tablettenfreien Intervall liegt, desto höher ist das Schwangerschaftsrisiko.

Woche 2:

Die Einnahme der vergessenen Tablette ist so schnell wie möglich nachzuholen, auch wenn dies bedeutet, dass die Anwenderin 2 Tabletten zur gleichen Zeit einnehmen muss. Danach nimmt sie die Tabletten zur gewohnten Zeit ein. Vorausgesetzt, dass die Tabletten-Einnahme an den der ersten vergessenen Tablette vorausgegangenen 7 Tagen korrekt erfolgt ist, müssen keine zusätzlichen Schutzmaßnahmen angewendet werden. Ist dies aber nicht der Fall oder wenn mehr als 1 Tablette vergessen wurde, soll der Anwenderin geraten werden, 7 Tage lang eine zusätzliche Barrieremethode (wie z. B. ein Kondom) zu verwenden.

Woche 3:

Da das tablettenfreie Intervall direkt bevor steht, ist das Risiko eines Versagens der empfängnisverhütenden Wirkung sehr hoch. Die Verringerung des Konzeptionsschutzes kann jedoch durch Anpassung der Tabletteneinnahme verhindert werden.

Vorausgesetzt, dass die Anwenderin an den vorausgegangenen 7 Tagen vor der vergessenen Tablette alle Tabletten korrekt eingenommen hat, müssen keine zusätzlichen Schutzmaßnahmen angewendet werden, wenn eine der folgenden beiden Alternativen befolgt wird. Wenn dies nicht der Fall ist, soll die Anwenderin sich entsprechend der ersten der beiden nachfolgend genannten Möglichkeiten verhalten. Zusätzlich soll an den nächsten 7 Tagen gleichzeitig eine Barrieremethode (wie z. B. ein Kondom) verwendet werden.

1. Die Einnahme der vergessenen Tablette ist so schnell wie möglich nachzuholen, auch wenn dies bedeutet, dass die Anwenderin 2 Tabletten zur gleichen Zeit einnehmen muss. Danach soll sie die Tabletten wieder zur gewohnten Zeit einnehmen. Mit der Einnahme der Tabletten aus der nächsten Blisterpackung soll unmittelbar nach Einnahme der letzten Tablette aus der aktuellen Blisterpackung begonnen werden, d.h. zwischen den Blisterpackungen wird kein tablettenfreies Intervall eingeschoben. Eine Abbruchblutung ist bis zum Ende der zweiten Blisterpackung unwahrscheinlich, aber es kann sein, dass an den Einnahmetagen Schmier- oder Durchbruchblutungen auftreten.
2. Die Anwenderin kann die Einnahme der Tabletten aus der aktuellen Blisterpackung auch sofort abbrechen. In diesem Fall soll sie nach einer tablettenfreien Pause von bis zu 7 Tagen, einschließlich der Tage, an denen die Einnahme der Tabletten vergessen wurde, mit der Einnahme aus der nächsten Blisterpackung beginnen.

Wenn die Frau die Tabletteneinnahme vergessen hat und in der ersten normalen tablettenfreien Pause keine Abbruchblutung auftritt, muss die Möglichkeit einer Schwangerschaft in Betracht gezogen werden.

Verhalten bei Erbrechen oder Durchfall

Bei Erbrechen oder schwerem Durchfall innerhalb der ersten 4 Stunden nach der Einnahme von Ethinylestradiol/Levonorgestrel Nextpharma Waltham werden die Wirkstoffe möglicherweise nicht vollständig aufgenommen und es sollen zusätzliche empfängnisverhütende Maßnahmen angewendet werden. Weiterhin gelten dieselben Anwendungshinweise wie bei vergessener Tabletten-Einnahme (siehe auch Abschnitte 4.4 und 4.5). Wenn das gewohnte Einnahmeschema beibehalten werden soll, muss die zusätzlich einzunehmende Tablette aus einer anderen Blisterpackung eingenommen werden. Bei anhaltenden oder wiederkehrenden gastrointestinalen Störungen sollen zusätzlich nicht hormonale Kontrazeptionsmethoden angewendet und der Arzt informiert werden.

Verschieben der Entzugsblutung

Um die Entzugsblutung hinauszuschieben, soll die Anwenderin direkt ohne Einnahmepause mit der Tabletteneinnahme aus der nächsten Packung Ethinylestradiol/Levonorgestrel Nextpharma Waltrop fortfahren. Die Entzugsblutung kann so lange hinausgeschoben werden wie gewünscht, maximal bis die zweite Packung aufgebraucht ist. Während dieser Zeit kann es gehäuft zu Durchbruch- oder Schmierblutungen kommen. Nach der darauf folgenden regulären 7-tägigen Einnahmepause kann die Einnahme von Ethinylestradiol/Levonorgestrel Nextpharma Waltrop wie üblich fortgesetzt werden. Zum Vorziehen der Monatsblutung auf einen anderen als den nach dem Einnahmeschema bisher üblichen Wochentag kann empfohlen werden, die bevorstehende Einnahmepause um eine beliebige Anzahl von Tagen zu verkürzen. Je kürzer das Intervall, desto größer ist die Wahrscheinlichkeit des Ausbleibens einer Abbruchblutung sowie für Durchbruch- bzw. Schmierblutungen während der Einnahme aus der folgenden Blisterpackung (wie beim Hinauszögern der Monatsblutung). Die tablettentfreie Pause darf keinesfalls verlängert werden.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

4.3 Gegenanzeigen

Kombinierte orale Kontrazeptiva (KOK) dürfen bei Vorliegen der unten genannten Zustände/Erkrankungen nicht eingenommen werden. Sollte einer/eine der unten genannten Zustände/Erkrankungen während der Anwendung erstmalig auftreten, muss das KOK unverzüglich abgesetzt werden:

- Vorliegen einer oder Risiko für eine venöse Thromboembolie (VTE)
 - o Venöse Thromboembolie – bestehende VTE (auch unter Therapie mit Antikoagulanzen) oder VTE in der Vorgeschichte (z. B. tiefe Venenthrombose [TVT] oder Lungenembolie [LE])
 - o 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
 - o Größere Operationen mit längerer Immobilisierung (siehe Abschnitt 4.4)
 - o Hohes Risiko für eine venöse Thromboembolie aufgrund mehrerer Risikofaktoren (siehe Abschnitt 4.4)
- Vorliegen einer oder Risiko für eine arterielle Thromboembolie (ATE)
 - o Arterielle Thromboembolie – bestehende ATE, ATE in der Vorgeschichte (z. B. Myokardinfarkt) oder Erkrankung im Prodromalstadium (z. B. Angina pectoris)
 - o Zerebrovaskuläre Erkrankung – bestehender Schlaganfall, Schlaganfall oder prodromale Erkrankung (z. B. transitorische ischämische Attacke [TIA]) in der Vorgeschichte
 - o Bekannte erbliche oder erworbene Prädisposition für eine arterielle Thromboembolie, wie z. B. Hyperhomocysteinämie und Antiphospholipid-Antikörper (Anticardiolipin-Antikörper, Lupusantikoagulans)
 - o Migräne mit fokalen neurologischen Symptomen in der Vorgeschichte
 - o 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
- nicht kontrollierte Hypertonie,
- bestehende oder vorausgegangene Pankreatitis, wenn diese mit schwerer Hypertriglyceridämie einhergeht,
- bestehende oder vorausgegangene Lebererkrankungen, solange sich die Leberfunktion nicht normalisiert hat (auch Dubin-Johnson und Rotor-Syndrom),
- bestehende oder vorausgegangene benigne oder maligne Lebertumoren,
- bekannte oder vermutete sexualhormonabhängige, maligne Tumoren (z. B. der Mamma oder des Endometriums),
- nicht abgeklärte vaginale Blutungen,

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- gleichzeitige Einnahme von Ethinylestradiol/Levonorgestrel Nextpharma Waltrop mit Arzneimitteln, die Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir, Dasabuvir, Glecaprevir/Pibrentasvir oder Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir enthalten ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.5)

Das Vorliegen eines schwerwiegenden Risikofaktors oder mehrerer Risikofaktoren für venöse oder arterielle Gefäßerkrankungen kann, abhängig von Typ und Schweregrad, eine Kontraindikation darstellen (siehe Abschnitt 4.4).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Warnhinweise

Die Eignung von Ethinylestradiol/Levonorgestrel Nextpharma Waltrop sollte mit der Frau besprochen werden, falls eine der im Folgenden aufgeführten Erkrankungen oder Risikofaktoren vorliegt.

Bei einer Verschlechterung oder dem ersten Auftreten einer dieser Erkrankungen oder Risikofaktoren ist der Anwenderin anzuraten, sich an Ihren Arzt zu wenden, um zu entscheiden, ob die Anwendung von Ethinylestradiol/Levonorgestrel Nextpharma Waltrop 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.

Die Entscheidung, Ethinylestradiol/Levonorgestrel Nextpharma Waltrop anzuwenden, sollte nur nach einem Gespräch mit der Frau getroffen werden, bei dem sicherzustellen ist, dass sie Folgendes versteht:

das Risiko für eine VTE bei Anwendung von Ethinylestradiol/Levonorgestrel Nextpharma Waltrop, wie ihre vorliegenden individuellen Risikofaktoren dieses Risiko beeinflussen, und dass ihr Risiko für VTE in ihrem allerersten Anwendungsjahr am höchsten ist. Es gibt zudem Hinweise, dass das Risiko erhöht ist, wenn die Anwendung eines KHK nach einer Unterbrechung von 4 oder mehr Wochen wieder aufgenommen wird.

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

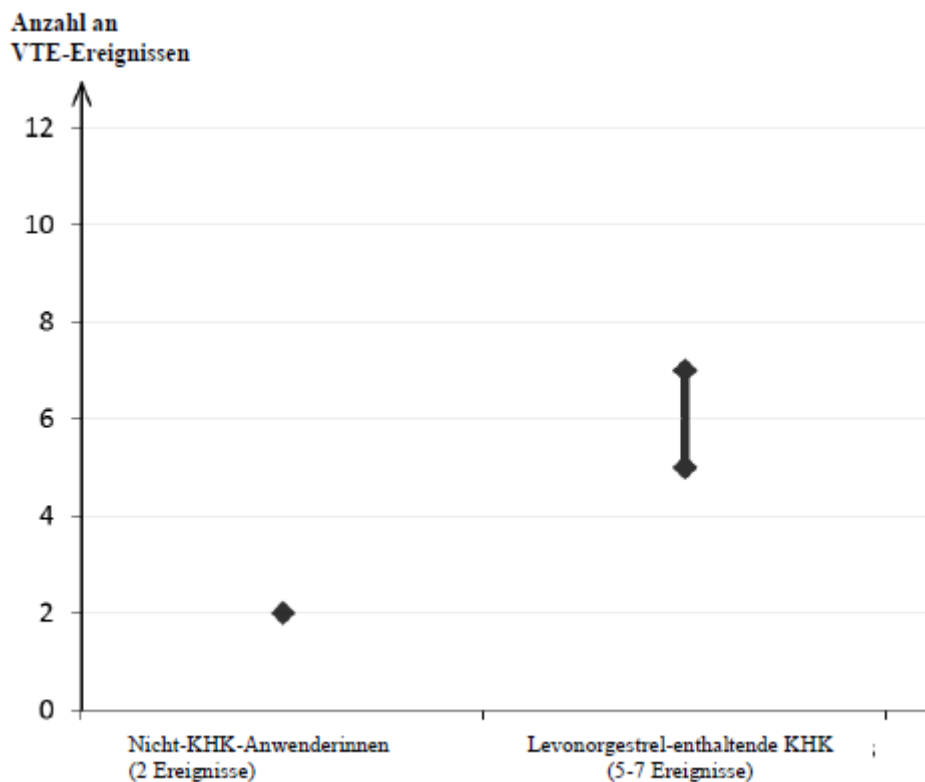
Ungefähr 6¹ von 10.000 Frauen, die ein Levonorgestrel-haltiges KHK anwenden, erleiden im Verlauf eines Jahres eine VTE.

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.

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

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.

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 Waltrop ist kontraindiziert, wenn bei einer Frau mehrere Risikofaktoren gleichzeitig bestehen, die sie insgesamt 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 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 wieder aufzunehmen. Es ist eine andere Verhütungsmethode anzuwenden, um eine ungewollte Schwangerschaft zu verhindern.

Hinweis: Eine vorübergehende Immobilisierung einschließlich einer Flugreise von > 4 Stunden Dauer kann ebenfalls einen Risikofaktor für eine VTE darstellen, insbesondere bei Frauen mit weiteren Risikofaktoren.	Eine antithrombotische Therapie muss erwogen werden, wenn Ethinylestradiol/Levonorgestrel Nextpharma Waltrop nicht vorab abgesetzt wurde.
Familiäre Vorbelastung (jede venöse Thromboembolie bei einem Geschwister oder Elternteil, insbesondere in relativ jungen Jahren, z. B. jünger als 50 Jahre).	Bei Verdacht auf eine genetische Prädisposition ist die Frau zur Beratung an einen Spezialisten zu überweisen, bevor eine Entscheidung über die Anwendung eines KHKs getroffen wird.
Andere Erkrankungen, die mit einer VTE verknüpft sind.	Krebs, systemischer Lupus erythematoses, hämolytisches urämisches Syndrom, chronisch entzündliche Darmerkrankung (Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa) und Sichelzellerkrankheit
Zunehmendes Alter	Insbesondere älter als 35 Jahre

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

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

Symptome einer VTE (tiefe Beinvenenthrombose und Lungenembolie)

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

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

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

Bei einer Lungenembolie (LE) können folgende Symptome auftreten:

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

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

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

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

Risiko für eine arterielle Thromboembolie (ATE)

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

Risikofaktoren für ATE

Das Risiko für arterielle thromboembolische Komplikationen oder einen apoplektischen Insult bei Anwenderinnen von KHK erhöht sich bei Frauen, die Risikofaktoren aufweisen (siehe Tabelle). Ethinylestradiol/Levonorgestrel Nextpharma Waltrop 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-Verhältnis 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 35 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.

Tumorerkrankungen

Mamma

Eine Metaanalyse von 54 epidemiologischen Studien hat ein leicht erhöhtes Brustkrebs-Risiko (RR 1,24) für Frauen ergeben, die aktuell kombinierte orale Kontrazeptiva (KOK) anwenden. Dieses erhöhte Risiko geht innerhalb von 10 Jahren nach Absetzen der KOK allmählich wieder auf das altersentsprechende Grundrisiko zurück. Da Brustkrebs bei Frauen unter 40 Jahren selten auftritt, ist die Anzahl zusätzlicher Brustkrebserkrankungen bei Anwenderinnen von KOK oder solchen, die früher KOK eingenommen haben, gering im Vergleich zum Gesamtrisiko an Brustkrebs zu erkranken.

Diese Studien erbringen jedoch keinen Kausalzusammenhang. Das beobachtete Muster eines erhöhten Risikos kann auf einer früheren Diagnose von Brustkrebs bei KOK-Anwenderinnen, die biologischen Effekte von KOKs oder eine Kombination von beiden, zurückzuführen sein. Diagnostizierter Brustkrebs bei Dauer-Anwenderinnen tendiert dazu klinisch weniger fortgeschritten zu sein als der Krebs bei Nicht-Anwenderinnen.

Zervix

Einige epidemiologische Studien weisen darauf hin, dass die Langzeit-Anwendung hormonaler Kontrazeptiva bei Frauen, die mit dem humanen Papillomavirus (HPV) infiziert sind, einen Risikofaktor für die Entwicklung eines Zervixkarzinoms darstellt. Es ist jedoch bislang nicht geklärt, in welchem Ausmaß dieses Ergebnis durch andere Faktoren (z. B. Unterschiede in der Anzahl an Sexualpartnern oder in der Anwendung mechanischer Verhütungsmethoden) beeinflusst wird (siehe auch unter "Ärztliche Untersuchung/Beratung").

Leber

Sehr selten wurde über benigne Leberadenome und fokale noduläre Hyperplasien bei Anwendung von KOK berichtet. In Einzelfällen rupturierten diese und führten zu lebensbedrohlichen intraabdominellen Blutungen. Differentialdiagnostisch sollte an einen Lebertumor gedacht werden, wenn bei Frauen, die kombinierte orale Kontrazeptiva anwenden, starke Schmerzen im Oberbauch, Lebervergrößerung oder Zeichen intraabdomineller Blutungen auftreten.

Studien haben ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Leberzellkarzinomen bei Langzeitanwendung von KOK gezeigt; allerdings ist dieser Tumor extrem selten.

Sonstige Erkrankungen

Bei Frauen mit Hypertriglyceridämie, oder einer diesbezüglichen positiven Familienanamnese, kann sich durch die Einnahmen eines KOK das Risiko einer Pankreatitis erhöhen.

Obwohl bei vielen Anwenderinnen von kombinierten oralen Kontrazeptiva ein leichter Anstieg des Blutdrucks beobachtet wurde, sind klinisch relevante Blutdruckerhöhungen selten. Nur in diesen seltenen Fällen sollte das KOK sofort abgesetzt werden. Sollte bei bereits vorhandener Hypertonie und der Einnahme von Ethinylestradiol/Levonorgestrel Nextpharma Walthrop konstant oder signifikant erhöhte Blutdruckwerte nicht auf eine Therapie mit angemessenen blutdrucksenkenden Mitteln ansprechen, muss das KOK abgesetzt werden. KOK Anwendung kann wieder in Betracht gezogen werden, wenn normotensive Werte mit antihypertensiven Therapie erreicht werden können.

Folgende Zustände können bei Schwangerschaft bzw. der Anwendung kombinierter oraler Kontrazeptiva auftreten oder sich verschlimmern:

Ikterus, und/ oder Pruritus in Verbindung mit Cholestase, Gallensteine, Porphyrie, systemischer Lupus erythematodes, Hämolytisch-urämisches Syndrom, Chorea Minor (Sydenham), Herpes gestationis, durch Otosklerose induzierter Hörverlust.

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

Akute oder chronische Veränderungen der Leberfunktion können das Absetzen des kombinierten oralen Kontrazeptivums nötig machen, bis sich die Leberfunktionswerte normalisiert haben. Bei erneutem Auftreten eines Ikterus, und/oder Pruritus in Verbindung mit Cholestase welcher früher schon einmal bei einer Schwangerschaft bzw. der Einnahme eines anderen KOK in Erscheinung trat muss das kombinierte orale Kontrazeptivum abgesetzt werden.

Obwohl KOKs einen Effekt auf die periphere Insulinresistenz und Glukosetoleranz haben können, besteht keine Notwendigkeit das diabetische Therapieregime durch den Gebrauch von niedrig dosierten KOKs (<0,05 mg Ethinylestradiol enthaltend) zu ändern. Jedoch sollten Diabetikerinnen sorgfältig überwacht werden, besonders am Anfang der KOK Einnahme.

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.

Die Verschlechterung von endogenen Depressionen, Epilepsie, Morbus Crohn und Colitis ulcerosa wurde während der Einnahme von kombinierten oralen Kontrazeptiva beobachtet.

Insbesondere bei Frauen mit anamnestisch bekanntem Chloasma gravidarum kann es zu einem Chloasma kommen. Bei Chloasma-Neigung sind daher unter der Anwendung von KOK Sonnenlicht und UV-Strahlung zu meiden.

Ärztliche Untersuchung/Beratung

Vor der ersten bzw. neuerlichen Einnahme der Behandlung mit Ethinylestradiol/Levonorgestrel Nextpharma Waltrop muss eine vollständige Anamnese (einschließlich Familienanamnese) erfolgen sowie 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 Waltrop 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 sorgsam zu lesen und die darin gegebenen Ratschläge zu befolgen.

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

Verminderte Wirksamkeit

Die kontrazeptive Wirksamkeit von Ethinylestradiol/Levonorgestrel Nextpharma Waltrop kann beeinträchtigt sein, wenn

- Tabletten vergessen werden (siehe Abschnitt 4.2),
- bei Erbrechen oder Durchfall (siehe Abschnitt 4.2),
- wenn gleichzeitig bestimmte andere Arzneimittel eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.5).

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

Unregelmäßige Blutungen

Durchbruch- oder Schmierblutungen wurden bei Anwenderinnen von KOK beobachtet, insbesondere in den ersten drei Monaten der Einnahme. Eine Beurteilung dieser Zwischenblutungen ist deshalb erst nach einer Einnahmedauer von ungefähr drei Monaten sinnvoll.

Bei anhaltenden Blutungsunregelmäßigkeiten oder bei erneutem Auftreten nach zuvor regelmäßigen Zyklen, sollten nichthormonale Ursachen in Betracht gezogen und, wie bei jeder ungewöhnlichen vaginalen Blutung, geeignete diagnostische Maßnahmen ergriffen werden um eine maligne Erkrankung oder eine Schwangerschaft auszuschließen. Wenn beides ausgeschlossen wurde, kann Ethinylestradiol/Levonorgestrel Nextpharma Waltrop weiter eingenommen oder zu einem anderen Präparat gewechselt werden.

Wenn das KOK nicht regelmäßig eingenommen wurde, oder in Kombination mit bestimmten anderen Arzneimitteln, können Zwischenblutungen auftreten, die Hinweis auf eine reduzierte kontrazeptive Wirksamkeit sein können (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5).

Bei einigen Anwenderinnen kann die Entzugsblutung während der Einnahmepause ausbleiben. Wenn Ethinylestradiol/Levonorgestrel Nextpharma Waltrop vor der ersten ausbleibenden Entzugsblutung nicht gemäß den Anweisungen im Abschnitt 4.2 eingenommen wurde oder die Entzugsblutung in zwei aufeinanderfolgenden Zyklen ausbleibt, muss vor der weiteren Anwendung eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden.

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

Wichtige Informationen über bestimmte sonstige Bestandteile von Ethinylestradiol/Levonorgestrel Nextpharma Waltrop

Ethinylestradiol/Levonorgestrel Nextpharma Waltrop enthält Lactose-Monohydrat. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkungen anderer Arzneimittel auf Ethinylestradiol und Levonorgestrel, den Wirkstoffen von Ethinylestradiol/Levonorgestrel Nextpharma Waltrop, können die Serumkonzentrationen der beiden Sexualsteroiden erhöhen oder erniedrigen.

Erniedrigte Serumkonzentrationen von Ethinylestradiol/Levonorgestrel können zu vermehrten Durchbruchblutungen und Zyklusstörungen führen und die kontrazeptive Wirksamkeit von Ethinylestradiol/Levonorgestrel Nextpharma Waltrop herabsetzen; erhöhte Ethinylestradiol/Levonorgestrelspiegel im Serum können zu vermehrtem Auftreten und verstärkter Ausprägung von Nebenwirkungen führen.

Folgende Wirkstoffe können die Serumkonzentration der in Ethinylestradiol/Levonorgestrel Nextpharma Waltrop enthaltenen Sexualsteroiden erniedrigen:

- alle Mittel, die die gastrointestinale Motilität erhöhen, z. B. Metoclopramid,
- Wirkstoffe, die mikrosomale Enzyme in der Leber induzieren, wie z. B. Rifampicin, Barbiturate, Antiepileptika (wie Barbexaolon, Carbamazepin, Phenytoin, Primidon, Oxcarbazepin, Topiramaten und Felbamaten), Griseofulvin, Modafinil, einige Proteaseinhibitoren (z. B. Ritonavir), Johanniskraut (*Hypericum perforatum*),

Bei gleichzeitiger Therapie mit diesen Wirkstoffen und Ethinylestradiol/Levonorgestrel Nextpharma Waltrop sollte während der Behandlung und die ersten sieben Tage danach zusätzlich eine nicht-hormonale Kontrazeptionsmethode angewendet werden. Für Wirkstoffe, die über eine Induktion hepatisch-mikrosomaler Enzyme die Serumkonzentration der Sexualsteroiden erniedrigen, ist bis zu 28

Tagen nach deren Absetzen eine nicht-hormonale Verhütungsmethode zusätzlich anzuwenden. Wenn die gleichzeitige Einnahme von Arzneimitteln mit diesen Wirkstoffen über die letzte Tablette in der Blisterpackung hinausgeht, soll nach der letzten Tablette der angebrochenen Packung ohne die übliche Einnahmepause sofort mit der neuen Packung begonnen werden.

Ist eine Langzeittherapie mit diesen Wirkstoffen erforderlich, sollte vorzugsweise ganz auf nicht-hormonale Verhütungsmethoden zurückgegriffen werden.

Folgende Wirkstoffe können die Serumkonzentration der in Ethinylestradiol/Levonorgestrel Nextpharma Waltrop enthaltenen Sexualsteroide erhöhen:

- 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, wie Imidazol-Antimykotika (z. B. Fluconazol), Indinavir und Troleandomycin.

Wechselwirkungen von Ethinylestradiol/Levonorgestrel Nextpharma Waltrop auf andere Arzneimittel
Orale Kontrazeptiva können die Metabolisierung bestimmter anderer Wirkstoffe beeinflussen. Folglich können Plasma- oder Gewebekonzentrationen entweder ansteigen (z. B. Ciclosporin) oder absinken (z. B. Lamotrigin).

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).

Deshalb müssen Ethinylestradiol/Levonorgestrel Nextpharma Waltrop Anwenderinnen auf eine alternative Methode der Kontrazeption (beispielsweise Gestagen-Kontrazeption oder Nicht-hormonelle Methoden) wechseln, bevor Sie eine Therapie mit diesen Arzneimitteln beginnen. Die Einnahme von Ethinylestradiol/Levonorgestrel Nextpharma Waltrop kann zwei Wochen nach Beendigung der Behandlung mit diesen Arzneimitteln wieder begonnen werden.

Die Fachinformationen der jeweils verordneten Präparate sollten auf mögliche Wechselwirkungen mit Ethinylestradiol/Levonorgestrel Nextpharma Waltrop hin überprüft werden.

Labortests

Unter Anwendung von KOK können die Ergebnisse bestimmter Labortests verändert werden, einschließlich derer zur Bestimmung der Leber-, Nebennierenrinden- und Schilddrüsenfunktion, der Plasmaspiegel von Trägerproteinen (z. B. SHBG, Lipoproteine), Parameter des Kohlenhydratstoffwechsels, der Gerinnung und der Fibrinolyse, und die Serum-Folsäurespiegel können vermindert sein. Art und Ausmaß sind zum Teil abhängig von der Dosis der angewendeten Hormone.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Ethinylestradiol/Levonorgestrel Nextpharma Waltrop darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden.

Vor Beginn der Anwendung des Arzneimittels ist eine Schwangerschaft auszuschließen. Tritt unter der Anwendung eine Schwangerschaft ein, ist das Arzneimittel sofort abzusetzen.

Daten aus einer begrenzten Anzahl exponierter Schwangerschaften zeigen für Levonorgestrel allein keine nachteiligen Wirkungen auf den Fetus.

Tierexperimentelle Studien haben Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Unerwünschte hormonelle Wirkungen auf die Entwicklung des Urogenitaltraktes sind nicht völlig auszuschließen, jedoch haben die meisten zur Zeit vorliegenden epidemiologischen Studien, die hinsichtlich einer unbeabsichtigten Exposition des Fetus mit Estrogen/Gestagen-Kombinationen relevant sind, keine teratogenen oder fetotoxischen Wirkungen gezeigt.

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

Stillzeit

Das Arzneimittel soll nicht in der Stillzeit angewendet werden, da die Milchproduktion reduziert sein kann und geringe Wirkstoffmengen in die Milch übergehen. Bei gestillten Kindern wurden Nebenwirkungen wie Gelbsucht und Brustvergrößerung berichtet. Wenn möglich, sind bis zum vollständigen Abstillen des Kindes nichthormonale Kontrazeptionsmethoden anzuwenden.

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

4.8 Nebenwirkungen

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, die in Abschnitt 4.4 eingehender behandelt werden.

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

- gutartige Lebertumoren (z. B. fokale noduläre Hyperplasie, hepatische Adenome),
- intraepitheliale zervikale Neoplasien und Zervixkarzinom,
- die Diagnose von Brustkrebs.

Nähere Angaben siehe Abschnitt 4.4.

Die häufigsten ($\geq 1/10$) mit der Anwendung von Ethinylestradiol/Levonorgestrel Nextpharma Waltrop 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	$\geq 1/100, < 1/10$
gelegentlich	$\geq 1/1.000, < 1/100$
selten	$\geq 1/10.000, < 1/1.000$

sehr selten: <1/10.000
nicht bekannt Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Häufig Vaginitis, einschließlich Candidiasis

Erkrankungen des Immunsystems

Selten allergische Reaktionen, Urtikaria, Angioödem, schwere anaphylaktische/
anaphylaktoide Reaktionen mit Atem- und Kreislaufsymptomen
Nicht bekannt Verschlimmerung der Symptome des hereditären und erworbenen Angioödems.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Gelegentlich Änderungen des Appetits (Zunahme oder Abnahme), Glukoseintoleranz

Psychiatrische Erkrankungen

Häufig Stimmungsschwankungen, einschließlich Depression; Änderungen der Libido

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig Nervosität; Benommenheit, Schwindel

Augenerkrankungen

Selten Kontaktlinsenunverträglichkeit

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen
Gelegentlich Bauchkrämpfe, Blähungen

Leber- und der Gallenerkrankungen

Selten Cholestatischer Ikterus

Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)

Sehr selten hepatozelluläre Karzinome

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig Akne
Gelegentlich Ausschlag, Chloasma (Melasma) möglicherweise persistierend, Hirsutismus, Alopezie
Selten Erythema nodosum
Sehr selten Erythema multiforme

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Häufig Brustschmerzen, Empfindlichkeit der Brüste, Brustvergrößerung,
Brustdrüsensekretion, Dysmenorrhoe, Änderungen des menstruellen Blutflusses,
Veränderungen am Gebärmutterhals und der zervikalen Sekretion, Amenorrhoe

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig Flüssigkeitsretention/Ödeme

Gefäßerkrankungen

Selten Venöse Thromboembolie (VTE), Arterielle Thromboembolie (ATE)

Untersuchungen

Häufig Gewichtsveränderungen (Zunahme oder Abnahme)
Gelegentlich Blutdruckerhöhung, Veränderungen der Serumlipidspiegel, einschließlich
Hypertriglyzeridämie
Selten Abnahme der Serumfolsäurespiegel (Serumfolsäurespiegel können durch KOK-
Therapie vermindert sein. Im Falle einer Schwangerschaft, die kurz nach Absetzen des

oralen Kontrazeptivums eintritt, können erniedrigte Serumfolatspiegel von klinischer Relevanz sein.)

Weiterhin wurden unter Anwendung kombinierter oraler Kontrazeptiva folgende Nebenwirkungen berichtet. Die Häufigkeit dieser Nebenwirkungen lässt sich aus den Berichten nicht berechnen.

- Sehnervenentzündung (kann zu teilweisem oder vollständigem Verlust des Sehvermögens führen), Thrombose der Retinagefäße,
- Verschlechterung einer Varikosis,
- Pankreatitis bei gleichzeitig bestehender, schwerer Hypertriglyceridämie,
- ischämische Kolitis,
- Leberschaden (z. B. Hepatitis, Leberfunktionsstörung)
- Gallenblasenerkrankung, einschließlich Gallensteine (KOK können zum Auftreten einer Gallenblasenerkrankung führen oder eine vorbestehende Gallenblasenerkrankung verschlechtern),
- Hämolytisch-urämisches Syndrom,
- Herpes gestationis,
- Otoklerose,
- Verschlechterung eines systemischen Lupus erythematodes,
- Verschlechterung einer Porphyrie,
- Verschlechterung einer Chorea minor (Sydenham),
- Verschlechterung einer Depression,
- Verschlechterung chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen (Morbus Crohn und Colitis ulcerosa).

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

Symptome einer Überdosierung mit oralen Kontrazeptiva bei Erwachsenen und Kindern können umfassen: Übelkeit, Erbrechen, Brustspannen, Benommenheit, Bauchschmerzen, Schläfrigkeit/Müdigkeit; bei Frauen und Mädchen können vaginale Blutungen auftreten. Es gibt kein spezifisches Gegenmittel. Die Behandlung erfolgt symptomatisch.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: systemische hormonelle Kontrazeptiva, Gestagene und Estrogene, fixe Kombination

ATC-Code: G03AA07

Ethinylestradiol/Levonorgestrel Nextpharma Waltrop Filmtabletten sind ein Kombinationspräparat zur oralen Kontrazeption (KOK) und enthalten Ethinylestradiol (EE) und Levonorgestrel.

Ethinylestradiol

Ethinylestradiol ist ein potentes oral wirksames synthetisches Estrogen. Wie das natürlich vorkommende Estradiol wirkt Ethinylestradiol auf die Epithelien der weiblichen Genitalorgane proliferativ. Es stimuliert die Produktion des Zervixschleims, vermindert seine Viskosität und steigert seine Spinnbarkeit. Ethinylestradiol fördert das Wachstum der Ductus lactiferi und hemmt die Laktation. Ethinylestradiol stimuliert die extrazelluläre Flüssigkeitsretention. Ethinylestradiol beeinflusst Parameter des Fett- und Kohlenhydratstoffwechsels, der Hämostase, des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems sowie die Serumbindungsproteine.

Levonorgestrel

Levonorgestrel als die biologisch wirksame d-Konfiguration von Norgestrel hat eine sehr hohe Gestagen-Potenz. Der spezifischste progestative Effekt ist die sekretorische Umwandlung des Endometriums. Levonorgestrel bremsst die Gonadotropinsekretion im Hypophysenvorderlappen. Die Ovulationshemmdosis liegt bei 0,06 mg täglich.

Neben seiner gestagenen Wirksamkeit hat Levonorgestrel noch relativ starke antiestrogene sowie geringe androgene Eigenschaften. Die antiestrogene Komponente äußert sich in einer deutlichen Abnahme der Spinnbarkeit des Zervixschleims und einem Verschwinden der Farnkrautkristallisation.

Ähnlich dem Progesteron besitzt Levonorgestrel einen thermogenetischen Effekt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Levonorgestrel

Resorption

Levonorgestrel wird nach oraler Gabe rasch und vollständig absorbiert. Maximale Levonorgestrel-Serumkonzentrationen von etwa 4,9 ng/ml werden etwa 1 bis 2 Stunden nach der Einnahme erreicht. Die relative Bioverfügbarkeit im Vergleich zu einer wässrigen Lösung beträgt 101 %.

Verteilung

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 Proteinfractionen. Die Induktion des Bindungsproteins 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 vornehmlich durch Reduktion an der Δ^4 -3-oxo-Gruppe und Hydroxylierung an Position 2 α , 1 β und 16 β und anschließender Konjugation verstoffwechselt. Die Mehrzahl der Metaboliten, die im Blut zirkulieren, sind Sulfate des 3 α , 5 β -Tetrahydrolevonorgestrel, während die Ausscheidung vorwiegend in Form von Glukuroniden erfolgt. Ein Teil des unveränderten Levonorgestrels zirkuliert auch als 17 β -Sulfat. Die metabolische Clearance kann interindividuell um ein Mehrfaches variieren und dies kann teilweise die beobachteten großen Schwankungen der Levonorgestrel-Konzentrationen bei den Anwenderinnen erklären.

Elimination

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

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

Ethinylestradiol

Resorption

Ethinylestradiol wird nach oraler Gabe rasch und vollständig absorbiert. Maximale Serumkonzentrationen von etwa 54,4 pg/ml werden innerhalb der ersten 2 Stunden nach Tabletteneinnahme erreicht. Während der Absorption und des First-pass-Leberstoffwechsels wird Ethinylestradiol umfassend metabolisiert, was zu einer mittleren oralen Bioverfügbarkeit von etwa 40 bis 45 % führt. Die relative Bioverfügbarkeit im Vergleich zu einer wässrigen Lösung beträgt 99 %.

Verteilung

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 2,8–8,6 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

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

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Das Toxizitätsprofil von Ethinylestradiol und Levonorgestrel ist gut bekannt.

Wegen ausgeprägter 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 embryolethalen Effekt; Missbildungen des Urogenitaltrakts und Feminisierung männlicher Feten wurden beobachtet. Levonorgestrel zeigte im Tierexperiment einen embryolethalen Effekt und, in hohen Dosen, eine virilisierende Wirkung auf weibliche Feten. Reproduktionstoxikologische Studien in Ratten, Mäusen und Kaninchen erbrachten keinen Hinweis auf eine teratogene Wirkung.

Präklinische Daten für Ethinylestradiol und Levonorgestrel aus konventionellen Studien zur chronischen Toxizität, Genotoxizität und zum karzinogenen Potential zeigen keine relevanten Risiken für den Menschen außer denen, die bereits in anderen Abschnitten der Fachinformation beschrieben sind.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Lactose-Monohydrat

Maisstärke

Gelatine

Magnesiumstearat

Filmüberzug:

Hypromellose (3cps)

Macrogol 4000

Titandioxid (E 171)

Eisenoxid, gelb (E 172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

PVC/PVDC/Alu-Blisterpackung: 3 Jahre

PP/COC/PP-Blisterpackung: 18 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PVDC/Alu- oder PP/COC/PP-Blisterpackung

Packung mit 21 Filmtabletten.

Packungsgrößen: 1 x 21 Stück, 3 x 21 Stück und 6 x 21 Stück.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Pharbil Waltrop GmbH

Im Wirrigen 25

45731 Waltrop

Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 1-30398

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 26.05.2011
Datum der Verlängerung der Zulassung: 06.09.2018

10. STAND DER INFORMATION

09/2022

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig.