**FACHINFORMATION**

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Eve 20 0,02 mg/0,5 mg Filmtabletten

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 0,02 mg Ethinylestradiol und 0,5 mg Norethisteron.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung
Jede Filmtablette enthält 69,48 mg Lactose-Monohydrat (Ph.Eur.).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Hellgrüne, runde, bikonvexe Filmtabletten mit einer Höhe von 2,6 mm und einem Durchmesser von 6,1 mm.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Orale Kontrazeption für Frauen.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung
1 Filmtablette täglich an 21 aufeinanderfolgenden Tagen einnehmen. Die Einnahme sollte jeden Tag etwa zur gleichen Zeit, am besten vor dem Schlafengehen, falls erforderlich mit etwas Flüssigkeit, erfolgen.

Die erste Filmtablette wird an einer Stelle der Packung herausgedrückt, die mit dem entsprechenden Wochentag gekennzeichnet ist (z. B. „So" für Sonntag) und unzerkaut geschluckt. In Pfeilrichtung wird nun täglich eine weitere Filmtablette entnommen und möglichst zur selben Tageszeit - am besten abends - eingenommen. Durch den Aufdruck der Wochentage auf der Packung kann jeden Tag kontrolliert werden, ob die Filmtablette für diesen Tag bereits eingenommen wurde. Die Regelmäßigkeit der Einnahme ist Voraussetzung für die schwangerschaftsverhütende Sicherheit von Eve 20. Der Abstand zwischen der Einnahme von 2 Filmtabletten soll möglichst regelmäßig 24 Stunden betragen. Nach Einnahme der letzten Filmtablette folgt eine 7-tägige Einnahmepause, in der es 2 - 4 Tage nach Einnahme der letzten Filmtablette zu einer menstruationsähnlichen Entzugsblutung kommt.
Nach der 7-tägigen Pause wird die Einnahme aus der nächsten Packung fortgesetzt, und zwar unabhängig davon, ob die Blutung schon beendet ist oder noch anhält.

Beginn der Einnahme von Eve 20
*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, sollte zusätzlich während der ersten 7 Tage der Filmtabletteneinnahme eine nichthormonale Methode zur Kontrazeption angewendet werden.

*Wechsel von einem anderen Kombinationspräparat (kombiniertes orales Kontrazeptivum [KOK],*

*Vaginalring, transdermales Pflaster)*
Je nach Art des zuvor angewendeten KOKs soll die Einnahme von Eve 20 entweder am Tag nach dem üblichen tablettenfreien Intervall, das auf die Anwendung der letzten wirkstoffhaltigen Tablette folgt, oder am Tag nach der Einnahme der letzten wirkstofffreien Tablette des zuvor eingenommenen KOKs begonnen werden. Wurde zuvor ein Vaginalring oder ein transdermales Pflaster verwendet, so soll mit der Einnahme von Eve 20 am Tag nach dem üblichen ring- beziehungsweise pflasterfreien Intervall begonnen werden.

*Wechsel von einem Gestagen-Monopräparat (Minipille, Injektionspräparat, Implantat)*
Anwenderinnen können bei vorheriger Einnahme der Minipille an jedem beliebigen Tag wechseln. Die Umstellung von einem Implantat 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 Eve 20 zusätzlich die Anwendung einer nichthormonalen Verhütungsmethode (Barrieremethode) erforderlich.

*Nach einem Abort im ersten Trimenon*
Es kann sofort mit der Einnahme von Eve 20 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, sollte die Einnahme oraler Kontrazeptiva nicht früher als 21 bis 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 nichthormonale 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
Eve 20 kann so lange eingenommen werden, wie eine hormonale Methode der Kontrazeption gewünscht wird und dem keine gesundheitlichen Risiken entgegenstehen (zu regelmäßigen Kontrolluntersuchungen siehe Abschnitt 4.4).

Vorgehen bei vergessener Einnahme
Die kontrazeptive Wirksamkeit kann vermindert sein, wenn die regelmäßige Einnahme von Eve 20 versäumt wird.
Wird die Einnahme **innerhalb von 12 Stunden** nach dem üblichen Einnahmezeitpunkt nachgeholt, ist der Konzeptionsschutz nicht eingeschränkt. Alle darauffolgenden Filmtabletten sollen wieder zur gewohnten Zeit eingenommen werden.
Wenn der Einnahmezeitpunkt **um mehr als 12 Stunden** überschritten wird, ist der Konzeptionsschutz nicht mehr voll gewährleistet. Die Wahrscheinlichkeit einer Schwangerschaft ist umso höher, je näher die vergessene Filmtablette an dem einnahmefreien Intervall liegt.
Wenn die auf die vergessene Einnahme folgende übliche Entzugsblutung ausbleibt, muss eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden, bevor mit einer neuen Blisterpackung begonnen wird.

Für das Vorgehen bei vergessener Einnahme gelten die folgenden zwei Grundregeln:
1. Die Einnahme der Filmtabletten darf nicht länger als 7 Tage unterbrochen werden.
2. Eine regelmäßige Einnahme der Filmtabletten über mindestens 7 Tage ist erforderlich, um wirkungsvoll die Hypothalamus-Hypophysen-Ovar-Achse zu unterdrücken.

*Daraus ergibt sich folgendes Vorgehen:*
Die Einnahme der letzten vergessenen Filmtablette soll so schnell wie möglich nachgeholt werden, auch wenn dadurch 2 Filmtabletten an einem Tag eingenommen werden müssen. Die weitere Filmtabletteneinnahme erfolgt dann zur gewohnten Zeit. Zusätzlich soll während der nächsten 7 Tage eine nichthormonale Verhütungsmethode angewendet werden. Wenn nur in Woche 2 einmal eine Filmtablette vergessen wurde, müssen keine zusätzlichen empfängnisverhütenden Maßnahmen angewendet werden.

Wurde mehr als eine Filmtablette vergessen, soll bis zum Auftreten der nächsten üblichen Entzugsblutung zusätzlich eine nichthormonale Verhütungsmethode angewendet werden.

1. Wenn weniger als 7 Tage zwischen der vergessenen Einnahme und der letzten Filmtablette der aktuellen Packung liegen, muss am Tag nach der Einnahme der letzten Filmtablette dieser Packung sofort mit der Einnahme aus der nächsten Blisterpackung begonnen werden (ohne eine Einnahmepause zu machen). Es wird dabei wahrscheinlich keine Entzugsblutung bis zum Aufbrauchen dieser zweiten Packung auftreten. Es können aber gehäuft Durchbruch- bzw. Schmierblutungen auftreten.
2. Alternativ kann die Einnahme weiterer Filmtabletten abgebrochen werden und die Einnahmepause vorgezogen werden. Nach einer Pause von bis zu 7 Tagen, einschließlich jener Tage, an denen die Einnahme vergessen wurde, wird die Einnahme der Filmtabletten aus der nächsten Blisterpackung fortgesetzt.

Verhalten bei Erbrechen oder Durchfall
Bei Erbrechen oder schwerem Durchfall innerhalb der ersten 4 Stunden nach der Einnahme von Eve 20 werden die Wirkstoffe möglicherweise nicht vollständig aufgenommen und es sollten zusätzliche empfängnisverhütende Maßnahmen angewendet werden. Weiterhin gelten dieselben Anwendungshinweise wie bei vergessener Filmtabletteneinnahme (siehe auch Abschnitte 4.4 und 4.5). Wenn das gewohnte Einnahmeschema beibehalten werden soll, muss die zusätzlich einzunehmende Filmtablette aus einer anderen Blisterpackung eingenommen werden. Bei anhaltenden oder wiederkehrenden gastrointestinalen Störungen sollten zusätzlich nichthormonale Kontrazeptionsmethoden angewendet und der Arzt informiert werden.

Verschieben der Entzugsblutung
Um die Entzugsblutung hinauszuschieben, sollte die Anwenderin direkt ohne Einnahmepause mit der Filmtabletteneinnahme aus der nächsten Packung Eve 20 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 darauffolgenden regulären 7-tägigen Einnahmepause kann die Einnahme von Eve 20 wie üblich fortgesetzt werden.

*Kinder und Jugendliche*
Sicherheit und Wirksamkeit bei Jugendlichen unter 18 Jahren wurden nicht nachgewiesen. Es gibt keinen relevanten Nutzen von Eve 20 bei Kindern und Jugendlichen vor dem Beginn der Pubertät.

Art der Anwendung
Zum Einnehmen.

## 4.3 Gegenanzeigen

Kombinierte orale Kontrazeptiva (KOK) sind in folgenden Fällen kontraindiziert:

- bei bestehender oder vorausgegangener venöser Thrombose (tiefe Venenthrombose, Lungenembolie)
- bei bestehender oder vorausgegangener arterieller Thrombose (z. B. Myokardinfarkt) und deren Prodromalstadien (z. B. transitorisch ischämische Attacke, Angina pectoris)
- bei bekannter Prädisposition für venöse oder arterielle Thrombosen wie APC-Resistenz, Antithrombin-III-Mangel, Protein-C-Mangel, Protein-S-Mangel oder einer anderen thrombogenen Koagulopathie, einer thrombogenen Valvulopathie oder bei thrombogenen Herzrhythmusstörungen
- bei vorausgegangenem zerebrovaskulären Insult
- bei Raucherinnen (siehe Abschnitt 4.4)
- bei nicht kontrollierter Hypertonie
- bei Diabetes mellitus mit Gefäßveränderungen
- bei Migräne mit fokalen neurologischen Symptomen in der Vorgeschichte
- bei bestehender oder vorausgegangener Pankreatitis, wenn diese mit schwerer

Hypertriglyzeridämie einhergeht
- bei bestehenden oder vorausgegangenen Lebererkrankungen, solange sich die Leberfunktion nicht normalisiert hat (auch Dubin-Johnson- und Rotor-Syndrom)
- bei bestehenden oder vorausgegangenen Lebertumoren
- bei bekannten oder vermuteten sexualhormonabhängigen, malignen Tumoren (z. B. der Mamma oder des Endometriums)
- bei nicht abgeklärten vaginalen Blutungen
- bei nicht abgeklärter Amenorrhö
- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile

Eve 20 ist kontraindiziert für die gleichzeitige Anwendung mit Arzneimitteln, die Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir enthalten, mit Arzneimitteln, die Glecaprevir/Pibrentasvir oder Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir enthalten (siehe Abschnitt 4.5).

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

Gründe für die sofortige Beendigung der Einnahme von Eve 20 (zusätzlich zu den unter Abschnitt 4.3 genannten Gegenanzeigen):
- eingetretene Schwangerschaft oder Verdacht darauf
- erste Anzeichen von Venenentzündungen, bzw. Anzeichen für eine mögliche Thrombose (auch Netzhautthrombose), Embolie oder Myokardinfarkt (siehe Abschnitt „Thromboembolische Erkrankungen und andere Gefäßerkrankungen“)
- ständig erhöhter Blutdruck auf Werte über 140/90 mmHg. Die neuerliche Einnahme von KOK kann erwogen werden, sobald sich die Blutdruckwerte unter antihypertensiver Behandlung normalisiert haben.
- geplante Operation (mindestens 4 Wochen vorher) und/oder längere Immobilisation (z. B. nach Unfällen). Die Einnahme sollte frühestens 2 Wochen nach vollständiger Remobilisierung wieder aufgenommen werden.
- erstmaliges Auftreten oder Verschlechterung einer Migräne
- wenn Kopfschmerzen ungewohnt häufig, anhaltend oder stark auftreten, beziehungsweise sich fokale neurologische Symptome entwickeln (mögliche erste Anzeichen eines Schlaganfalls)
- starke Oberbauchschmerzen, Lebervergrößerung oder Anzeichen einer intraabdominalen Blutung (mögliche Hinweise auf einen Lebertumor)
- Auftreten von Ikterus, Hepatitis, generalisiertem Pruritus, Cholestase sowie auffälligen Leberfunktionswerten. Bei eingeschränkter Leberfunktion werden Steroidhormone vermindert metabolisiert.
- akute Entgleisung eines Diabetes mellitus
- Neu- oder Wiederauftreten einer Porphyrie

<u>Erkrankungen/Risikofaktoren, die eine besondere ärztliche Überwachung erfordern</u>
- Herz- und Nierenerkrankungen, da der Wirkstoff Ethinylestradiol zu einer Flüssigkeitsretention führen kann
- oberflächliche Phlebitiden, stark ausgeprägte Neigung zu Varikosis, periphere Durchblutungsstörungen, da diese mit dem Auftreten von Thrombosen vergesellschaftet sein können
- Blutdruckanstieg (auf über 140/90 mmHg)
- Fettstoffwechselstörungen. Norethisteron, der Gestagenanteil in Eve 20, kann zu einer Erhöhung der Lipoproteine mit geringer Dichte (LDL) führen. Die Dosierung einer bestehenden lipidsenkenden Therapie ist gegebenenfalls zu ändern. Bei Anwenderinnen mit Fettstoffwechselstörungen kann Ethinylestradiol, der Estrogenanteil, zu starken Erhöhungen der

Plasmatriglyzeride und nachfolgend zu Pankreatitis und anderen Komplikationen führen (siehe Abschnitt 4.3).
- Sichelzellanämie
- vorausgegangene Lebererkrankungen
- Gallenblasenerkrankungen
- Migräne
- Depressionen
- verminderte Glucosetoleranz oder Diabetes mellitus. Da KOK die periphere Insulinresistenz und die Glucosetoleranz beeinflussen können, ändert sich möglicherweise die erforderliche Dosis von Insulin oder anderen Antidiabetika.
- Rauchen
- Epilepsie. Bei einer Zunahme epileptischer Anfälle unter Eve 20 sollte die Anwendung anderer kontrazeptiver Methoden in Betracht gezogen werden.
- Chorea minor (Sydenham Chorea)
- chronisch-entzündliche Darmerkrankungen (Morbus Crohn, Colitis ulcerosa)
- hämolytisch-urämisches Syndrom
- Uterus myomatosus
- Otosklerose
- längere Immobilisierung (siehe auch Abschnitt „Gründe für die sofortige Beendigung der Einnahme von Eve 20“)
- Adipositas
- Lupus erythematodes
- Porphyrie
- Frauen ab 40 Jahre (siehe Abschnitt „Schwerwiegende Nebenwirkungen von KOK“)

Schwerwiegende Nebenwirkungen von KOK
Die Einnahme von KOK ist mit einem erhöhten Risiko verschiedener, schwerwiegender Erkrankungen wie Herzinfarkt, Thromboembolie, Schlaganfall und Leberneoplasie verbunden. Das Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko ist bei Vorliegen anderer Risikofaktoren, wie erhöhter Blutdruck, Hyperlipidämie, Übergewicht und Diabetes, noch zusätzlich erhöht.
Rauchen erhöht das Risiko zum Teil schwerwiegender kardiovaskulärer Nebenwirkungen von hormonellen Kontrazeptiva. Dieses Risiko nimmt mit zunehmendem Alter und Zigarettenkonsum zu. Frauen, die älter sind als 30 Jahre, sollen deshalb nicht rauchen, wenn sie hormonelle Kontrazeptiva anwenden. Wenn auf das Rauchen nicht verzichtet wird, sollten andere Verhütungsmethoden angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Thromboembolische Erkrankungen und andere Gefäßerkrankungen

*Herzinfarkt*
Die Einnahme oraler Kontrazeptiva wird mit einem erhöhten Herzinfarktrisiko in Verbindung gebracht. Dieses Risiko besteht vor allem bei Frauen mit anderen Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen.

*Zerebrovaskuläre Erkrankungen*
KOK erhöhen sowohl das relative als auch das absolute Risiko zerebrovaskulärer Ereignisse (ischämischer und hämorrhagischer Schlaganfall). Dieses Risiko ist am größten bei Frauen über 35 Jahren mit Bluthochdruck, die zusätzlich rauchen.

Zu den Risikofaktoren für arterielle thromboembolische Komplikationen gehören:
- Rauchen
- zunehmendes Alter
- Fettstoffwechselstörungen
- Adipositas
- Hypertonie
- Diabetes mellitus

- Herzklappenerkrankung
- Vorhofflimmern
- bestimmte erbliche oder erworbene Thrombophilien (eine familiäre Vorbelastung, z. B. arterielle Thrombosen bei Geschwistern oder Eltern in verhältnismäßig jungen Jahren, kann darauf hinweisen)
- Migräne, insbesondere Migräne mit fokalen neurologischen Symptomen

Wenn Risikofaktoren für kardio- oder zerebrovaskuläre Erkrankungen vorliegen, sind KOK mit Vorsicht anzuwenden (siehe auch Abschnitt 4.3 sowie „Gründe für die sofortige Beendigung der Einnahme von Eve 20“ und „Erkrankungen/Risikofaktoren, die eine besondere ärztliche Überwachung erfordern“).

*Venöse Thrombosen und Thromboembolie (VTE)*
Die Anwendung jedes kombinierten hormonalen Kontrazeptivums (KHKs) erhöht das Risiko für eine venöse Thromboembolie (VTE) (wie zum Beispiel tiefe Beinvenenthrombose und Lungenembolie) im Vergleich zur Nichtanwendung. Arzneimittel, die Levonorgestrel, Norgestimat oder Norethisteron enthalten, sind mit dem geringsten Risiko für eine VTE verbunden. Die Entscheidung, Eve 20 anzuwenden, sollte nach einem Gespräch mit der Frau getroffen werden, bei dem sicherzustellen ist, dass sie Folgendes versteht: das Risiko für eine VTE bei Anwendung von Eve 20, 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). Ungefähr 5 - 7 von 10 000 Frauen, die ein levonorgestrel- oder norethisteronhaltiges KHK anwenden, erleiden im Verlauf eines Jahres eine VTE. VTE verlaufen in 1 - 2 % der Fälle tödlich.

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, Gehirn oder Retina. Über ein 2 - 4-fach erhöhtes relatives Risiko für postoperative thromboembolische Komplikationen bei Anwendung oraler Kontrazeptiva wurde berichtet. Das relative Risiko für venöse Thrombosen ist bei Frauen mit entsprechender Prädisposition doppelt so hoch wie bei Frauen ohne Prädisposition. Wenn möglich, sollte die Einnahme oraler Kontrazeptiva mindestens vier Wochen vor einer geplanten Operation sowie bei längerer Immobilisierung unterbrochen und frühestens zwei Wochen nach vollständiger Mobilisierung wieder begonnen werden (siehe auch Abschnitt „Gründe für die sofortige Beendigung der Einnahme von Eve 20“). Falls die Filmtabletten nicht rechtzeitig abgesetzt worden sind, sollte eine Thromboseprophylaxe in Betracht gezogen werden.

Das Risiko venöser thromboembolischer Komplikationen bei Anwendung von KOK ist weiterhin erhöht:
- bei zunehmendem Alter
- bei bestimmten angeborenen oder erworbenen Thrombophilien (eine positive Familienanamnese, z. B. eine venöse Thromboembolie bei einem der Geschwister oder einem Elternteil in relativ jungen Jahren)
- bei Adipositas (Body-Mass-Index ≥ 30 kg/m²)
- in den ersten drei bis vier Wochen nach einer Geburt oder einer Fehlgeburt im 2. Trimenon (siehe auch Abschnitt 4.2)

Über die Bedeutung von Varizen und oberflächlicher Phlebitis bei erstmaligem Auftreten oder progredientem Verlauf einer venösen Thrombose besteht kein Konsens.

Weitere Erkrankungen, bei denen die Blutgefäße beteiligt sein können, sind unter anderem systemischer Lupus erythematodes, hämolytisch-urämisches Syndrom und chronisch-entzündliche Darmerkrankungen (Morbus Crohn und Colitis ulcerosa).

Symptome einer venösen oder arteriellen Thrombose können sein:
- ungewöhnliche Schmerzen oder Schwellungen an einem Bein
- plötzlich einsetzende starke Schmerzen in der Brust, möglicherweise in den linken Arm ausstrahlend
- plötzlich auftretende Atemnot
- plötzlich auftretender Husten
- ungewöhnliche, starke oder anhaltende Kopfschmerzen
- plötzlicher partieller oder kompletter Visusverlust
- Diplopie
- undeutliche Sprache oder Aphasie
- Vertigo
- Kollaps mit oder ohne fokalem Krampfanfall
- plötzliche Schwäche oder ausgeprägtes Taubheitsgefühl einer Körperseite oder eines Körperteils
- Störungen der Motorik
- akutes Abdomen

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.

*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 Abschnitt „Ärztliche Untersuchung/Beratung“).

*Leber*
Sehr selten wurde über benigne Leberadenome bei Anwendung von KOK berichtet. In Einzelfällen rupturierten diese und führten zu lebensbedrohlichen intraabdominalen Blutungen.
Differentialdiagnostisch sollte an einen Lebertumor gedacht werden, wenn bei Frauen, die kombinierte orale Kontrazeptiva anwenden, starke Schmerzen im Oberbauch, Lebervergrößerung oder Zeichen intraabdominaler 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
*Depression*
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.

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

*Bluthochdruck*
Über eine Erhöhung des Blutdrucks bei Anwendung von KOK wurde berichtet, besonders bei älteren Frauen und länger dauernder Einnahme. Studien haben gezeigt, dass die Häufigkeit von Bluthochdruck mit dem Gestagengehalt zunimmt. Frauen mit Hypertonie-bedingten Krankheiten in der Vorgeschichte oder bestimmten Nierenerkrankungen sollte geraten werden, eine andere Verhütungsmethode anzuwenden (siehe Abschnitt 4.3 sowie „Gründe für die sofortige Beendigung der Einnahme von Eve 20“ und „Erkrankungen/Risikofaktoren, die eine besondere ärztliche Überwachung erfordern“).

*Chloasma*
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.

*Unregelmäßige Blutungen*
Durchbruch- oder Schmierblutungen wurden bei Anwenderinnen von KOK beobachtet, insbesondere in den ersten Monaten der Einnahme. Eine Beurteilung dieser Zwischenblutungen ist deshalb erst nach einer Einnahmedauer von ungefähr drei Monaten sinnvoll. Die Art und Dosis des Gestagens kann hierfür von Bedeutung sein. Bei anhaltenden Blutungsunregelmäßigkeiten oder erneutem Auftreten nach zuvor regelmäßigen Zyklen sollten nichthormonale Ursachen in Betracht gezogen und, wie bei jeder ungewöhnlichen vaginalen Blutung, geeignete diagnostische Maßnahmen ergriffen werden zum Ausschluss einer malignen Erkrankung und einer Schwangerschaft. Wenn beides ausgeschlossen wurde, kann Eve 20 weiter eingenommen oder zu einem anderen Präparat gewechselt werden. Zwischenblutungen können Hinweise auf eine reduzierte kontrazeptive Wirksamkeit sein (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5).

Bei einigen Anwenderinnen kann die Entzugsblutung während der Einnahmepause ausbleiben. Wenn Eve 20 vor der ersten ausbleibenden Entzugsblutung nicht gemäß den Anweisungen im Abschnitt „Dosierung und Art der Anwendung“ 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.

<u>Verminderte Wirksamkeit</u>
Die kontrazeptive Wirksamkeit von Eve 20 kann beeinträchtigt sein:
- wenn Filmtabletten vergessen werden
- bei Erbrechen oder Durchfall (siehe Abschnitt „Verhalten bei Erbrechen oder Durchfall“)
- 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).

<u>Ärztliche Untersuchung/Beratung</u>
Vor der ersten bzw. neuerlichen Einnahme von kombinierten oralen Kontrazeptiva sollten eine vollständige Anamnese (einschließlich Familienanamnese) und eine gründliche und vollständige ärztliche Untersuchung erfolgen. Diese sollte sich an den Gegenanzeigen (Abschnitt 4.3) und Warnhinweisen (Abschnitt 4.4) orientieren und während der KOK-Anwendung regelmäßig wiederholt werden. Der Umfang und die Häufigkeit dieser Kontrollen sollten individuell festgelegt werden. Insbesondere sollten dabei die folgenden Untersuchungen durchgeführt werden: Blutdruckmessung, Untersuchung der Mammae, des Abdomens und der Beckenorgane, einschließlich Zervixzytologie sowie Bestimmung relevanter Laborparameter.
Die Anwenderinnen sollten darüber informiert werden, dass dieses Präparat nicht vor HIV-Infektionen und anderen sexuell übertragbaren Krankheiten schützt.

<u>Dieses Arzneimittel enthält Lactose</u>

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Eve 20 nicht anwenden.

## 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Hinweis: Zur Identifizierung möglicher Wechselwirkungen sollte die Fachinformation der Begleitmedikamente herangezogen werden.

Pharmakodynamische Wechselwirkungen
Während klinischer Studien mit Patienten, deren Hepatitis-C-Virus-Infektionen (HCV) mit Arzneimitteln behandelt wurden, die Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir mit oder ohne Ribavirin enthielten, traten Erhöhungen der Transaminase (ALT) bis über das 5-Fache des oberen normalen Grenzwertes (Upper Limit of Normal, ULN) signifikant häufiger bei Frauen auf, die ethinylestradiolhaltige kombinierte hormonelle Kontrazeptiva (KHK) verwendeten. Außerdem wurden ALT-Erhöhungen auch bei Frauen beobachtet, die ethinylestradiolhaltige Arzneimittel wie KHK verwendeten und mit Glecaprevir/Pibrentasvir oder mit Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.3).
Deshalb müssen Eve 20-Anwenderinnen auf eine alternative Verhütungsmethode (z. B. Verhütungsmittel, die nur ein Gestagen enthalten oder nichthormonelle Methoden) wechseln, bevor sie mit der Behandlung mit diesen Arzneimittelkombinationen beginnen. Zwei Wochen nach Beendigung der Behandlung mit diesen Arzneimittelkombinationen kann mit Eve 20 wieder begonnen werden.

Pharmakokinetische Wechselwirkungen
*Einfluss anderer Arzneimittel auf Eve 20*
Wechselwirkungen können mit Arzneimitteln auftreten, die mikrosomale Enzyme induzieren, dies kann zu einer erhöhten Clearance von Sexualhormonen und zu Durchbruchblutungen und/oder kontrazeptivem Versagen führen.

*Handhabung*
Die Enzyminduktion kann bereits nach wenigen Behandlungstagen beobachtet werden. Eine maximale Enzyminduktion kann im Allgemeinen innerhalb von wenigen Wochen beobachtet werden. Nach Behandlungsende kann die Enzyminduktion bis zu 4 Wochen erhalten bleiben.

*Kurzzeitbehandlung*
Frauen, die mit enzyminduzierenden Arzneimitteln behandelt werden, sollten vorübergehend zusätzlich zum KOK eine Barrieremethode oder eine andere Verhütungsmethode anwenden. Die Barrieremethode muss während der gesamten Zeit der Behandlung mit der Begleitmedikation und noch 28 Tage nach deren Absetzen angewendet werden.

Falls die Arzneimittelbehandlung über das Ende der Tabletten der KOK-Packung hinausgeht, sollte sofort ohne Einnahmepause mit der Einnahme aus der nächsten Packung des KOKs begonnen werden.

*Langzeitbehandlung*
Bei Frauen unter längerfristiger Behandlung mit enzyminduzierenden Wirkstoffen wird die Anwendung einer anderen zuverlässigen, nichthormonalen Verhütungsmethode empfohlen.

In der Literatur wurden die folgenden Wechselwirkungen berichtet:

*Substanzen, die die Clearance von KOK erhöhen (verminderte Wirksamkeit der KOK durch Enzyminduktion), z. B.:*
Barbiturate, Bosentan, Carbamazepin, Phenytoin, Primidon, Rifampicin, Modafinil und die Arzneimittel zur Behandlung einer HIV-Infektion Ritonavir, Nevirapin und Efavirenz, und möglicherweise auch Felbamat, Griseofulvin, Oxcarbazepin, Topiramat und Produkte, die das pflanzliche Heilmittel Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten.

*Substanzen mit variablen Wirkungen auf die Clearance von KOK*

Bei gleichzeitiger Verabreichung mit KOK können viele Kombinationen von HIV-Proteasehemmern und nicht-nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Hemmern inklusive Kombinationen mit HCV-Hemmern die Plasmakonzentrationen von Estrogenen oder Progestagenen erhöhen oder erniedrigen. Die Auswirkungen solcher Veränderungen können in manchen Fällen klinisch relevant sein.

Daher sollte die Fachinformation von gleichzeitig verabreichten HIV-/HCV-Arzneimitteln zu Rate gezogen werden, um potentielle Wechselwirkungen und etwaige damit in Zusammenhang stehende Empfehlungen festzustellen. Im Zweifelsfall sollten Frauen, die unter einer Therapie mit Proteasehemmern oder nicht-nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Hemmern stehen, eine zusätzliche Barrieremethode zur Verhütung anwenden.

Folgende Substanzen können die Ethinylestradiol-Serumkonzentration 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

*Einfluss von Eve 20 auf andere Arzneimittel*
Orale Kontrazeptiva können den Stoffwechsel bestimmter anderer Wirkstoffe beeinflussen. Demnach können die Plasma- und Gewebekonzentrationen entweder zunehmen (z. B. Ciclosporin, Theophyllin, Corticosteroide, Diazepam und einige andere Benzodiazepine) oder abnehmen (z. B. Lamotrigin, Clofibrat, Paracetamol, Morphium, Lorazepam und einige andere Benzodiazepine).

Der Bedarf an Insulin oder oralen Antidiabetika kann infolge einer Beeinflussung der Glucosetoleranz verändert sein.
Die Fachinformationen der jeweils verordneten Präparate sollten auf mögliche Wechselwirkungen mit Eve 20 hin überprüft werden.

Wenn eine Langzeitbehandlung mit diesen Wirkstoffen erforderlich ist, sollten nichthormonale Verhütungsmethoden bevorzugt werden.

Labortests
Die Anwendung von kontrazeptiven Steroiden kann die Ergebnisse bestimmter Labortests beeinflussen, einschließlich der biochemischen Parameter von Leber, Schilddrüse, Nebennieren- und Nierenfunktion, Plasmaspiegel von (Träger-)Proteinen, z. B. corticosteroidbindendes Globulin und Lipid-/Lipoprotein-Fraktionen, Parameter des Kohlenhydratstoffwechsels und Parameter der Gerinnung und Fibrinolyse. Veränderungen bleiben im Allgemeinen im normalen Laborbereich.

## 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Eve 20 darf während der Schwangerschaft nicht eingenommen werden.

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

Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Unerwünschte hormonelle Wirkungen auf die Entwicklung des Urogenitaltraktes sind nicht völlig auszuschließen, jedoch haben die meisten bis heute durchgeführten epidemiologischen Studien keine Hinweise auf eine embryotoxische oder teratogene Wirkung ergeben, wenn Kombinationen aus Estrogenen und Gestagenen, in Dosierungen, wie sie in Eve 20 vorliegen, versehentlich während der Schwangerschaft eingenommen wurden.
Für Norethisteron zeigen Daten aus einer begrenzten Anzahl exponierter Schwangerschaften, dass Dosierungen, die höher als die normalerweise in oralen Kontrazeptiva verwendeten sind, bei Gabe

während der sensitiven Phase ab der 8. Schwangerschaftswoche zu einer Maskulinisierung weiblicher Feten führen können.

Stillzeit
Das Arzneimittel sollte nicht in der Stillzeit eingenommen werden, da die Milchproduktion reduziert sein kann und geringe Wirkstoffmengen in die Milch übergehen. Wenn möglich, sollten bis zum vollständigen Abstillen des Kindes nichthormonale Kontrazeptionsmethoden angewendet werden.

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

Es ist nicht bekannt, dass sich kombinierte orale Kontrazeptiva negativ auf die Verkehrstüchtigkeit oder das Bedienen von Maschinen auswirken können.

## 4.8 Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen wurden unter Anwendung von Eve 20 beobachtet:

| **Systemorganklasse** | **Häufigkeit der Nebenwirkungen** | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | **Sehr häufig** (≥ 1/10) | **Häufig** (≥ 1/100, < 1/10) | **Gelegentlich** (≥ 1/1 000, < 1/100) | **Selten** (≥ 1/10 000, < 1/1 000) | **Sehr selten** (< 1/10 000) | **Nicht bekannt** (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar) |
| **Infektionen und parasitäre Erkrankungen** | | | | Vaginitis, einschließlich Candidiasis | | |
| **Erkrankungen des Immunsystems** | | | | Allergische Reaktionen | | Verschlimmerung der Symptome eines hereditären und erworbenen Angioödems |
| **Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen** | | | | Appetitzunahme | | |
| **Psychiatrische Erkrankungen** | | Stimmungsschwankungen, einschließlich Depression | Abnahme der Libido | Nervosität, Schlafstörungen | | |
| **Erkrankungen des Nervensystems** | | Kopfschmerzen, Migräne | | Schwindel | | |
| **Augenerkrankungen** | | | | Kontaktlinsenunverträglichkeit, Sehstörungen | | |
| **Herzerkra** | | | | | Tachykardie | |

| Systemorganklasse | Häufigkeit der Nebenwirkungen | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | **Sehr häufig** (≥ 1/10) | **Häufig** (≥ 1/100, < 1/10) | **Gelegentlich** (≥ 1/1 000, < 1/100) | **Selten** (≥ 1/10 000, < 1/1 000) | **Sehr selten** (< 1/10 000) | **Nicht bekannt** (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar) |
| **nkungen** | | | | | | |
| **Gefäßerkrankungen** | | | Venenschmerzen, Varikosis | Thrombophlebitis | | |
| **Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts** | | | Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen, Bauchkrämpfe, Blähungen | | | |
| **Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes** | | | Akne, Ausschlag, Juckreiz, Hirsutismus, Alopezie | Chloasma (Melasma), möglicherweise persistierend | | |
| **Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen** | | | | Muskelkrämpfe in den Beinen | | |
| **Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse** | Schmierblutungen und Zwischenblutungen | Brustschmerzen, Brustspannen, Empfindlichkeit der Brüste, Dysmenorrhö, Amenorrhö | Hypomenorrhö, Hypermenorrhö, vaginaler Fluor, Ovarialzysten | Brustdrüsensekretion, Pruritus vulvae et vaginae, Dyspareunie | Brustvergrößerung, Trockenheit der Scheide | |
| **Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort** | | | Gliederschwere, Müdigkeit/Kraftlosigkeit | Ödeme, Hitzewallungen | Vermehrtes Schwitzen | |
| **Untersuchungen** | | Gewichtsveränderungen (Zunahme oder Abnahme) | Blutdruckerhöhung | | Erhöhung von Leberenzymwerten (GPT, Gamma-GT), Eisenmangelanämie, Erhöhung der Harnsäurespiegel | |

Zu weiteren schwerwiegenden Nebenwirkungen wie thromboembolische Erkrankungen, Lebertumoren, Zervix- und Mammakarzinom siehe „Thromboembolische Erkrankungen und andere Gefäßerkrankungen“ und „Tumorerkrankungen“.

Weiterhin wurden unter Anwendung kombinierter oraler Kontrazeptiva folgende Nebenwirkungen berichtet:

- Urtikaria, schwere anaphylaktische Reaktionen mit Atem- und Kreislaufsymptomen
- Sehnervenentzündung (kann zu teilweisem oder vollständigem Verlust des Sehvermögens führen)
- Glucoseintoleranz, Erhöhung des Blutzuckerspiegels
- Veränderungen der Serumlipidspiegel
- Pankreatitis bei gleichzeitig bestehender, schwerer Hypertriglyzeridämie
- cholestatischer Ikterus
- Gallenblasenerkrankung, einschließlich Gallensteinen (KOK können zum Auftreten einer Gallenblasenerkrankung führen oder eine bestehende Gallenblasenerkrankung verschlechtern)
- hämolytisch-urämisches Syndrom
- Erythema nodosum
- Erythema multiforme
- Herpes gestationis
- Otosklerose
- Verschlechterung eines systemischen Lupus erythematodes
- Verschlechterung einer Porphyrie
- Verschlechterung einer Chorea minor (Sydenham Chorea)
- Verschlechterung einer Depression
- Verschlechterung chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen (Morbus Crohn und Colitis ulcerosa)
- Abnahme der Folsäurespiegel im Blut

Wechselwirkungen
Durchbruchblutungen und/oder kontrazeptives Versagen können die Folge von Wechselwirkungen anderer Arzneimittel (enzyminduzierender Arzneimittel) mit oralen Kontrazeptiva sein (siehe Abschnitt 4.5).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

### 4.9 Überdosierung

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: Sexualhormone und Modulatoren des Genitalsystems; Hormonelle Kontrazeptiva zur systemischen Anwendung, ATC-Code: G03AA05

Eve 20 Filmtabletten sind ein Kombinationspräparat zur oralen Kontrazeption (KOK) und enthalten Ethinylestradiol und Norethisteron.
Die empfängnisverhütende Wirkung beruht auf verschiedenen Faktoren, als deren wichtigste die Ovulationshemmung und die Veränderung des Zervikalsekrets anzusehen sind.

Ethinylestradiol
Ethinylestradiol ist ein 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.

Norethisteron
Norethisteron ist ein oral stark wirksames Gestagen, das sich vom 19-Nortestosteron ableitet. Neben den gestagenen Wirkungen besitzt es antiestrogene Wirkungen und eine residuale androgene Partialwirkung.
Die proliferative Wirkung des Ethinylestradiols auf die Epithelien der weiblichen Genitalorgane (Endometrium, Tuben und Vagina) und die wachstumsfördernde Wirkung auf das Myometrium wird von Norethisteron gehemmt. Es wird eine vorzeitige sekretorische Transformation ausgelöst, wobei es mit zunehmender Behandlungsdauer zu einem inaktiven Endometrium kommt. Auch die stimulierende Wirkung des Ethinylestradiols auf das Zervikalsekret und das Vaginalepithel wird von Norethisteron antagonisiert. Durch den Einfluss der Gestagene kommt es zu einer Verringerung und Verdickung des Zervixschleims, welches eine erschwerte Penetration der Spermien zur Folge hat.

Aus den Berichten zu zwei Anwendungsbeobachtungen mit 10 132 und 5 629 Frauen, die bis zu 6 Zyklen behandelt wurden, ergeben sich für den unkorrigierten Pearl-Index Werte von 0,92 beziehungsweise 1,05.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Ethinylestradiol
Nach oraler Einnahme wird Ethinylestradiol schnell im Darm resorbiert und in der Dünndarmwand sowie in der Leber zu 50 bis 60 % vorwiegend zu Sulfatmetaboliten umgewandelt (First-Pass-Effekt). Ethinylestradiol ist daher nur zu 40 bis 50 % bioverfügbar.
Die maximale Plasmakonzentration von im Mittel 170 pg/ml wird innerhalb der ersten 2 Stunden nach oraler Applikation erreicht.
Ethinylestradiol wird von den Rezeptoren der verschiedenen Zielorgane wie Hypophyse und Uterus mit hoher Affinität gebunden. 96 - 98 % des freien Ethinylestradiols im Plasma liegen in einer unspezifischen Albuminbindung vor. Das (scheinbare) Verteilungsvolumen beträgt ca. 5 l/kg.
Die Halbwertszeiten in der Verteilungsphase schwanken zwischen 1 und 3 Stunden und in der Eliminationsphase zwischen 10 und 27 Stunden.
Die Metabolisierung erfolgt hauptsächlich als Hydroxylierungsreaktion. Die Ausscheidung der mit Glucuron- und/oder Schwefelsäure konjugierten Metaboliten erfolgt bis zu 60 % über die Niere. Etwa 30 % werden über den Stuhl ausgeschieden.
Steady-State-Serumkonzentrationen von Ethinylestradiol werden nach 3 bis 4 Tagen erreicht, wobei diese um 30 bis 40 % höher als nach Anwendung einer Einzeldosis sind.

Norethisteron
Nach oraler Einnahme wird Norethisteron rasch im Magen und Dünndarm resorbiert und im Dünndarm sowie in der Leber zu 40 - 60 % metabolisiert.
Die maximale Serumkonzentration von im Mittel 16,5 ng/ml wird meist in weniger als 1 Stunde nach oraler Applikation erreicht.
Norethisteron ist im Serum zu 35 % an SHBG und zu 60 % an Albumin gebunden. Das scheinbare Verteilungsvolumen von Norethisteron beträgt 0,6 l/kg.
Die Halbwertszeit liegt zwischen 0,5 und 3 Stunden (Verteilungsphase) bzw. zwischen 4 und

13 Stunden (Eliminationsphase).
Die wichtigsten Metabolisierungsschritte des Norethisterons sind die Reduktion des Rings A und Hydroxylierungsreaktionen. Die Metaboliten werden in Form ihrer Schwefelsäure- und Glucuronsäurekonjugate im Verhältnis 4 : 6 über den Stuhl und im Urin ausgeschieden. Die Steady-State-Konzentrationen von Norethisteron werden innerhalb von 7 Tagen erreicht.

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Das Toxizitätsprofil von Ethinylestradiol und Norethisteron 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 embryoletalen Effekt; Missbildungen des Urogenitaltraktes und Feminisierung männlicher Feten wurden beobachtet. Für Norethisteron wurden unter anderem ein embryoletaler Effekt und eine Virilisierung weiblicher Feten berichtet.
Präklinische Daten für Ethinylestradiol und Norethisteron aus konventionellen Studien zur chronischen Toxizität, Genotoxizität und zum karzinogenen Potential zeigen keine relevanten Risiken für den Menschen, außer denen, die bereits in anderen Kapiteln der Fachinformation beschrieben sind.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

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

*Filmüberzug*
Hypromellose
Macrogol 6000
Propylenglycol
Chinolingelb (E 104)
Indigocarmin (E 132)

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

### 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/Aluminium-Blisterpackungen. Packungen mit 1 x 21, 3 x 21 oder 6 x 21 Filmtabletten
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budapest
Ungarn

**Örtlicher Vertreter**
Gedeon Richter Pharma GmbH
Ettore-Bugatti-Straße 6 – 14
51149 Köln
Tel.: 02203 9688-0
Fax: 0180 3433366
E-Mail: service@gedeonrichter.de
www.gedeonrichter.de

## 8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

6728747.00.00

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 22. November 2005

## 10. STAND DER INFORMATION

November 2022

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig