Fachinformation

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ethinylestradiol 0,03 mg/ Levonorgestrel 0,15 mg Pharbil Waltrop Filmtabletten
30 Mikrogramm/150 Mikrogramm Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Filmtablette enthält 30 Mikrogramm Ethinylestradiol und 150 Mikrogramm Levonorgestrel

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:
Eine Filmtablette enthält 54.84 mg Lactose-Monohydrat

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

Bräunlich, konvexe, Filmtabletten.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Orale Kontrazeption

Bei der Entscheidung, Ethinylestradiol 0,03 mg/ Levonorgestrel 0,15 mg Pharbil Waltrop Filmtabletten 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 0,03 mg/ Levonorgestrel 0,15 mg Pharbil Waltrop Filmtabletten mit dem anderer kombinierter hormonaler Kontrazeptiva (KHK) verglichen werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Art der Anwendung
Zum Einnehmen

Dosierung

Einnahme von Ethinylestradiol 0,03 mg/ Levonorgestrel 0,15 mg Pharbil Waltrop Filmtabletten

Täglich 1 Tablette an 21 aufeinanderfolgenden Tagen. Die Einnahme sollte jeden Tag etwa zur gleichen Zeit, falls erforderlich mit etwas Flüssigkeit, erfolgen.
Mit der Einnahme der Filmtabletten aus der nächsten Packung wird nach einer 7-tägigen Einnahmepause begonnen, in der es üblicherweise zu einer Entzugsblutung kommt. Diese beginnt in der Regel 2 bis 3 Tage nach Einnahme der letzten Filmtablette und kann noch andauern, wenn mit der Einnahme aus der nächsten Packung begonnen wird.

Beginn der Einnahme von Ethinylestradiol 0,03 mg/ Levonorgestrel 0,15 mg Pharbil Waltrop Filmtabletten

Keine vorherige Verwendung hormonaler Kontrazeptiva [im letzten Monat]
Mit der Tabletteneinnahme ist am 1. Tag des natürlichen Zyklus (d. h. am 1. Tag der Menstruationsblutung) zu beginnen. Wenn die Einnahme zwischen Tag 2 und 5 begonnen wird, wird während der ersten 7 Tage des ersten Einnahmezyklus eine zusätzliche empfängnisverhütende Maßnahme empfohlen.

Wechsel von einem anderen kombinierten hormonalen Kontrazeptivum (KOK, Vaginalring, transdermales Pflaster)
Mit der Einnahme von Ethinylestradiol 0,03 mg/ Levonorgestrel 0,15 mg Pharbil Waltrop Filmtabletten soll bevorzugt am Tag nach der Einnahme der letzten wirkstoffhaltigen Tablette des zuvor eingenommenen Kombinationspräparates (oder nach der Entfernung des Rings oder des Pflasters) begonnen werden, spätestens aber am Tag nach dem üblichen tablettenfreien (ringfreien, pflasterfreien) Intervall, beziehungsweise am Tag nach der Einnahme der letzten wirkstofffreien Tablette des zuvor eingenommenen Kombinationspräparates.

Wechsel von einem Gestagenmonopräparat („Pille“, Injektion, Implantat) oder von einem Intrauterinsystem (IUS)
Bei vorheriger Einnahme der Minipille kann an jedem beliebigen Tag gewechselt werden (die Umstellung von einem Implantat oder Intrauterinsystem muss am Tag der Entfernung erfolgen, die von einem Injektionspräparat zu dem Zeitpunkt, an dem die nächste Injektion fällig wäre). Jedoch ist in allen Fällen während der ersten 7 Tage der Tabletteneinnahme eine zusätzliche empfängnisverhütende Maßnahme erforderlich.

Nach einem Abort im ersten Trimenon
Es kann sofort mit der Einnahme begonnen werden. In diesem Fall sind keine zusätzlichen empfängnisverhütenden Maßnahmen erforderlich.

Nach Geburt oder Abort im zweiten Trimenon
Da in dem unmittelbar auf eine Entbindung folgenden Zeitraum das Risiko thromboembolischer Ereignisse erhöht ist, sollte 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 jedoch bereits Geschlechtsverkehr stattgefunden hat, muss vor Beginn der Einnahme eine Schwangerschaft ausgeschlossen oder die erste Monatsblutung abgewartet werden.
Anwendung in der Stillzeit siehe Abschnitt 4.6.

<u>Dauer der Anwendung</u>

Ethinylestradiol 0,03 mg/ Levonorgestrel 0,15 mg Pharbil Waltrop Filmtabletten können solange angewendet werden, wie eine hormonale Methode der Kontrazeption gewünscht wird und die Vorteile einer hormonalen Kontrazeption die gesundheitlichen Risiken überwiegen (zu regelmäßigen Kontrolluntersuchungen siehe Abschnitt 4.4).

<u>Vorgehen bei vergessener Tabletteneinnahme</u>

Ethinylestradiol 0,03 mg/ Levonorgestrel 0,15 mg Pharbil Waltrop Filmtabletten enthält eine niedrige Dosierung der beiden Hormone und demzufolge ist die Spanne der kontrazeptiven Wirksamkeit eng, wenn eine Tablette vergessen wurde.

Wird die Tablette **innerhalb von 12 Stunden** nach dem üblichen Einnahmezeitpunkt eingenommen, ist der kontrazeptive Schutz nicht eingeschränkt. Die Einnahme der vergessenen Tablette soll in diesem Fall sofort nachgeholt werden. Alle darauf folgenden Tabletten sind dann wieder zur gewohnten Zeit einzunehmen.

Wenn der Einnahmezeitpunkt um **mehr als 12 Stunden** überschritten wurde, kann der Konzeptionsschutz vermindert sein.

Wenn die auf die vergessene Einnahme folgende übliche Entzugsblutung ausbleibt, muss eine

Schwangerschaft ausgeschlossen werden, bevor mit einer neuen Blisterpackung begonnen wird.

Bei vergessenen Tabletteneinnahmen sind grundsätzlich 2 Punkte zu beachten:

1. Die Einnahme der wirkstoffhaltigen Tabletten darf nie länger als 7 Tage unterbrochen werden.
2. Um eine ausreichende Suppression des Hypothalamus-Hypophysen-Ovarialsystems zu erreichen, ist eine ununterbrochene Einnahme der wirkstoffhaltigen Tabletten über 7 Tage erforderlich.

Entsprechend können für die tägliche Praxis folgende Empfehlungen gegeben werden:

1. Woche
Die Anwenderin sollte die letzte vergessene Tablette einnehmen, sobald sie merkt, dass sie diese vergessen hat, selbst wenn dies bedeutet, dass sie zwei Tabletten zur gleichen Zeit einnimmt. Die weitere Tabletteneinnahme erfolgt dann zur gewohnten Zeit. In den nächsten 7 Tagen soll jedoch zusätzlich eine Barrieremethode, zum Beispiel ein Kondom, angewendet werden. Wenn in den vorausgegangenen 7 Tagen Geschlechtsverkehr stattgefunden hat, sollte die Möglichkeit einer Schwangerschaft in Betracht gezogen werden. Das Risiko einer Schwangerschaft ist umso höher, je mehr Tabletten vergessen wurden und je näher dies zeitlich am regulären wirkstofffreien Intervall liegt.

2. Woche
Die Anwenderin sollte die letzte vergessene Tablette einnehmen, sobald sie bemerkt, dass sie diese vergessen hat, auch wenn dies bedeutet, dass zwei Tabletten zur gleichen Zeit einzunehmen sind. Die weitere Einnahme der Tabletten erfolgt dann zur üblichen Zeit. Vorausgesetzt, dass die Einnahme der Tabletten an den 7 Tagen vor der ersten vergessenen Tablette korrekt erfolgt ist, besteht keine Notwendigkeit, zusätzliche Maßnahmen zur Empfängnisverhütung anzuwenden. War dies nicht der Fall oder wurde mehr als 1 Tablette vergessen, soll die Anwendung zusätzlicher kontrazeptiver Maßnahmen über 7 Tage empfohlen werden.

3. Woche
Aufgrund des bevorstehenden 7-tägigen wirkstofffreien Intervalls ist ein voller Konzeptionsschutz nicht mehr gewährleistet. Jedoch lässt sich eine Herabsetzung der empfängnisverhütenden Wirkung durch eine Anpassung des Einnahmeschemas verhindern. Bei Einhalten einer der beiden folgenden Vorgehensweisen besteht daher keine Notwendigkeit zusätzlicher kontrazeptiver Maßnahmen, vorausgesetzt, die Tabletteneinnahme an den 7 Tagen vor der ersten vergessenen Tablette erfolgte korrekt. Wenn dies nicht der Fall ist, soll die Anwenderin wie unter Punkt 1 beschrieben vorgehen und außerdem in den nächsten 7 Tagen zusätzliche Maßnahmen zur Empfängnisverhütung anwenden.

1. Die Anwenderin soll die Einnahme der letzten vergessenen wirkstoffhaltigen Tablette so schnell wie möglich nachholen, auch wenn dies bedeutet, dass zwei Tabletten zur gleichen Zeit eingenommen werden. Die Einnahme der restlichen Tabletten erfolgt dann wieder zur üblichen Zeit. Mit der Einnahme der wirkstoffhaltigen Tabletten aus der nächsten Blisterpackung wird direkt nach Aufbrauchen der wirkstoffhaltigen Tabletten der aktuellen Blisterpackung begonnen, d. h., zwischen den beiden Packungen liegt kein wirkstofffreies Intervall. Es ist unwahrscheinlich, dass es bei der Anwenderin vor Aufbrauchen der zweiten Packung zu einer Abbruchblutung kommt, allerdings können noch während der Einnahme Schmier- oder Durchbruchblutungen auftreten.

2. Es ist auch möglich, die Einnahme der wirkstoffhaltigen Tabletten aus der angebrochenen Blisterpackung abzubrechen. Die Anwenderin muss dann mit der Einnahme der wirkstofffreien Tabletten aus der aktuellen Blisterpackung beginnen und somit eine wirkstofffreie Zeitspanne von 7 Tagen (einschließlich der Tage, an denen sie die Tabletten vergessen hat) einhalten und anschließend mit einer neuen Packung fortfahren.

Wenn die Anwenderin mehrere Tabletten vergessen hat und danach in der ersten normalen wirkstofffreien Phase keine Abbruchblutung eingetreten ist, muss die Möglichkeit einer Schwangerschaft in Betracht gezogen werden.

Verhalten bei gastrointestinalen Störungen

Bei schweren gastrointestinalen Störungen (z. B. Erbrechen oder Durchfall) werden die Wirkstoffe möglicherweise nicht vollständig aufgenommen und es sollten zusätzliche empfängnisverhütende Maßnahmen angewendet werden. Kommt es innerhalb der ersten 3 bis 4 Stunden nach der Einnahme von Ethinylestradiol 0,03 mg/ Levonorgestrel 0,15 mg Pharbil Waltrop Filmtabletten zu Erbrechen oder schwerem Durchfall, sollte so bald wie möglich eine neue Tablette (Ersatztablette) eingenommen werden. Die Einnahme dieser Tablette sollte nach Möglichkeit innerhalb von 12 Stunden der üblichen Einnahmezeit erfolgen. Nach mehr als 12 Stunden gelten dieselben Anwendungshinweise wie bei vergessener Tabletteneinnahme weiter oben unter „Vorgehen bei vergessener Einnahme“ beschrieben. Wenn das gewohnte Einnahmeschema beibehalten werden soll, muss die zusätzlich einzunehmende Tablette bzw. müssen die zusätzlich einzunehmenden Tabletten aus einer anderen Blisterpackung eingenommen werden.

Verschieben der Entzugsblutung

Um die Entzugsblutung hinauszuschieben, sollte die Anwenderin direkt ohne Einnahmepause mit der Tabletteneinnahme aus der nächsten Blisterpackung Ethinylestradiol 0,03 mg/ Levonorgestrel 0,15 mg Pharbil Waltrop Filmtabletten fortfahren. Die Entzugsblutung kann so lange hinausgeschoben werden wie gewünscht, maximal bis die zweite Blisterpackung aufgebraucht ist. Während dieser Zeit kann es zu Durchbruch- oder Schmierblutungen kommen. Nach der darauffolgenden regulären 7-tägigen Einnahmepause kann die Einnahme von Ethinylestradiol 0,03 mg/ Levonorgestrel 0,15 mg Pharbil Waltrop Filmtabletten wie üblich fortgesetzt werden.
Um die Monatsblutung auf einen anderen als den im aktuellen Einnahmeschema gewohnten Wochentag zu verschieben, kann die Anwenderin die anschließende Einnahmepause um so viele Tage wie sie möchte verkürzen. Je kürzer die Einnahmepause, je höher ist die Wahrscheinlichkeit, dass es nicht zu einer Entzugsblutung und zu Durchbruch- und Schmierblutungen während der Einnahme der Tabletten aus der nächsten Blisterpackung kommt (wie bei Verschieben der Entzugsblutung).

4.3 Gegenanzeigen

Kombinierte orale Kontrazeptiva (KOK) dürfen bei Vorliegen einer der folgenden Erkrankungen nicht angewendet werden. Wenn eine dieser Erkrankungen während der Anwendung des KOK zum ersten Mal auftritt, muss das Arzneimittel sofort abgesetzt werden.

- Vorliegen einer oder Risiko für eine venöse Thromboembolie (VTE)
  - Venöse Thromboembolie – bestehende VTE (auch unter Therapie mit Antikoagulanzien) oder VTE in der Vorgeschichte (z. B. tiefe Venenthrombose [TVT] oder Lungenembolie [LE])
  - Bekannte erbliche oder erworbene Prädisposition für eine venöse Thromboembolie, wie z. B. APC-Resistenz (einschließlich Faktor-V-Leiden), Antithrombin-III-Mangel, Protein-C-Mangel oder Protein-S-Mangel
  - Größere Operationen mit längerer Immobilisierung (siehe Abschnitt 4.4)
  - Hohes Risiko für eine venöse Thromboembolie aufgrund mehrerer Risikofaktoren (siehe Abschnitt 4.4)
- Vorliegen einer oder Risiko für eine arterielle Thromboembolie (ATE)
  - Arterielle Thromboembolie – bestehende ATE, ATE in der Vorgeschichte (z. B. Myokardinfarkt) oder Erkrankung im Prodromalstadium (z. B. Angina pectoris)
  - Zerebrovaskuläre Erkrankung – bestehender Schlaganfall, Schlaganfall oder prodromale Erkrankung (z. B. transitorische ischämische Attacke [TIA]) in der Vorgeschichte
  - Bekannte erbliche oder erworbene Prädisposition für eine arterielle Thromboembolie, wie z. B. Hyperhomocysteinämie und Antiphospholipid-Antikörper (Anticardiolipin-Antikörper, Lupusantikoagulans), eine thrombogene Valvulopathie oder thrombogene Herzrhythmusstörungen
  - Migräne mit fokalen neurologischen Symptomen in der Vorgeschichte, wie z.B. Aura
  - Hohes Risiko für eine arterielle Thromboembolie aufgrund mehrerer Risikofaktoren (siehe Abschnitt 4.4) oder eines schwerwiegenden Risikofaktors wie:
    - Diabetes mellitus mit Gefäßschädigung
    - Nicht kontrollierte Hypertonie

    - Schwere Dyslipoproteinämie
    - Rauchen (siehe Abschnitt 4.4)
- bestehende oder vorausgegangene Pankreatitis, wenn diese mit schwerer Hypertriglyzeridämie einhergeht
- Schwere bestehende oder vorausgegangene Lebererkrankung, solange sich die Leberfunktionswerte nicht wieder normalisiert haben
- Bestehende oder vorausgegangene Lebertumoren (gutartig oder bösartig)
- Bekannte oder vermutete sexualhormonabhängige maligne Tumoren (z. B. der Genitalorgane oder der Brust)
- Diagnostisch nicht abgeklärte vaginale Blutungen
- Amenorrhö unbekannter Ursache
- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe Levonorgestrel und Ethinylestradiol oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

- Ethinylestradiol 0,03 mg/ Levonorgestrel 0,15 mg Pharbil Waltrop Filmtabletten ist kontraindiziert bei der gleichzeitigen Anwendung von Arzneimitteln, die Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir, Dasabuvir, Glecaprevir/Pibrentasvir oder Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir enthalten (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Gründe für die sofortige Beendigung der Einnahme von Ethinylestradiol 0,03 mg/ Levonorgestrel 0,15 mg Pharbil Waltrop Filmtabletten (siehe Abschnitt 4.3):
- eingetretene Schwangerschaft oder Verdacht darauf
- erste Anzeichen von Venenentzündungen bzw. Anzeichen für eine mögliche Thrombose (auch Netzhauthrombose), Embilie oder Myokardinfarkt (siehe „Warnhinweise“ weiter unten)
- ständig erhöhter Blutdruck auf Werte über 140/90 mmHg. Die neuerliche Einnahme von KOK kann erwogen werden, sobald sich die Blutdruckwerte unter antihypertensiver Behandlung normalisiert haben.
- geplante Operationen (mindestens 4 Wochen vorher) und/ oder längere Immobilisierung (z.B. nach Unfällen). Die Einnahme sollte frühestens 2 Wochen nach vollständiger Remobilisierung wieder aufgenommen werden.
- erstmaliges Auftreten oder Verschlechterung einer Migräne
- wenn Kopfschmerzen ungewohnt häufig, anhaltend oder stark auftreten bzw. sich plötzlich fokale neurologische Symptome entwickeln (mögliche erste Anzeichen eines Schlaganfalls)
- starke Oberbauchschmerzen, Lebervergrößerung oder Anzeichen einer intraabdominellen Blutung (mögliche Hinweise auf einen Lebertumor)
- Auftreten von Ikterus, Hepatitis, generalisiertem Pruritus, Cholestase sowie auffälligen Leberfunktionswerten. Bei eingeschränkter Leberfunktion werden Steroidhormone vermindert metabolisiert.
- akute Entgleisung eines Diabetes mellitus
- Neu- oder Wiederauftreten einer Porphyrie

Erkrankungen/ Risikofaktoren, die eine besondere ärztliche Überwachung erfordern:
• Rauchen
• Frauen ab 35 Jahre (siehe „Warnhinweise“ weiter unten)

Warnhinweise
Die Eignung von Ethinylestradiol 0,03 mg/ Levonorgestrel 0,15 mg Pharbil Waltrop Filmtabletten 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 0,03 mg/ Levonorgestrel 0,15 mg Pharbil Waltrop Filmtabletten beendet werden sollte.

Risiko für eine venöse Thromboembolie (VTE)
Die Anwendung jedes kombinierten hormonalen Kontrazeptivums (KHK) erhöht das Risiko für eine

venöse Thromboembolie (VTE) im Vergleich zur Nichtanwendung.
Arzneimittel, die Levonorgestrel, Norgestimat oder Norethisteron enthalten, sind mit dem geringsten Risiko für eine VTE verbunden. Das Risiko für VTE in dem allerersten Anwendungsjahr ist am höchsten.

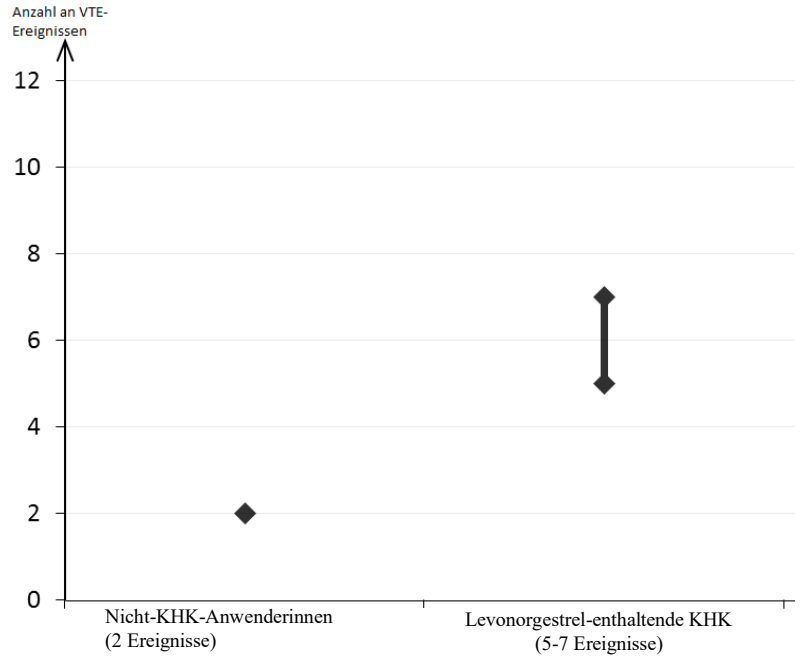
Die Entscheidung, ein anderes Produkt als das mit dem geringsten VTE-Risiko anzuwenden, sollte nur nach einem Gespräch mit der Frau getroffen werden, um sicherzustellen, dass sie das VTE-Risiko von Ethinylestradiol/Levonorgestrel versteht, dass sie versteht, wie ihre vorliegenden Risikofaktoren dieses Risiko beeinflussen und dass ihr VTE-Risiko im 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 6[1] von 10.000 Frauen, die ein Levonorgestrel-haltiges KHK anwenden und nicht schwanger sind, erleiden im Verlauf eines Jahres eine VTE.

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

Jährliche Anzahl an VTE-Ereignissen pro 10.000 Frauen



Äußerst selten wurde bei Anwenderinnen von KHK über eine Thrombose in anderen Blutgefäßen berichtet, wie z. B. in Venen und Arterien von Leber, Mesenterium, Nieren oder Retina.

<u>Risikofaktoren für VTE</u>

Das Risiko für venöse thromboembolische Komplikationen bei Anwenderinnen von KHK kann

[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

deutlich ansteigen, wenn bei der Anwenderin zusätzliche Risikofaktoren bestehen, insbesondere wenn mehrere Risikofaktoren vorliegen (siehe Tabelle).
Ethinylestradiol 0,03 mg/ Levonorgestrel 0,15 mg Pharbil Waltrop Filmtabletten ist kontraindiziert, wenn bei einer Frau mehrere Risikofaktoren gleichzeitig bestehen, die sie insgesamt einem hohen Risiko für eine Venenthrombose aussetzen (siehe Abschnitt 4.3). Weist
eine Frau mehr als einen Risikofaktor auf, ist es möglich, dass der Anstieg des Risikos das Risiko der Summe der einzelnen Faktoren übersteigt – in diesem Fall muss ihr Gesamtrisiko für eine VTE in Betracht gezogen werden. Wenn das Nutzen/Risiko-Verhältnis als ungünstig erachtet wird, darf ein KHK nicht verschrieben werden (siehe Abschnitt 4.3).

Tabelle: Risikofaktoren für VTE

Risikofaktor	**Anmerkung**
Adipositas (Body-Mass-Index über 30 kg/m²)	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 Anwendungder 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. Eine antithrombotische Therapie muss erwogen werden, wenn Ethinylestradiol 0,03 mg/ Levonorgestrel 0,15 mg Pharbil Waltrop Filmtabletten nicht vorab abgesetzt wurde.
Familiäre Vorbelastung (jede venöse Thromboembolie bei einem Geschwister oder Elternteil, insbesondere in relativ jungen Jahren, z. B. jünger als 50 Jahre).	Bei Verdacht auf eine genetische Prädisposition ist die Frau zur Beratung an einen Spezialisten zu überweisen, bevor eine Entscheidung über die Anwendung eines KHKs getroffen wird.
Andere Erkrankungen, die mit einer VTE verknüpft sind.	Krebs, systemischer Lupus erythematodes, hämolytisches urämisches Syndrom, chronisch entzündliche Darmerkrankung (Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa) und Sichelzellkrankheit
Zunehmendes Alter	Insbesondere älter als 35 Jahre
Die ersten 4 Wochen nach einer Geburt oder einer Fehlgeburt im 2. Trimenon	siehe auch Abschnitt 4.2

Es besteht kein Konsens über die mögliche Rolle von Varizen und oberflächlicher Thrombophlebitis bezüglich des Beginns oder Fortschreitens einer Venenthrombose.
Das erhöhte Risiko einer Thromboembolie in der Schwangerschaft und insbesondere während der 6-wöchigen Dauer des Wochenbetts muss berücksichtigt werden (Informationen zur „Schwangerschaft und Stillzeit“ siehe Abschnitt 4.6).

Symptome einer VTE (tiefe Beinvenenthrombose und Lungenembolie)
Beim Auftreten von Symptomen ist den Anwenderinnen anzuraten, unverzüglich ärztliche Hilfe in Anspruch zu nehmen und das medizinische Fachpersonal darüber zu informieren, dass sie ein KHK anwenden.

Bei einer tiefen Beinvenenthrombose (TVT) können folgende Symptome auftreten:
- unilaterale Schwellung des Beins und/oder Fußes oder entlang einer Beinvene;
- Schmerz oder Druckschmerz im Bein, der möglicherweise nur beim Stehen oder Gehen bemerkt wird;
- Erwärmung des betroffenen Beins; gerötete oder entfärbte Haut am Bein.

Bei einer Lungenembolie (LE) können folgende Symptome auftreten:
- plötzliches Auftreten unerklärlicher Kurzatmigkeit oder schnellen Atmens;
- plötzlich auftretender Husten möglicherweise in Verbindung mit Hämoptyse;
- stechender Brustschmerz;
- starke Benommenheit oder Schwindelgefühl;
- schneller oder unregelmäßiger Herzschlag.

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

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

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

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

Risikofaktoren für ATE
Das Risiko für arterielle thromboembolische Komplikationen oder einen apoplektischen Insult bei Anwenderinnen von KHK erhöht sich bei Frauen, die Risikofaktoren aufweisen (siehe Tabelle). Ethinylestradiol 0,03 mg/ Levonorgestrel 0,15 mg Pharbil Waltrop Filmtabletten 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/m²)	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 Köperseite;
- 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

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

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

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

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

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

Sonstige Erkrankungen

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

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

Depressionen
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.

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

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

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

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

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

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

<u>Wichtige Informationen über bestimmte sonstige Bestandteile von Ethinylestradiol 0,03 mg/ Levonorgestrel 0,15 mg Pharbil Waltrop Filmtabletten</u>
Dieses Arzneimittel enthält Lactose.
Patientinnen mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz, Galaktose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

<u>Ärztliche Untersuchung/Beratung</u>
Vor der Einleitung oder Wiederaufnahme der Behandlung mit Ethinylestradiol 0,03 mg/ Levonorgestrel 0,15 mg Pharbil Waltrop Filmtabletten muss eine vollständige Anamnese (inklusive Familienanamnese) erhoben und eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden. Der Blutdruck sollte gemessen und eine körperliche Untersuchung durchgeführt werden, die sich an den Gegenanzeigen (siehe Abschnitt 4.3) und Warnhinweisen (siehe Abschnitt 4.4) orientiert. Es ist wichtig, die Frau auf die Informationen zu venösen und arteriellen Thrombosen

hinzuweisen, einschließlich des Risikos von Ethinylestradiol 0,03 mg/ Levonorgestrel 0,15 mg Pharbil Waltrop Filmtabletten im Vergleich zu anderen KHK, die Symptome einer VTE und ATE, die bekannten Risikofaktoren und darauf, was im Falle einer vermuteten Thrombose zu tun ist.
Die Anwenderin ist zudem anzuweisen, die Packungsbeilage sorgfältig zu lesen und die darin gegebenen Ratschläge zu befolgen. Die Häufigkeit und Art der Untersuchungen sollte den gängigen Untersuchungsleitlinien entsprechen und individuell auf die Frau abgestimmt werden.
Die Anwenderinnen sind darüber aufzuklären, dass hormonale Kontrazeptiva nicht vor HIV-Infektionen (AIDS) und anderen sexuell übertragbaren Krankheiten schützen.

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

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

Unregelmäßige Blutungen
Bei allen KOK kann es, insbesondere in den ersten Monaten der Anwendung, zu unregelmäßigen
Blutungen (Schmier- oder Durchbruchblutungen) kommen. Eine Beurteilung dieser Zwischenblutungen ist deshalb erst nach einer Umstellungsphase von ungefähr drei Zyklen sinnvoll. Bei mehr als 50 % der Anwenderinnen von ethinylestradiol/ levonorgestrelhaltigen oralen Kontrazeptiva wurden während der ersten sechs Einnahmezyklen Blutungen (Schmier- oder Durchbruchblutungen) beobachtet.

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

Wenn beides ausgeschlossen wurde, kann Ethinylestradiol 0,03 mg/ Levonorgestrel 0,15 mg Pharbil Waltrop Filmtabletten 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 das KOK wie in Abschnitt 4.2 beschrieben eingenommen wurde, ist eine Schwangerschaft unwahrscheinlich. Wenn die Einnahme jedoch vor der ersten ausgebliebenen Abbruchblutung nicht vorschriftsmäßig erfolgt ist oder bereits zum zweiten Mal die Abbruchblutung ausbleibt, muss eine Schwangerschaft mit Sicherheit ausgeschlossen werden, bevor die Anwendung des KOK fortgesetzt wird.

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Hinweis: Die Fachinformationen der jeweils gleichzeitig verordneten Arzneimittel

sollten auf mögliche Wechselwirkungen hin überprüft werden.

Einfluss anderer Arzneimittel auf Ethinylestradiol 0,03 mg/ Levonorgestrel 0,15 mg Pharbil Waltrop Filmtabletten
Wechselwirkungen können mit Arzneimitteln vorkommen, die mikrosomale Enzyme induzieren. Dies kann eine erhöhte Clearance von Sexualhormonen zur Folge haben und zu Durchbruchblutungen und/oder kontrazeptivem Versagen führen.

Handhabung

Die Enzyminduktion kann bereits nach wenigen Behandlungstagen beobachtet werden. Eine maximale Enzyminduktion kann im Allgemeinen innerhalb von einigen Wochen beobachtet werden. Nach Behandlungsende kann die Enzyminduktion ca. 4 Wochen erhalten bleiben.

Kurzzeitbehandlung

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

Langzeitbehandlung

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

Die folgenden Wechselwirkungen wurden in der Literatur beschrieben.

Substanzen, die die Clearance von KOK erhöhen (verminderte Wirksamkeit von KOK durch Enzyminduktion) wie z. B.:
Barbiturate, Bosentan, Carbamazepin, Phenytoin, Primidon, Rifampicin und HIV-Arzneimittel Ritonavir, Nevirapin, Efavirenz und möglicherweise auch Felbamat, Griseofulvin, Oxcarbazepin, Topiramat und Arzneimittel mit dem pflanzlichen Wirkstoff aus Johanniskraut (Hypericum perforatum).
Pflanzliche Präparate, die Johanniskraut (Hypericum perforatum) enthalten, sollen nicht gleichzeitig mit Ethinylestradiol 0,03 mg/ Levonorgestrel 0,15 mg Pharbil Waltrop Filmtabletten verwendet werden, da sie die kontrazeptive Wirksamkeit von Ethinylestradiol 0,03 mg/ Levonorgestrel 0,15 mg Pharbil Waltrop Filmtabletten reduzieren können. Über Durchbruchblutungen und unbeabsichtigte Schwangerschaften wurde berichtet. Der enzyminduzierende Effekt kann bis zu 2 Wochen nach Beendigung der Behandlung mit Johanniskraut anhalten.

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

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

Folgende Wirkstoffe können die Serumkonzentration der in Ethinylestradiol 0,03 mg/ Levonorgestrel 0,15 mg Pharbil Waltrop Filmtabletten enthaltenen Sexualsteroide erhöhen (Enzyminhibitoren):

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

Substanzen, die die Wirkstoffkonzentrationen von KOK erhöhen (Enzyminhibitoren):
Klinische Relevanz potentieller Wechselwirkungen mit Enzyminhibitoren bleibt unbekannt.

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

Für Etoricoxib in Dosierungen von 60 bis 120 mg/Tag wurde gezeigt, dass es die Plasmakonzentrationen von Ethinylestradiol 1,4- oder 1,6fach erhöht, wenn gleichzeitig KOK genommen werden, die 35 Mikrogramm Ethinylestradiol enthalten.

Einfluss von KOKs auf andere Arzneimittel

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

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

Ethinylestradiol / Levonorgestrel können die Metabolisierung anderer Wirkstoffe beeinflussen:

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

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

Pharmakodynamische Wechselwirkungen
Während klinischer Studien mit Patienten, deren Hepatitis-C-Virus-Infektionen (HCV) mit Arzneimitteln behandelt wurden, die Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir mit oder ohne Ribavirin enthielten, traten Erhöhungen der Transaminase (ALT) bis über das 5-Fache des oberen normalen Grenzwertes (Upper Limit of Normal, ULN) signifikant häufiger bei Frauen auf, die ethinylestradiolhaltige kombinierte hormonelle Kontrazeptiva (KHK) verwendeten. Außerdem wurden ALT-Erhöhungen auch bei Frauen beobachtet, die ethinylestradiolhaltige Arzneimittel wie KHK verwendeten und mit Glecaprevir/Pibrentasvir oder mit

Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.3).

Ethinylestradiol 0,03 mg/ Levonorgestrel 0,15 mg Pharbil Waltrop Filmtabletten-Anwenderinnen müssen daher zu einer alternativen Verhütungsmethode wechseln (z.B. Verhütung mit einem reinen Gestagenpräparat oder nicht-hormonelle Methoden), bevor die Therapie mit diesen Arzneimitteln gestartet wird. Ethinylestradiol 0,03 mg/ Levonorgestrel 0,15 mg Pharbil Waltrop Filmtabletten kann 2 Wochen, nachdem die Einnahme dieser Arzneimittel beendet wurde, wieder angewendet werden.

Labortests
Die Anwendung von steroidalen Kontrazeptiva kann die Ergebnisse bestimmter Labortests beeinflussen, u. a. die biochemischen Parameter der Leber-, Schilddrüsen-, Nebennieren- und Nierenfunktion sowie die Plasmaspiegel der (Träger-)Proteine (z. B. des kortikosteroidbindenden Globulins und der Lipid-/Lipoprotein-Fraktionen), die Parameter des Kohlenhydratstoffwechsels sowie die Gerinnungs- und Fibrinolyseparameter. Im Allgemeinen bleiben diese Veränderungen jedoch innerhalb des Normbereichs. Art und Ausmaß der Wirkungen sind teilweise abhängig von der Dosis der eingesetzten Hormone.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Ethinylestradiol 0,03 mg/ Levonorgestrel 0,15 mg Pharbil Waltrop Filmtabletten ist während der Schwangerschaft nicht angezeigt.

Kommt es während der Anwendung von Ethinylestradiol 0,03 mg/ Levonorgestrel 0,15 mg Pharbil Waltrop Filmtabletten zu einer Schwangerschaft, muss die Anwendung sofort abgebrochen werden. Umfassende epidemiologische Studien zeigten weder ein erhöhtes Risiko für Missbildungen bei Kindern, deren Mütter vor der Schwangerschaft KOK anwendeten, noch einen teratogenen Effekt bei versehentlicher Einnahme von KOK während der Schwangerschaft.

In tierexperimentellen Studien wurden unerwünschte Wirkungen während der Schwangerschaft und Stillzeit beobachtet (siehe Abschnitt 5.3). Gestützt auf diese tierexperimentellen Daten können unerwünschte Wirkungen infolge einer hormonellen Wirkung der Substanzen nicht ausgeschlossen werden. Allgemeine Erfahrungen mit KOK während einer Schwangerschaft ergeben jedoch keinen Hinweis auf einen tatsächlichen unerwünschten Effekt beim Menschen.

Die zur Anwendung von Ethinylestradiol 0,03 mg/ Levonorgestrel 0,15 mg Pharbil Waltrop Filmtabletten während einer Schwangerschaft zur Verfügung stehenden Daten sind zu begrenzt, um Rückschlüsse auf negative Einflüsse von Ethinylestradiol 0,03 mg/ Levonorgestrel 0,15 mg Pharbil Waltrop Filmtabletten auf die Schwangerschaft oder die Gesundheit des Feten bzw. Neugeborenen zuzulassen. Bislang sind keine relevanten epidemiologischen Daten verfügbar.

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 beeinflussen, da sie die Menge der Muttermilch vermindern und ihre Zusammensetzung verändern können. Daher wird die Anwendung von KOK nicht empfohlen, solange eine Mutter ihr Kind nicht vollständig abgestillt hat. Kleine Mengen der kontrazeptiven Steroide und/oder ihrer Metaboliten können in die Muttermilch ausgeschieden werden. Diese Mengen könnten das Kind beeinträchtigen.

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).

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

Ethinylestradiol 0,03 mg/ Levonorgestrel 0,15 mg Pharbil Waltrop Filmtabletten hat keinen oder vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

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

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

Nähere Angaben siehe Abschnitt 4.4.

Die häufigsten (≥1/10) mit der Anwendung von Ethinylestradiol 0,03 mg/ Levonorgestrel 0,15 mg Pharbil Waltrop Filmtabletten 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	(≥ 1/10)
Häufig	(≥ 1/100 bis < 1/10)
Gelegentlich	(≥ 1/1.000 bis < 1/100)
Selten	(≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)
Sehr selten	(<1/10.000)
Nicht bekannt	(Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Systemorgan-klasse		**Häufigkeit von unerwünschten Nebenwirkungen**				
	Sehr häufig	**Häufig**	**Gelegentlich**	**Selten**	**Sehr selten**	**Nicht bekannt**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Vaginitis, einschließlich Candidiasis				
Gutartige, bösartige und nichtspezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)					hepato-zelluläre Karzinome	

Systemorgan-klasse		Häufigkeit von unerwünschten Nebenwirkungen				
	Sehr häufig	**Häufig**	**Gelegentlich**	**Selten**	**Sehr selten**	**Nicht bekannt**
Erkrankungen des Immun-systems				allergische Reaktionen Angioödem, anaphylak-tische Reaktionen mit Atem- und Kreislaufsy mptomen, Überempfin dlichkeit		Verschlimmer ung der Symptome des hereditären und erworbenen Angioödems.
Stoffwechsel- und Ernährungs-störungen			Änderungen des Appetits (gesteigert/ verringert) Glucose-intoleranz			
Psychiatrische Erkrankungen		Stimmungs-schwankungen , einschließlich depressiver Verstim-mungen, Ver-änderungen der Libido				
Erkrankungen des Nerven-systems	Kopfsch merzen (inkl. Migräne)	Nervosität, Schwindel-gefühl				
Augen-erkrankungen				Kontakt-linsenunver -träglichkeit		
Erkrankungen des Gastro-intestinaltrakt s		Übelkeit, Erbrechen, Abdominal-schmerzen	Abdominal-krämpfe und Blähungen; Durchfall			
Erkrankungen des Leber- und Gallentrakts				cholesta-tischer Ikterus		
Erkrankungen der Haut und des Unter-haut-gewebes		Akne	Hautaus-schlag, Chloasma (Melasma), möglicherwe ise persistierend, Hirsutismus, Alopezie; Urtikaria	Erythema nodosum, Erythema multiforme		

Systemorgan-klasse		Häufigkeit von unerwünschten Nebenwirkungen				
	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Erkrankungen der Geschlechts-organe und der Brust-drüse	Schmier-, Durchbruchblutungen	Brustschmerzen, Veränderung der Empfindlichkeit der Brust, Brustdrüsen-sekretion, Dysmenorrhoe, Veränderungen des menstruellen Blutflusses, Veränderungen am Gebärmutterhals und der zervikalen Sekretion, Amenorrhoe	Brustschwellung			
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Flüssigkeits-retention / Ödeme				
Gefäßerkrankungen				Venöse Thromboembolie (VTE), Arterielle Thromboembolie (ATE)		
Unter-suchungen		Gewichtsver-änderungen (Zu- oder Abnahme)	Blutdruckan-stieg, Veränderungen der Blutfettwerte, einschließlich Hypertri-glyceridämie	Abnahme der Serumfolsäurespiegel (Serumfolsäurespiegel können durch KOK-Therapie vermindert sein. Im Falle einer Schwangerschaft, die kurz nach Absetzen des oralen Kontrazeptivums eintritt,		

Systemorgan-klasse		Häufigkeit von unerwünschten Nebenwirkungen				
	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
				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,
- Otosklerose,
- Verschlechterung eines systemischen Lupus erythematodes,
- Verschlechterung einer Porphyrie,
- Verschlechterung einer Chorea minor (Sydenham),
- Verschlechterung einer Depression,
- Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen (Morbus Crohn und Colitis ulcerosa).
- Endometriose, Uterusmyom
- Epilepsie

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

4.9 Überdosierung

Es gab keine Berichte über schwerwiegende Nebenwirkungen durch Überdosierung. Symptome einer Überdosierung mit oralen Kontrazeptiva können umfassen: Übelkeit, Erbrechen, Brustspannen, Benommenheit, Bauchschmerzen, Schläfrigkeit/Müdigkeit; bei Frauen und Mädchen können vaginale Blutungen auftreten.. Es gibt keine Gegenmittel. Die Behandlung erfolgt symptomatisch.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Klinische Prüfungen wurden an 2498 Frauen zwischen 18 und 40 Jahren durchgeführt. Der aus diesen Prüfungen errechnete Pearl Index lag bei 0,69 (95%-Konfidenzintervall 0,30 – 1,36) basierend auf 15 026 Zyklen.

Wirkmechanismus:
Die kontrazeptive Wirkung von Ethinylestradiol 0,03 mg/ Levonorgestrel 0,15 mg Pharbil Waltrop Filmtabletten beruht auf der Wechselwirkung verschiedener Faktoren. Die wichtigsten dieser Faktoren sind die Hemmung der Ovulation und die Veränderungen des Zervikalschleims.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Levonorgestrel

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

Verteilung
Die Serumspiegel von Levonorgestrel sinken in zwei Phasen. Die terminale Phase ist durch eine Halbwertszeit von etwa 25 Stunden gekennzeichnet.
Levonorgestrel ist an Serumalbumin und sexualhormon-bindendes Globulin (SHBG) gebunden. Nur 1,1 % der Gesamtkonzentration des Arzneimittels im Serum liegen als freies Steroid vor, etwa 65 % sind an SHBG spezifisch und etwa 35 % an Albumin nicht spezifisch gebunden. Der durch Ethinylestradiol induzierte Anstieg von SHBG beeinflusst die relative Verteilung von Levonorgestrel in verschiedenen Proteinfraktionen. Die Induktion des bindenden Proteins verursacht einen Anstieg der SHBG-gebundenen Fraktion und eine Abnahme der albumingebundenen Fraktion. Das scheinbare Verteilungsvolumen von Levonorgestrel beträgt nach einer einmaligen Dosis 129 l.

Biotransformation
Levonorgestrel wird vornehmlich durch Reduktion an der Δ4-3-oxo-Gruppe und Hydroxylierung an Position 2α, 1β und 16β und anschließender Konjugation verstoffwechselt. Die Mehrzahl der Metaboliten, die im Blut zirkulieren, sind Sulfate des 3α, 5β-Tetrahydrolevonorgestrels, während die Ausscheidung vorwiegend in Form von Glukuroniden erfolgt. Ein Teil des unveränderten Levonorgestrels zirkuliert auch als 17β-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
Levonorgestrel und seine Metaboliten werden hauptsächlich mit dem Urin (40-68%) und zu ca. 16 bis 48% mit den Faeces ausgeschieden.

Fließgleichgewicht (Steady-state)
Während der kontinuierlichen Anwendung von Ethinylestradiol/Levonorgestrel steigen die Levonorgestrel-Spiegel im Serum etwa um das Dreifache und erreichen während der zweiten Hälfte des Behandlungszyklus ihr Fließgleichgewicht (Steady-state). Die Pharmakokinetik von Levonorgestrel wird beeinflusst durch die SHBG-Spiegel im Serum, die während der Anwendung von Estradiol um das 1,5- bis 1,6fache erhöht sind. Deshalb sind beim

Fließgleichgewicht die Clearance-Rate aus dem Serum und das Verteilungsvolumen leicht vermindert (0,7 ml/min/kg bzw. etwa 100 l).

Ethinylestradiol

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

Verteilung
Die Serumspiegel von Ethinylestradiol sinken in zwei Phasen, die durch Halbwertszeiten von etwa 1 Stunde bzw. 10 bis 20 Stunden gekennzeichnet sind.
Ethinylestradiol wird ausgeprägt (etwa 98 %), aber nicht spezifisch an Serumalbumin gebunden und induziert einen Anstieg der Serumkonzentrationen von SHBG. Das scheinbare Verteilungsvolumen von Ethinylestradiol beträgt 2,8 bis 8,6 l/kg.

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

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

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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 embryoletalen Effekt; Missbildungen des Urogenitaltrakts und Feminisierung männlicher Feten wurden beobachtet; Levonorgestrel zeigte im Tierexperiment einen embryoletalen Effekt und, in hohen Dosen, eine virilisierende Wirkung auf weibliche Föten. 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.

Es sollte jedoch berücksichtigt werden, dass Sexualsteroide das Wachstum bestimmter hormonabhängiger Gewebe und Tumoren fördern können.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:
Lactose-Monohydrat
Maisstärke
Gelatine
Magnesiumstearat Ph.Eur. [pflanzlich]

Tablettenüberzug:
Hypromellose (3 cps)
Macrogol 4000
Titandioxid (E171)
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H_2O (E172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

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

Packungsgrößen:
1 x 21 Filmtabletten
3 x 21 Filmtabletten
6 x 21 Filmtabletten
13 x 21 Filmtabletten
100 x 21 Filmtabletten (Klinikpackung)

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.
Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

PHARBIL Waltrop GmbH
Im Wirrigen 25
45731 Waltrop
Telefon: (02309) 93750

Telefax: (02309) 9375360

8. ZULASSUNGSNUMMER

71723.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

20.04.2010

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2025

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig