

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

evaluna 30 Dragees
30 Mikrogramm/150 Mikrogramm überzogene Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine überzogene Tablette enthält:
30 Mikrogramm Ethinylestradiol und
150 Mikrogramm Levonorgestrel

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Eine überzogene Tablette enthält 32,57 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Überzogene Tablette

Gelbe, glänzende, rundlich bikonvexe überzogene Tablette

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Orales Kontrazeptivum

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Verabreichungsweg: Tablette zum Einnehmen

Anwendung der evaluna 30 Tabletten

Die Tabletten sind täglich etwa zur selben Zeit in der auf der Blisterpackung angegebenen Reihenfolge bei Bedarf mit etwas Flüssigkeit einzunehmen. Es ist eine Tablette täglich für 21 aufeinanderfolgende Tage einzunehmen. Jede folgende Packung wird nach einer 7-tägigen Einnahmepause, während derer normalerweise eine Entzugsblutung auftritt, begonnen. Die Blutung beginnt normalerweise am 2. oder 3. Tag nach der Einnahme der letzten Tablette und ist möglicherweise bei Beginn der nächsten Packung noch nicht beendet.

Beginn der Einnahme der evaluna 30 Tabletten

- Keine vorhergehende Anwendung eines hormonellen Kontrazeptivums (im letzten Monat)

Die Tabletteneinnahme beginnt an Tag 1 des natürlichen Zyklus der Frau (d. h. am ersten Tag der Menstruationsblutung). Der Beginn an einem der Tage 2–5 ist erlaubt; in diesem Fall wird jedoch für die ersten 7 Tage dieses ersten Zyklus zusätzlich die Anwendung einer Barriere-methode empfohlen.

- Umstellung von einem kombinierten hormonellen Kontrazeptivum (kombiniertes orales Kontrazeptivum (KOK), Vaginalring oder transdermales Pflaster)

Die Einnahme von evaluna 30 ist vorzugsweise am Tag nach der Einnahme der letzten Wirkstofftablette (der letzten Tablette mit aktiven Substanzen) des vorherigen KOK zu beginnen, jedoch spätestens am Tag nach dem üblichen Zeitraum ohne Tabletteneinnahme oder mit Einnahme von Placebotabletten des vorherigen KOK. Falls ein Vaginalring oder ein transdermales Pflaster angewendet wur-

de, ist die Einnahme von evaluna 30 vorzugsweise am Tag der Entfernung des Vaginalrings/Pflasters zu beginnen, jedoch spätestens dann, wenn die nächste Anwendung des vorherigen Produkts fällig gewesen wäre.

- Umstellung von einer reinen Gestagen-Methode (Gestagen-Monopille, -Injektion, -Implantat) oder von einer Hormonspirale mit Gestagenabgabe

Die Patientin kann jederzeit von einer Gestagen-Monopille umstellen (von einem Implantat oder der Hormonspirale am Tag von deren Entfernung, von einer Injektion zu dem Zeitpunkt, an dem die nächste Injektion fällig wäre), es ist ihr jedoch in allen diesen Fällen zu empfehlen, während der ersten 7 Tage der Tabletteneinnahme zusätzlich eine Barriere-methode anzuwenden.

- Nach einem Abort im ersten Trimester
Die Patientin kann jederzeit mit der Einnahme beginnen. Dabei sind keine weiteren Verhütungsmaßnahmen erforderlich.

- Nach der Entbindung oder einem Abort im zweiten Trimester

Der Patientin ist zu raten, an Tag 21 bis 28 nach der Entbindung oder dem Abort im zweiten Trimester mit der Einnahme zu beginnen. Bei einem späteren Beginn sollte die Patientin während der ersten 7 Tage zusätzlich eine Barriere-methode anwenden. Hat jedoch schon Geschlechtsverkehr stattgefunden, sollte vor Beginn der KOK-Anwendung eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden, oder die Patientin muss bis zu ihrer ersten Menstruation warten.

Informationen für stillende Frauen finden sich in Abschnitt 4.6. Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit.

Vorgehen bei vergessener Einnahme

evaluna 30 enthält eine sehr niedrige Dosis beider Hormone und demzufolge ist das Fenster der kontrazeptiven Wirksamkeit klein, wenn eine Tablette vergessen wird. Nimmt die Anwenderin die Tablette **weniger als 12 Stunden** zu spät ein, ist der Verhütungsschutz nicht verringert. Die Patientin sollte die Tablette einnehmen, sobald sie sich daran erinnert, und mit der Einnahme der weiteren Tabletten zur üblichen Zeit fortfahren.

Nimmt die Anwenderin die Tablette **mehr als 12 Stunden** zu spät ein, ist der Verhütungsschutz möglicherweise verringert. Die Vorgehensweise bei vergessener Einnahme orientiert sich an den folgenden beiden Grundregeln:

- Die Tabletteneinnahme darf niemals länger als 7 Tage unterbrochen werden.
- 7 Tage ununterbrochener Tabletteneinnahme sind erforderlich, um eine adäquate Supprimierung der Hypothalamus-Hypophysen-Eierstock-Achse zu erreichen.

Entsprechend kann für die tägliche Praxis der folgende Rat gegeben werden:

Woche 1

Die Patientin sollte die letzte vergessene Tablette einnehmen, sobald sie sich daran erinnert, auch wenn dies bedeutet, dass zwei Tabletten gleichzeitig eingenommen

werden. Dann ist die Einnahme der Tabletten zur üblichen Zeit fortzusetzen. Darüber hinaus sollte für die nächsten 7 Tage eine Barriere-methode, wie z. B. ein Kondom, angewendet werden. Hat in den vorhergehenden 7 Tagen Geschlechtsverkehr stattgefunden, ist die Möglichkeit einer Schwangerschaft in Betracht zu ziehen. Je mehr Tabletten vergessen wurden und je näher diese dem einnahmefreien Intervall kommen, desto höher ist das Risiko einer Schwangerschaft.

Woche 2

Die Patientin sollte die letzte vergessene Tablette einnehmen, sobald sie sich daran erinnert, auch wenn dies bedeutet, dass zwei Tabletten gleichzeitig eingenommen werden. Dann ist die Einnahme der Tabletten zur üblichen Zeit fortzusetzen. Vorausgesetzt, die Patientin hat ihre Tabletten in den 7 Tagen vor der vergessenen Einnahme korrekt eingenommen, sind zusätzliche kontrazeptive Maßnahmen nicht erforderlich. Hat sie jedoch mehr als 1 Tablette vergessen, ist der Patientin anzuraten, 7 Tage lang zusätzliche Vorsichtsmaßnahmen zu ergreifen.

Woche 3

Das Risiko reduzierter Zuverlässigkeit besteht aufgrund des anstehenden 7-tägigen einnahmefreien Intervalls. Durch Anpassung des Tabletteneinnahmeplans kann jedoch ein reduzierter Empfängnischutz immer noch verhindert werden. Wird eine der folgenden beiden Optionen eingehalten, besteht daher keine Notwendigkeit für zusätzliche Verhütungsmaßnahmen, sofern die Patientin in den 7 Tagen vor der ersten vergessenen Einnahme alle Tabletten korrekt eingenommen hat. Ist dies nicht der Fall, sollte die Patientin die erste der beiden Optionen wählen und in den folgenden 7 Tagen zusätzliche Verhütungsmaßnahmen ergreifen.

- Die Patientin sollte die letzte vergessene Tablette einnehmen, sobald sie sich daran erinnert, auch wenn dies bedeutet, dass zwei Tabletten gleichzeitig eingenommen werden. Dann ist die Einnahme der Tabletten zur üblichen Zeit fortzusetzen. Mit der nächsten Blisterpackung muss direkt nach Abschluss der aktuellen Blisterpackung begonnen werden, d. h. zwischen den Packungen darf keine Einnahmelücke gelassen werden. Die Anwenderin wird vor dem Abschluss der zweiten Packung wahrscheinlich keine Entzugsblutung haben, an den Tagen mit Tabletteneinnahme kann jedoch eine Schmier- oder Durchbruchblutung auftreten.
- Der Patientin kann auch empfohlen werden, die Tabletteneinnahme aus der aktuellen Blisterpackung einzustellen. Sie sollte dann ein einnahmefreies Intervall von bis zu 7 Tagen, einschließlich der Tage, an denen die Tabletten vergessen wurden, einhalten und dann die Einnahme mit der nächsten Blisterpackung fortsetzen.

Hat die Patientin die Einnahme mehrerer Tabletten vergessen und setzt im ersten normalen einnahmefreien Intervall keine Entzugsblutung ein, sollte die Möglichkeit einer

Schwangerschaft in Betracht gezogen werden.

Empfehlung bei gastrointestinalen Erkrankungen

Im Falle schwerer gastrointestinaler Erkrankungen (z.B. Erbrechen oder Diarrhoe) werden die Wirkstoffe möglicherweise nicht vollständig resorbiert und es müssen zusätzliche Verhütungsmaßnahmen ergriffen werden. Tritt das Erbrechen innerhalb von 3–4 Stunden nach der Tabletteneinnahme auf, sollte so bald wie möglich eine neue Tablette (als Ersatz) eingenommen werden. Die neue Tablette sollte nach Möglichkeit innerhalb von 12 Stunden nach der üblichen Zeit eingenommen werden. Vergehen mehr als 12 Stunden, gilt die Empfehlung bezüglich vergessener Tabletten aus Abschnitt 4.2 „Vorgehen bei vergessener Einnahme“. Möchte die Patientin ihren normalen Einnahmeplan nicht ändern, muss sie die Ersatztablette(n) aus einer anderen Blisterpackung entnehmen.

Aufschieben einer Entzugsblutung

Um eine Menstruationsblutung zu verschieben, sollte die Patientin ohne einnahmefreies Intervall mit der nächsten Blisterpackung evaluna 30 fortfahren. Die Zyklusverlängerung kann so lange wie gewünscht bis zum Ende der zweiten Packung fortgesetzt werden. Während der Verlängerung kann eine Durchbruchs- oder Schmierblutung auftreten. Die reguläre Einnahme von evaluna 30 wird dann nach dem üblichen 7-tägigen einnahmefreien Intervall wieder aufgenommen. Um ihre Blutung auf einen anderen Wochentag als mit dem aktuellen Einnahmeplan gewohnt zu verschieben, kann die Patientin das nächste einnahmefreie Intervall um so viele Tage wie gewünscht verkürzen. Je kürzer das Intervall ist, desto höher ist das Risiko, dass keine Entzugsblutung einsetzt, sondern eine Durchbruchs- oder Schmierblutung während der Einnahme der nächsten Packung auftritt (wie beim Verschieben der Menstruationsblutung).

4.3 Gegenanzeigen

Kombinierte orale Kontrazeptiva (KOK) sollten nicht bei Vorliegen einer der unten aufgeführten Erkrankungen angewendet werden. Sollte eine der Erkrankungen während der Anwendung von KOK zum ersten Mal auftreten, ist das Präparat sofort abzusetzen.

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

- Vorliegen einer oder Risiko für eine arterielle Thromboembolie (ATE)
- Arterielle Thromboembolie – bestehende ATE, ATE in der Vorgeschichte (z.B. Myokardinfarkt) oder Erkrankung im Prodromalstadium (z.B. Angina pectoris)
- Zerebrovaskuläre Erkrankung – bestehender Schlaganfall, Schlaganfall oder prodromale Erkrankung (z.B. transitorische ischämische Attacke [TIA]) in der Vorgeschichte
- Bekannte erbliche oder erworbene Prädisposition für eine arterielle Thromboembolie, wie z.B. Hyperhomocysteinämie und Antiphospholipid-Antikörper (Anticardiolipin-Antikörper, Lupus-Antikoagulant)
- 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
- Pankreatitis oder entsprechende Vorgeschichte in Verbindung mit Hypertriglyceridämie
- Vorliegen oder Vorgeschichte einer schweren Leberkrankheit, solange die Leberfunktionswerte sich noch nicht normalisiert haben
- Vorliegen oder Vorgeschichte eines Lebertumors (gut- oder bösartig)
- Bekannte oder vermutete durch Sexualsteroid beeinflusste maligne Erkrankungen (z.B. der Genitalorgane oder der Brust)
- Undiagnostizierte Vaginalblutungen
- Vorgeschichte von Migräne mit fokalen neurologischen Symptomen
- Amenorrhoe unbekannter Ursache
- Überempfindlichkeit gegenüber den Wirkstoffen oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

evaluna 30 ist kontraindiziert für die gleichzeitige Anwendung mit Arzneimitteln, die Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir enthalten (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Warnhinweise

Sofern eine(r) der unten genannten Erkrankungen/Risikofaktoren vorliegt, sollte der Nutzen der KOK gegen die möglichen Risiken für die jeweilige Patientin abgewogen und mit dieser besprochen werden, bevor sich die Patientin für eine Anwendung entscheidet. Im Falle einer Verschlimmerung oder des ersten Auftretens solcher Erkrankungen oder Risikofaktoren sollte sich die Patientin an ihren Arzt wenden. Dem Arzt obliegt dann die Entscheidung, ob das KOK abgesetzt werden sollte.

Risiko für eine venöse Thromboembolie (VTE)

Die Anwendung von kombinierten hormonellen Kontrazeptiva (KHK) erhöht das Risiko für venöse Thromboembolien (VTE) im Vergleich zur Nichtanwendung. Präparate,

die Levonorgestrel (evaluna 30), Norgestimat oder Norethisteron enthalten, sind mit dem geringsten VTE-Risiko verbunden. Die Entscheidung, ein Arzneimittel anzuwenden, das nicht zu denen mit dem geringsten VTE Risiko gehört, sollte nur nach einem Gespräch mit der Frau getroffen werden, bei dem sicherzustellen ist, dass sie Folgendes versteht: das Risiko für eine VTE bei Anwendung von evaluna 30, wie ihre vorliegenden individuellen Risikofaktoren dieses Risiko beeinflussen, und dass ihr Risiko für VTE in ihrem allerersten Anwendungsjahr am höchsten ist. Es gibt zudem Hinweise, dass das Risiko erhöht ist, wenn die Anwendung eines KHK nach einer Unterbrechung von 4 oder mehr Wochen wieder aufgenommen wird.

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

Epidemiologische Studien mit Frauen, die niedrig dosierte kombinierte orale Kontrazeptiva (< 50 µg Ethinylestradiol) anwenden, ergaben, dass im Verlauf eines Jahres bei ca. 6 bis 12 von 10.000 Frauen eine VTE auftritt; dieses Risiko variiert jedoch abhängig vom Gestagen.

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 unter niedrig dosierten KHK ist geringer als die erwartete Anzahl während der Schwangerschaft oder in der Zeit nach der Geburt. VTE können in 1–2 % der Fälle tödlich verlaufen.

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 auf Seite 3).

evaluna 30 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).

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

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 Hinweis: Eine vorübergehende Immobilisierung einschließlich einer Flugreise von > 4 Stunden Dauer kann ebenfalls einen Risikofaktor für eine VTE darstellen, insbesondere bei Frauen mit weiteren Risikofaktoren.	In diesen Fällen ist es ratsam, die Anwendung des Pflasters/der Tablette/des Rings (bei einer geplanten Operation mindestens vier Wochen vorher) zu unterbrechen und erst zwei Wochen nach der kompletten Mobilisierung wieder aufzunehmen. Es ist eine andere Verhütungsmethode anzuwenden, um eine ungewollte Schwangerschaft zu verhindern. Eine antithrombotische Therapie muss erwogen werden, wenn evaluna 30 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

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 erythematoses.

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). evaluna 30 ist kontraindiziert bei Frauen, die einen schwerwiegenden oder mehrere Risikofaktoren für eine ATE haben, die sie einem hohen Risiko für eine Arterienthrombose aussetzen (siehe Abschnitt 4.3). Weist eine Frau mehr als einen Risikofaktor auf, ist es möglich, dass der Anstieg des Risikos das Risiko der Summe der einzelnen Faktoren übersteigt – in diesem Fall muss ihr Gesamtrisiko betrachtet werden. Bei Vorliegen eines ungünstigen Nutzen/Risiko Verhältnisses darf ein KHK nicht verschrieben werden (siehe Abschnitt 4.3).

Siehe links stehende Tabelle

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

In einigen epidemiologischen Studien wurde über ein erhöhtes Risiko für ein Zervixkarzinom bei Langzeitanwenderinnen von KOK berichtet, doch es gibt weiter kontroverse Meinungen darüber, in wieweit dieser Befund dem Einfluss des Sexualverhaltens und anderer Faktoren wie den humanen Papillomaviren (HPV) zuzurechnen ist.

Eine Metaanalyse von 54 epidemiologischen Studien hat ergeben, dass bei Frauen, die gegenwärtig KOK anwenden, das relative Risiko einer Brustkrebsdiagnose leicht erhöht ist (RR = 1,24). Dieses erhöhte Risiko normalisiert sich im Verlauf von 10 Jahren nach Ende der KOK-Anwendung. Da Brustkrebs bei Frauen unter 40 Jahren selten auftritt, ist die zusätzliche Zahl von Brustkrebsdiagnosen bei Frauen, die gegenwärtig KOK anwenden oder bis vor Kurzem angewendet haben, im Verhältnis zum gesamten Brustkrebsrisiko gering. Diese Studien legen keine Nachweise zum Kausalzusammenhang vor.

Das beobachtete Muster des erhöhten Risikos kann auf eine frühere Diagnose von Brustkrebs bei KOK-Anwenderinnen, die biologischen Effekte von KOK oder eine Kombination aus beidem zurückzuführen sein. Die Brustkrebsfälle, die bei Frauen diagnostiziert wurden, die schon einmal KOK angewendet haben, sind tendenziell klinisch weniger fortgeschritten als die Brustkrebsfälle bei Frauen, die noch nie KOK eingenommen haben.

In seltenen Fällen wurden bei KOK-Anwenderinnen gutartige Lebertumore und noch seltener bösartige Lebertumore festgestellt. In Einzelfällen haben diese Tumore zu lebensbedrohenden intraabdominellen Blutungen geführt. Ein Lebertumor sollte bei der Differentialdiagnose in Betracht gezogen werden, wenn bei Frauen, die KOK einnehmen, starke Schmerzen im Oberbauch, Lebervergrößerung oder Anzeichen für intraabdominelle Blutungen auftreten.

Andere Erkrankungen

Bei Frauen mit Hypertriglyceridämie oder entsprechender familiärer Vorgeschichte besteht bei der Anwendung von KOK möglicherweise ein erhöhtes Risiko für Pankreatitis.

Bei vielen Frauen wurde während der Anwendung von KOK zwar ein kleiner Anstieg des Blutdrucks beobachtet, doch sind klinisch relevante Erhöhungen selten. Nur in diesen seltenen Fällen ist ein sofortiges Absetzen des KOK gerechtfertigt. Sofern während der KOK-Anwendung bei vorbestehender Hypertonie, konstant erhöhten Blutdruckwerten oder einer bedeutsamen

Erhöhung des Blutdrucks die Patientin nicht adäquat auf eine antihypertensive Behandlung anspricht, ist das KOK abzusetzen. Sofern angezeigt, kann die KOK-Anwendung wiederaufgenommen werden, wenn mit der antihypertensiven Therapie normale Werte erreicht werden können.

Berichten zufolge können die folgenden Erkrankungen sowohl in der Schwangerschaft als auch bei KOK-Anwendung auftreten oder sich verschlimmern, doch sind die Belege einer Verbindung mit der KOK-Anwendung nicht beweiskräftig: Gelbsucht und/oder Pruritus in Verbindung mit Cholestase, Gallensteine, Porphyrie, systemischer Lupus erythematodes, hämolytisches urämisches Syndrom, Chorea Sydenham, Herpes gestationis, Otosklerose-bedingter Hörverlust.

Bei Frauen mit hereditärem Angioödem können exogene Östrogene Angioödem-Symptome verursachen oder verschlimmern.

Akute oder chronische Störungen der Leberfunktion können eine Unterbrechung der KOK-Anwendung notwendig machen, bis die Marker der Leberfunktion sich normalisiert haben. Ein Rezidiv von cholestatischer Gelbsucht und/oder Cholestase-bedingtem Pruritus, der/die zuvor während der Schwangerschaft oder bei einer früheren Anwendung von Sexualsteroiden aufgetreten war, erfordert das Absetzen des KOK.

KOK können zwar einen Effekt auf die periphere Insulinresistenz und Glucosetoleranz haben, es liegen jedoch keine Nachweise dafür vor, dass die Therapie bei Diabetikerinnen, die ein niedrig dosiertes KOK (mit einem Gehalt von < 0,05 mg Ethinylestradiol) anwenden, geändert werden muss. Diabetikerinnen sollten jedoch insbesondere in der Anfangsphase der KOK-Anwendung sorgfältig beobachtet werden.

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.

Während der KOK-Anwendung wurde über eine Verschlimmerung von endogener Depression, Epilepsie, Morbus Crohn und Colitis ulcerosa berichtet.

Ein Chloasma kann gelegentlich bei Frauen mit Chloasma gravidarum in der Vorgesicht auftreten. Frauen mit einer Chloasma-Neigung sollten während der Anwendung von KOK den Aufenthalt in der Sonne oder unter UV-Bestrahlung meiden.

Ärztliche Untersuchung/Beratung

Vor der Einleitung oder Wiederaufnahme der Anwendung von evaluna 30 ist eine vollständige Anamnese (einschließlich Familienanamnese) durchzuführen und eine Schwangerschaft auszuschließen. Der Blutdruck ist zu messen und eine körperliche Untersuchung anhand der Kontraindikationen (siehe Abschnitt 4.3) und der Warnhin-

weise (siehe Abschnitt 4.4) ist vorzunehmen. Es ist wichtig, die Frau auf die Informationen zu venösen und arteriellen Thrombosen hinzuweisen, einschließlich des Risikos von evaluna 30 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 Patientin ist außerdem anzuleiten, die Packungsbeilage sorgfältig durchzulesen und sich an die erteilten Ratschläge zu halten. Die Häufigkeit und Art der Untersuchungen sollte sich nach den etablierten Leitlinien der Praxis richten und an den Einzelfall angepasst werden.

Die Patientinnen sollten darüber informiert werden, dass orale Kontrazeptiva nicht gegen eine HIV-Infektion (AIDS) oder andere sexuell übertragbare Krankheiten schützen.

Reduzierte Wirksamkeit

Die Wirksamkeit von KOK kann im Falle von z. B. vergessener Einnahme (siehe Abschnitt 4.2), gastrointestinalen Störungen während der Einnahme der Wirkstofftableten (siehe Abschnitt 4.2) oder gleichzeitiger Anwendung anderer Arzneimittel (siehe Abschnitt 4.5) reduziert sein.

Reduzierte Zykluskontrolle

Bei allen KOK können unregelmäßige Blutungen (Schmier- oder Durchbruchblutungen) auftreten, insbesondere während der ersten Anwendungsmonate. Daher ist die Beurteilung unregelmäßiger Blutungen erst nach einer Gewöhnungszeit von etwa drei Zyklen aussagekräftig.

Bestehen Blutungsunregelmäßigkeiten fort oder treten solche nach zuvor regelmäßigen Zyklen auf, sind nicht-hormonelle Ursachen in Betracht zu ziehen und entsprechende diagnostische Maßnahmen zum Ausschluss maligner Erkrankungen oder einer Schwangerschaft zu treffen. Diese können auch eine Kürettage umfassen.

Bei manchen Frauen tritt während des einnahmefreien Intervalls möglicherweise keine Entzugsblutung auf. Sofern das KOK nach den Anweisungen in Abschnitt 4.2 eingenommen wurde, ist es unwahrscheinlich, dass die betreffende Patientin schwanger ist. Wurde das KOK vor der ersten ausgebliebenen Entzugsblutung jedoch nicht nach Anweisung eingenommen oder sind zwei Entzugsblutungen ausgeblieben, muss eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden, bevor das KOK weiter eingenommen wird.

Warnhinweise zu sonstigen Bestandteilen

Die Tablette enthält Lactose und Sucrose. Patientinnen mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz, Lactase-Mangel, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Saccharase-Isomaltase-Mangel sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Laboruntersuchungen

Die Anwendung kontrazeptiver Steroide kann die Ergebnisse bestimmter Laboruntersuchungen beeinflussen, einschließlich biochemischer Parameter der Leber-, Schilddrüsen-, Nebennieren- und Nierenfunktion, der Plasmaspiegel von (Transport-) Proteinen, z. B. Kortikosteroid-bindende Globulin-

und Lipid-/Lipoproteinfraktionen, der Parameter des Kohlenhydratmetabolismus und der Parameter von Koagulation und Fibrinolyse. Veränderungen bleiben im Allgemeinen innerhalb des normalen Laborwertbereichs.

Anstieg der ALT

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 Verhütungsmittel (KHK) verwendeten (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Hinweis: Die Fachinformation gleichzeitig verabreichter Arzneimittel ist zu beachten, um potenzielle Wechselwirkungen zu identifizieren.

Einfluss anderer Arzneimittel auf evaluna 30

Wechselwirkungen zwischen oralen Kontrazeptiva und anderen Arzneimitteln können zu Durchbruchblutungen und/oder Versagen der kontrazeptiven Wirkung führen. Die folgenden Wechselwirkungen sind in der Fachliteratur erwähnt.

Lebermetabolismus: Wechselwirkungen können mit Arzneimitteln auftreten, die Leberenzyme induzieren, was zu einer erhöhten Clearance von Sexualhormonen (z.B. Phenytoin, Barbiturate, Primidon, Carbamazepin, Rifampicin, Bosentan, Nelfinavir und möglicherweise auch Oxcarbazepin, Topiram, Felbamat, Griseofulvin und Produkte, die das pflanzliche Arzneimittel Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten) führen kann. Maximale Enzyminduktion ist im Allgemeinen nach ca. 10 Tagen zu beobachten, kann aber für mindestens 4 Wochen nach Beendigung der medikamentösen Therapie anhalten.

Berichten zufolge können auch HIV-Protease-Hemmer (z.B. Ritonavir) und nicht-nu-

kleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI, z.B. Nevirapin) sowie Kombinationen davon den Lebermetabolismus verstärken.

Enterohepatischer Kreislauf: Einigen klinischen Berichten zufolge kann der enterohepatische Kreislauf von Östrogenen abnehmen, wenn bestimmte Antibiotika (z.B. Penicilline, Tetracycline) gleichzeitig mit KOK gegeben werden, was die Ethinylestradiol-Konzentration im Serum senken kann.

Vorgehen

Frauen, die gerade mit einem dieser Arzneimittel behandelt werden, sollten als Ergänzung zum KOK vorübergehend eine Barriermethode anwenden. Bei Leberenzym-induktoren muss die Barriermethode während des gesamten Zeitraums dieser Therapie und noch 28 Tage nach deren Ende angewendet werden.

Frauen, die langfristig mit Leberenzym-induzierenden Wirkstoffen behandelt werden, ist eine andere, nicht hormonelle Verhütungsmethode anzuraten.

Frauen, die mit Antibiotika behandelt werden (außer Rifampicin und Griseofulvin), sollten während der Antibiotikabehandlung und noch 7 Tage nach deren Ende eine Barriermethode anwenden.

Dauert diese Behandlung nach Einnahmende der Tabletten in der aktuellen KOK-Packung noch an, sollte ohne das übliche einnahmefreie Intervall mit der nächsten KOK-Packung begonnen werden.

Einfluss von evaluna 30 auf andere Arzneimittel

Orale Kontrazeptiva können den Metabolismus bestimmter anderer Arzneimittel stören. Erhöhte Plasmaspiegel von Cyclosporin wurden bei gleichzeitiger Verabreichung mit KOK beobachtet. KOK induzieren nachweislich den Metabolismus von Lamotrigin, was in subtherapeutischen Plasmakonzentrationen von Lamotrigin resultiert. Troleandomycin kann bei gleichzeitiger Verabreichung mit KOK das Risiko einer intrahepatischen Cholestase erhöhen.

Pharmakodynamische Gegenanzeigen

Die gleichzeitige Anwendung mit Arzneimitteln, die Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir

und Dasabuvir mit oder ohne Ribavirin enthalten, kann das Risiko von ALT-Erhöhen steigern (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4). Deshalb müssen evaluna 30 Anwenderinnen auf eine alternative Verhütungsmethode (z. B. Verhütungsmittel, die nur ein Progestin enthalten oder nicht-hormonelle Methoden) wechseln, bevor sie mit der Behandlung mit dieser Arzneimittelkombination beginnen. Zwei Wochen nach Beendigung der Behandlung mit dieser Arzneimittelkombination kann mit evaluna 30 wieder begonnen werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

evaluna 30 ist während der Schwangerschaft nicht indiziert.

Sofern es während der Anwendung von evaluna 30 zu einer Schwangerschaft kommt, ist das Präparat sofort abzusetzen. Umfassende epidemiologische Studien haben weder ein erhöhtes Risiko für Fehlbildungen bei Kindern von Frauen, die vor der Schwangerschaft KOK eingenommen hatten, noch einen teratogenen Effekt durch unbeabsichtigte Einnahme von Kontrazeptiva in der Frühschwangerschaft ergeben.

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

Stillzeit

KOK können die Laktation hemmen und die Zusammensetzung der Muttermilch ändern. Daher ist die Anwendung von KOK generell erst zu empfehlen, wenn die Mutter ihr Kind vollständig abgestillt hat. Wird während der KOK-Anwendung gestillt, können kleine Mengen der kontrazeptiven Steroide und/oder deren Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Diese Mengen können das Kind beeinträchtigen.

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

evaluna 30 hat keinen oder nur einen zu vernachlässigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Organsystem	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)
Augenerkrankungen			Kontaktlinsenunverträglichkeit
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit, Bauchschmerzen	Erbrechen, Diarrhoe	
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeit
Untersuchungen	Gewichtszunahme		Gewichtsabnahme
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Flüssigkeitsretention	
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Migräne	
Psychiatrische Erkrankungen	Depressive Verstimmung, Stimmungsänderung	verminderte Libido	Gesteigerte Libido
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Schmerzempfindlichkeit der Brust, Brustschmerzen	Brustvergrößerung	Brustdrüsenabsonderung, Vaginalausfluss
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Ausschlag, Urtikaria	Erythema nodosum, Erythema multiforme
Gefäßerkrankungen			venöse Embolie, arterielle Embolie

4.8 Nebenwirkungen

Die häufigsten unerwünschten Arzneimittelreaktionen während der Anwendung von Levonorgestrel/Ethinylestradiol sind Kopfschmerzen und Schmier- oder Durchbruchblutungen.

Die folgenden unerwünschten Wirkungen wurden während der Anwendung von Ethinylestradiol/Levonorgestrel gemeldet:

Siehe unten stehende Tabelle

Die folgenden schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse wurden bei Frauen gemeldet, die KOK anwenden. Sie werden in Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung näher beschrieben:

- Zervixkarzinom
- Hypertonie
- Hypertriglyceridämie
- Lebertumore
- Lebererkrankungen
- Chloasma
- Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, Epilepsie, Migräne, Endometriose, Uterusmyom, Porphyrie, systemischer Lupus erythematoses, Herpes gestationis, Chorea Sydenham, hämolytisches urämisches Syndrom, cholestatische Gelbsucht, Otosklerose.

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 Häufigkeit einer Brustkrebsdiagnose ist bei OK-Anwenderinnen leicht erhöht. Da Brustkrebs bei Frauen unter 40 Jahren selten auftritt, ist die zusätzliche Zahl von Brustkrebsdiagnosen im Verhältnis zum gesamten Brustkrebsrisiko gering. Der Kausalzusammenhang mit einer KOK-Anwendung ist unbekannt. Weitere Informationen sind in den Abschnitten 4.3 Gegenanzeigen und 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung zu finden.

Bei Frauen mit hereditärem Angioödem können exogene Östrogene Angioödem-Symptome verursachen oder verschlimmern.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Bisher gibt es keine Berichte über schwerwiegende Nebenwirkungen durch Überdosierung. Auf der Grundlage der allgemeinen Erfahrung mit kombinierten oralen Kontrazeptiva können folgende Symptome in die-

sem Fall auftreten: Übelkeit, Erbrechen und bei jungen Mädchen leichte vaginalblutungen. Es gibt keine Gegenmittel und die weitere Behandlung sollte systembezogen erfolgen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Gestagene und Estrogene, fixe Kombinationen

ATC-Code: G03AA07

Der kontrazeptive Effekt von KOK basiert auf der Wechselwirkung verschiedener Faktoren. Die wichtigsten Faktoren sind dabei die Hemmung der Ovulation und Veränderungen im Zervixschleim.

Klinische Studien wurden bisher an 2498 Frauen im Alter von 18 bis 40 Jahren durchgeführt. Der aus diesen Studien errechnete Pearl-Index lag auf der Grundlage von 15.026 Behandlungszyklen insgesamt bei 0,69 (95%-Konfidenzintervall 0,30–1,36).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**Ethinylestradiol**Resorption

Oral verabreichtes Ethinylestradiol wird rasch vollständig resorbiert. Der Spitzenspiegel im Serum von ca. 50 pg/ml wird innerhalb von 1–2 Stunden nach Einnahme einer evaluna 30 Tablette erreicht. Während der Resorption und der First-Pass-Verstoffwechselung in der Leber wird Ethinylestradiol umfassend metabolisiert, was in einer mittleren oralen Bioverfügbarkeit von etwa 45 % resultiert (Abweichungen zwischen einzelnen Personen: 20–65 %).

Verteilung

Ethinylestradiol ist stark (ca. 98 %), jedoch nicht spezifisch an Serumalbumin gebunden und induziert eine Erhöhung des SHBG-Spiegels im Serum. Das erkennbare Verteilungsvolumen von Ethinylestradiol beträgt 2,8–8,6 l/kg.

Biotransformation

Ethinylestradiol unterliegt einer präsystemischen Konjugation in der Dünndarmschleimhaut und der Leber. Ethinylestradiol wird primär durch aromatische Hydroxylierung verstoffwechselt und bildet verschiedene hydroxylierte und methylierte Metaboliten, die als freie Metaboliten oder als Glucuronid- oder Sulfatkonjugate im Serum vorliegen. Die metabolische Clearance rate aus dem Serum liegt bei 2,3–7 ml/min/kg.

Elimination

Die Ethinylestradiol-Konzentration im Serum verringert sich in zwei Phasen, die durch eine Halbwertszeit von ca. 1 Stunde bzw. 10–20 Stunden gekennzeichnet sind.

Ethinylestradiol wird nicht in unveränderter Form ausgeschieden. Seine Metaboliten werden im Verhältnis 4:6 über den Urin und die Fäzes ausgeschieden, und die Halbwertszeit beträgt etwa 1 Tag.

Steady-State

Der Ethinylestradiol-Spiegel im Serum erhöht sich nach der kontinuierlichen Anwendung von evaluna 30 Tabletten etwa auf das Doppelte. Aufgrund der variablen Halb-

wertszeit der Endphase der Serumclearance und der täglichen Verabreichung werden die Steady-State-Bedingungen innerhalb von ca. einer Woche erreicht.

LevonorgestrelResorption

Nach der oralen Verabreichung wird Levonorgestrel rasch vollständig resorbiert. Der Spitzenspiegel im Serum von ca. 2,3 ng/ml wird innerhalb von ca. 1,3 Stunden nach Einnahme einer evaluna 30 Tablette erreicht. Die Bioverfügbarkeit beträgt fast 100 %.

Verteilung

Levonorgestrel ist an Serumalbumin und das sexualhormonbindende Globulin (SHBG) gebunden. Nur 1,1 % des gesamten Wirkstoffspiegels im Serum liegen als freies Steroid vor, ca. 65 % sind spezifisch an SHBG gebunden und ca. 35 % unspezifisch an Albumin. Die durch Ethinylestradiol induzierte Erhöhung des SHBG-Spiegels beeinflusst die relative Verteilung von Levonorgestrel in unterschiedliche Proteinfractionen. Die Induktion des bindenden Proteins verursacht eine Erhöhung des an SHBG gebundenen Anteils und eine Verringerung des an Albumin gebundenen Anteils. Das erkennbare Verteilungsvolumen von Levonorgestrel beträgt nach einer Einzeldosis 129 l.

Biotransformation

Levonorgestrel wird vollständig über die typischen Wege des Steroidmetabolismus verstoffwechselt. Die metabolische Clearance rate aus dem Serum liegt bei 1,0 ml/min/kg.

Elimination

Der Levonorgestrel-Spiegel im Serum verringert sich in zwei Phasen. Die Endphase ist durch eine Halbwertszeit von ca. 25 Stunden gekennzeichnet. Levonorgestrel wird nicht in unveränderter Form ausgeschieden. Seine Metaboliten werden im Verhältnis von etwa 1:1 über den Urin und die Fäzes ausgeschieden. Die Halbwertszeit der Metabolitenausscheidung beträgt ca. 1 Tag.

Steady-State

Während der kontinuierlichen Anwendung von evaluna 30 Tabletten erhöht sich der Levonorgestrel-Spiegel im Serum auf etwa das Dreifache und erreicht während der zweiten Hälfte des Behandlungszyklus Steady-State-Bedingungen. Die Pharmakokinetik von Levonorgestrel wird durch den SHBG-Spiegel im Serum beeinflusst, der während der Anwendung von Estradiol auf das 1,5- bis 1,6-Fache erhöht wird. Daher sind die Clearance rate aus dem Serum und das Verteilungsvolumen im Steady State leicht reduziert (0,7 ml/min/kg und ca. 100 l).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Studien (allgemeine Toxizität, Genotoxizität, karzinogenes Potenzial und Reproduktionstoxizität) haben keine anderen Effekte als jene ergeben, die auf der Grundlage des bekannten Hormonprofils von Ethinylestradiol und Levonorgestrel erklärt werden können.

Es sollte jedoch bedacht werden, dass Sexualsteroidale das Wachstum bestimmter

hormonabhängiger Gewebe und Tumore fördern können.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

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

Tablettenüberzug:

Sucrose
Povidon K90
Macrogol 6000
Calciumcarbonat
Talkum
Titandioxid (E 171)
Eisen(III)oxid (E 172), gelb
Glycerol 85 %
Montanglycolwachs

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30°C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/Aluminium-Blisterpackung

Packungsgrößen:

21 überzogene Tabletten
3 × 21 überzogene Tabletten
6 × 21 überzogene Tabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.
Nicht verwendetes Arzneimittel ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

MEDA Pharma GmbH & Co. KG
Benzstraße 1
61352 Bad Homburg
Tel.: (06172) 888-01
Fax: (06172) 888-27 40
E-Mail: medinfo@medapharma.de

Mitvertrieb:

Pharmazeutische Union GmbH
Colonia Allee 15
51067 Köln

Galmeda GmbH
Colonia Allee 15
51067 Köln

MWB Pharma GmbH
Colonia Allee 15
51067 Köln

8. ZULASSUNGNUMMERN

89310.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

20.01.2015

10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2018

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt