

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Evaluna 20
20 Mikrogramm/100 Mikrogramm Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoffe:

Eine Filmtablette enthält 20 Mikrogramm Ethinylestradiol und 100 Mikrogramm Levonorgestrel.

Eine Filmtablette enthält 36,56 mg Lactose-Monohydrat.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.
Weiße, runde, konvexe Filmtabletten.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Orale Kontrazeption.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Art der Anwendung: Zum Einnehmen.

Dosierung und Dauer der Anwendung:

Die Filmtabletten müssen jeden Tag, etwa zur gleichen Zeit, falls erforderlich mit etwas Flüssigkeit, in der auf der Blisterpackung angegebenen Reihenfolge eingenommen werden. Über 21 aufeinander folgende Tage muss jeweils 1 Filmtablette täglich eingenommen werden. Mit der Einnahme der Filmtabletten aus der nächsten Packung wird nach einer 7-tägigen Einnahmepause begonnen, in der es üblicherweise zu einer Abbruchblutung 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 mit der Einnahme Evaluna 20

- **Keine vorangegangene Einnahme von oralen Kontrazeptiva (im letzten Monat):**

Mit der Einnahme sollte am 1. Tag des natürlichen Zyklus (d.h. am 1. Tag der Menstruationsblutung) begonnen werden.

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

Die Frau sollte mit der Einnahme von Evaluna 20 vorzugsweise am Tag nach der Einnahme der letzten wirkstoffhaltigen Tablette des bisherigen KOK beginnen, aber spätestens am Tag nach dem üblichen einnahmefreien Intervall, das auf die Einnahme der letzten wirkstoffhaltigen Tablette folgt, oder am Tag nach der Einnahme der letzten wirkstofffreien Tablette (Placebo Tablette) des zuvor eingenommenen KOK. Wurde zuvor ein Vaginalring oder transdermales Pflaster verwendet, sollte vorzugsweise am Tag der Entfernung, aber spätestens am Tag der nächsten Anwendung, mit der Einnahme begonnen werden.

- **Wechsel von einem Gestagenmonopräparat (Mini-Pille, Injektionspräparat, Implantat) oder von einem Progestogen-freisetzenden Intrauterinpressar (IUP):**

Bei vorheriger Einnahme der Mini-Pille kann an jedem beliebigen Tag gewechselt werden, 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 sollte während der ersten 7 Tage der Einnahme von Evaluna 20 zusätzlich eine nicht-hormonale Verhütungsmethode (Barriermethode) angewendet werden.

- **Nach einem Abort im ersten Trimenon:**

Es kann sofort mit der Einnahme von Evaluna 20 begonnen werden. In diesem Fall sind keine zusätzlichen empfängnisverhütenden Maßnahmen erforderlich.

- **Nach einer Geburt oder einem Abort im zweiten Trimenon:**

Mit der Einnahme sollte zwischen dem 21. bis 28. Tag nach einer Geburt oder einem Abort im 2. Trimenon begonnen werden. Wenn später mit der Einnahme begonnen wird, sollte die Frau angewiesen werden, während der ersten 7 Einnahmetage zusätzlich eine nicht-hormonale Verhütungsmethode (Barriermethode) anzuwenden. Wenn jedoch bereits Geschlechtsverkehr stattgefunden hat, muss vor Beginn der Einnahme eine Schwangerschaft ausgeschlossen oder die erste Menstruationsblutung abgewartet werden.

Einnahme während der Stillzeit, siehe Abschnitt 4.6.

Vorgehen bei vergessener Einnahme:

- Wird **innerhalb von 12 Stunden** nach dem üblichen Einnahmezeitpunkt eingenommen, ist der kontrazeptive Schutz nicht eingeschränkt. Die vergessene Filmtablette sollte in diesem Fall sofort eingenommen werden. Alle darauf folgenden Filmtabletten sind dann wieder zur gewohnten Zeit einzunehmen.

- Wenn der übliche Einnahmezeitpunkt um **mehr als 12 Stunden** überschritten wurde, ist der Kontrazeptivschutz nicht mehr voll gewährleistet. Für das Vorgehen bei vergessener Einnahme gelten die folgenden zwei Grundregeln:

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

Daraus ergibt sich folgendes Vorgehen:

1. Woche:

Die Einnahme der letzten vergessenen Tablette soll so schnell wie möglich nachgeholt werden, auch wenn dadurch 2 Tabletten an einem Tag eingenommen werden müssen. Die weitere Tabletteneinnahme erfolgt dann zur gewohnten Zeit. Zusätzlich soll während der nächsten 7 Tage eine nicht-hormonale Verhütungsmethode (z.B. Barriermethode) angewendet werden.

Wenn jedoch bereits Geschlechtsverkehr stattgefunden hat, sollte eine mögliche Schwangerschaft in Betracht gezogen werden. Je mehr Tabletten vergessen wurden und je näher dieser Zeitpunkt an der Einnahmepause liegt, desto höher ist das Risiko einer Schwangerschaft.

2. Woche:

Die Einnahme der letzten vergessenen Tablette soll so schnell wie möglich nachgeholt werden, auch wenn dadurch 2 Tabletten zur gleichen Zeit eingenommen werden müssen. Die weitere Tabletteneinnahme erfolgt dann zur gewohnten Zeit. Vorausgesetzt, dass die Einnahme der Tabletten an den 7 Tage vor der 1. vergessenen Filmtablette 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 einnahmefreien Intervalls ist ein voller Konzeptionsschutz nicht mehr gewährleistet. Jedoch lässt sich eine Herabsetzung der empfängnisverhütenden Wirkung durch eine Anpassung des Einnahmeschemas verhindern. Bei Einhaltung 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. Ist dies nicht der Fall, sollte die Anwenderin wie unter Punkt 1. beschrieben vorgehen und außerdem während der nächsten 7 Tage eine zusätzliche nicht-hormonale Verhütungsmethode (z.B. Barriermethode) anwenden.

1. Die Anwenderin soll die Einnahme der letzten vergessenen Tablette so schnell wie möglich nachholen, auch wenn dies bedeutet, dass 2 Tabletten zur gleichen Zeit eingenommen werden. Die weitere Tabletteneinnahme erfolgt dann zur gewohnten Zeit. Mit der Einnahme aus der nächsten Blisterpackung wird direkt nach Aufbrauch der aktuellen Blisterpackung begonnen, d.h. zwischen beiden Packungen liegt kein einnahmefreies 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 Tabletten aus der aktuellen Blisterpackung abzubrechen. Die Anwenderin muss dann eine tablettenfreie Zeitspanne von bis zu 7 Tagen (einschließlich der Tage, an denen sie die Tablette vergessen hat), einhalten und anschließend mit einer neuen Blisterpackung fortfahren.

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

Verhalten bei gastrointestinalen Störungen:

Im Fall von schweren gastrointestinalen Störungen (z. B. Erbrechen oder Durchfall) werden die Wirkstoffe möglicherweise nicht vollständig aufgenommen und es sollten zusätzliche empfangnisverhütende Maßnahmen angewendet werden. Falls es innerhalb von 3–4 Stunden nach der Einnahme der Tablette zu Erbrechen kommt, sollte eine neue (Ersatz) Tablette so schnell wie möglich eingenommen werden. Diese neue Tablette sollte innerhalb von 12 Stunden nach der üblichen Einnahmezeit genommen werden.

Wenn mehr als 12 Stunden vergangen sind, gelten dieselben Anwendungshinweise wie bei vergessener Tabletteneinnahme, wie sie unter 4.2. *Vorgehen bei vergessener Einnahme* beschrieben sind. Wenn die Anwenderin nicht von ihrem normalen Einnahmerhythmus abweichen möchte, muss sie die Ersatztablette(n) aus einer anderen Blisterpackung einnehmen.

Verschieben der Abbruchblutung:

Um die Menstruation hinauszuschieben, soll nach Aufbrauchen einer Blisterpackung direkt ohne einnahmefreies Intervall mit der Einnahme aus der nächsten Packung begonnen werden. Die Einnahme kann so lange wie gewünscht verzögert werden, maximal bis zum Ende des zweiten Blisterstreifens. Während dieser Zeit kann es zu Durchbruch- oder Schmierblutungen kommen. Nach der regulären 7-tägigen Einnahmepause kann die Einnahme wie üblich fortgesetzt werden. Um den Beginn der Menstruation auf einen anderen Wochentag zu verschieben, kann das nächste einnahmefreie Intervall um die gewünschte Zahl von Tagen verkürzt werden. Je kürzer das einnahmefreie Intervall, desto höher die Wahrscheinlichkeit, dass die Abbruchblutung ausbleibt und während der Einnahme aus der folgenden Blisterstreifen Durchbruch- bzw. Schmierblutungen auftreten (genau wie beim Hinauszögern der Menstruation).

4.3 Gegenanzeigen

Kombinierte orale Kontrazeptiva (KOK) sind in folgenden Fällen kontraindiziert. Sollte einer dieser Fälle während der Einnahme des KOK auftreten, sollte das Medikament sofort abgesetzt werden.

- bestehende oder vorausgegangene venöse Thrombose (tiefe Venenthrombose, Lungenembolie)
- bestehende oder vorausgegangene arterielle Thrombose (z. B. Myokardinfarkt) und deren Prodromalstadien (z. B. transitorisch ischämische Attacke, Angina pectoris)
- bestehender oder vorausgegangener zerebrovaskulärer Insult
- bestehende schwere oder mehrfache Risikofaktoren für arterielle Thrombose:
 - Diabetes mellitus mit Gefäßveränderungen
 - schwere Hypertonie
 - schwere Fettstoffwechselstörungen
- angeborene oder erworbene Prädisposition für venöse oder arterielle Thrombosen wie APC-Resistenz, Antithrombin-III-Mangel, Protein-C-Mangel, Protein-S-

Mangel, Hyperhomocysteinämie und Antiphospholipid-Antikörper (Anticardiolipin-Antikörper, Lupus-Antikoagulans)

- bestehende oder vorausgegangene Pankreatitis, wenn diese mit schwerer Hypertriglyzeridämie einhergeht
- bestehende oder vorausgegangene schwere Lebererkrankungen, so lange sich die Leberfunktionswerte nicht normalisiert haben
- bestehende oder vorausgegangene Lebertumoren
- bekannte oder vermutete sexualhormonabhängige, maligne Tumoren (z. B. der Genitalorgane oder der Brust)
- diagnostisch nicht geklärte Genitalblutungen
- Migräne mit fokalen neurologischen Symptomen in der Vorgeschichte
- bestehenden Überempfindlichkeiten gegen einen der Wirkstoffe oder sonstigen Bestandteile von Evaluna 20.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vor-sichtsmaßnahmen für die Anwendung

Sollte eine der folgenden Bedingungen/ Risikofaktoren zutreffen, muss der Nutzen des KOK gegen mögliche Risiken individuell für jede Anwenderin abgewogen und vor der Einnahme mit ihr besprochen werden. Bei Verschlechterung oder erstem Auftreten einer dieser Zustände/Risikofaktoren sollte sofort der behandelnde Arzt aufgesucht werden. Dieser kann dann entscheiden, ob das KOK weiterhin eingenommen werden soll.

Gefäßerkrankungen

Die Anwendung eines kombinierten oralen Kontrazeptivums birgt ein erhöhtes venöses Thromboembolismus (VTE)-Risiko im Vergleich zur Nichtanwendung. Das zusätzliche Risiko ist während des ersten Jahres der erstmaligen Anwendung eines kombinierten oralen Kontrazeptivums am höchsten.

Epidemiologische Studien zeigten, dass die Inzidenz von VTE in Frauen mit nicht bekannten Risikofaktoren für VTE, die kombinierte orale Kontrazeptiva mit niedrigem Estrogengehalt anwenden (< 50 µg Ethinylestradiol) zwischen 20 Fällen pro 100 000 Frauenjahren (für Levonorgestrel-haltige KOKs) und 40 Fälle pro 100 000 Frauenjahren (für Desogestrel/Gestodene-haltige KOKs) liegt. Im Vergleich dazu beträgt die Inzidenz unter den Nichtanwenderinnen 5 bis 10 Fällen pro 100 000 Frauenjahren für Nichtverbraucher und 60 Fälle pro 100 000 Schwangerschaften. VTE ist tödlich in 1–2% der Fälle.

Epidemiologische Studien deuten ebenso den Zusammenhang zwischen dem Gebrauch von KOKs mit einem erhöhten Risiko für arteriellen Thromboembolismus (Myokardinfarkt, transiente ischämische Attacken) hin.

Sehr selten wurde bei Anwenderinnen oraler Kontrazeptiva über das Auftreten von Thrombosen in anderen Blutgefäßen (z. B. in der Leber, Mesenterial-, Nieren-, Gehirn- oder Netzhautvenen oder Arterien) berichtet. Es besteht kein Konsens, ob das Auftreten dieser Ereignisse in Zusammenhang mit der Einnahme von hormonalen Kontrazeptiva steht.

Symptome einer venösen oder arteriellen Thrombose/thromboembolischen Ereignisses oder zerebrovaskulären Vorkommnissen können sein:

- ungewöhnliche einseitige 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

Das Risiko **venöser** thromboembolischer Komplikationen bei Anwendung von kombinierten oralen Kontrazeptiva ist weiterhin erhöht bei

- zunehmendem Alter
- eine positiven Familienanamnese, (z. B. Auftreten von venösen Thromboembolien bei einem der Geschwister- oder Elternteil in einem relativ jungen Alter). Wenn eine erbliche Prädisposition vermutet wird, soll eine fachärztliche Abklärung erfolgen, bevor über die Anwendung von Evaluna 20 entschieden wird.
- längerfristiger Immobilisierung, größeren chirurgischen Eingriffen, operativen Eingriffen an den Beinen oder ausgedehnten Traumen. In diesen Situationen ist es ratsam, das orale Kontrazeptivum abzusetzen (im Falle eines geplanten chirurgischen Eingriffs mindestens 4 Wochen vorher) und mit der Einnahme erst wieder 2 Wochen nach vollständiger Mobilisierung zu beginnen. Es sollte eine Thromboseprophylaxe in Betracht gezogen werden, falls die „Pille“ nicht rechtzeitig abgesetzt worden ist.
- Adipositas (Body Mass Index ≥ 30 kg/m²)
- Über die Bedeutung von Varizen und oberflächlicher Phlebitis bei erstmaligem Auftreten oder progredientem Verlauf einer venösen Thrombose besteht kein Konsens.

Das Risiko **arterieller** thromboembolischer Komplikationen bei Anwendung von kombinierten oralen Kontrazeptiva ist weiterhin erhöht bei

- zunehmendem Alter
- Raucherinnen (Frauen über 35 Jahren sollen nicht rauchen, wenn sie ein KOK einnehmen möchten)
- Fettstoffwechselstörung
- Hypertonie
- Migräne
- Adipositas (Body Mass Index ≥ 30 kg/m²)
- einer positiven Familienanamnese (z. B. Auftreten von arteriellen Thromboembolien bei einem Geschwister- oder Elternteil in einem relativ jungen Alter). Wenn

eine erbliche Prädisposition vermutet wird, soll eine fachärztliche Abklärung erfolgen, bevor über die Anwendung von Evaluna 20 entschieden wird.

- Herzklappenfehler
- Vorhofflimmern

Das Vorliegen eines schweren Risikofaktors oder mehrerer Risikofaktoren für venöse oder arterielle Erkrankungen kann ebenfalls eine Gegenanzeige darstellen. Die Möglichkeit einer Antikoagulantientherapie sollte in Betracht gezogen werden. Die KOK-Anwenderinnen sollten speziell darauf hingewiesen werden, im Falle des Auftretens möglicher Thrombosesymptome ihren Arzt zu kontaktieren. Im Fall einer vermuteten oder bestätigten Thrombose sollte das KOK abgesetzt werden. Wegen der Teratogenität der Antikoagulantientherapie (Cumarin) ist auf eine geeignete alternative Empfängnisverhütung umzustellen.

Zu beachten ist ein erhöhtes Risiko für das Auftreten thromboembolischer Ereignisse im Wochenbett (siehe Abschnitt 4.6 „Schwangerschaft und Stillzeit“).

Weitere Erkrankungen, bei denen die Gefäßkomplikationen auftreten können, sind Diabetes Mellitus, systemischer Lupus erythematoses, hämolytisch-urämisches Syndrom und chronisch entzündliche Darmerkrankungen (Morbus Crohn und Colitis ulcerosa) und Sichelzellenanämie.

Bei zunehmender Häufigkeit oder Schwere von Migräneanfällen (die ein Prodrom eines zerebrovaskulären Insults darstellen können) kann ein Grund zum sofortigen Absetzen des kombinierten oralen Kontrazeptivums sein.

Tumorerkrankungen

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

Eine Metaanalyse von 54 epidemiologischen Studien hat ein leicht erhöhtes Brustkrebsrisiko (RR = 1,24) für Frauen ergeben, die aktuell kombinierte orale Kontrazeptiva (KOK) anwenden. Dieses erhöhte Risiko geht innerhalb von 10 Jahren nach Absetzen der kombinierten oralen Kontrazeptiva allmählich zurück. Da Brustkrebs bei Frauen unter 40 Jahren selten auftritt, ist die Anzahl zusätzlicher Brustkrebserkrankungen bei Anwenderinnen von oralen Kontrazeptiva oder solchen, die früher kombinierte orale Kontrazeptiva eingenommen haben, gering im Vergleich zum Gesamtrisiko, an Brustkrebs zu erkranken. Diese Studien erbringen jedoch keinen Kausalzusammenhang. Das beobachtete erhöhte Risiko kann auf einer frühzeitigen Diagnose von Brustkrebs bei KOK-Anwenderinnen, die biologischen Effekte von KOKs oder eine Kombination von beiden, zurückzuführen sein. Diagnostizierter Brustkrebs bei Dauer-Anwenderinnen tendiert dazu klinisch weni-

ger fortgeschritten zu sein als der Krebs bei Nicht-Anwenderinnen.

In seltenen Fällen sind bei Anwenderinnen von kombinierten oralen Kontrazeptiva gutartige und noch seltener bösartige Lebertumoren beobachtet worden. In Einzelfällen führten diese Tumoren zu lebensbedrohlichen intraabdominellen Blutungen. Differentialdiagnostisch sollte an einen Lebertumor gedacht werden, wenn bei Frauen, die kombinierte orale Kontrazeptiva anwenden, starke Schmerzen im Oberbauch, Lebervergrößerung oder Zeichen intraabdomineller Blutungen auftreten.

Mit der Anwendung höher dosierter KOKs (50 µg Ethinylestradiol) ist das Risiko von Endometrium- oder Ovarialkarzinomen reduziert. Ob dies auch für niedrig dosierte KOKs zutrifft, muss erst noch bestätigt werden.

Sonstige Erkrankungen

Bei Frauen mit Hypertriglyceridämie, oder einer diesbezüglichen positiven Familienanamnese können ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Pankreatitis unter der Einnahme von KOK haben.

Obwohl bei vielen Anwenderinnen von kombinierten oralen Kontrazeptiva ein leichter Anstieg des Blutdrucks beobachtet wurde, sind klinisch relevante Blutdruckerhöhungen selten. Nur in diesen seltenen Fällen ist der sofortige Abbruch der KOK-Einnahme gerechtfertigt. Sollte bei bereits vorhandener Hypertonie und der Einnahme von Evaluna 20 konstant oder signifikant erhöhte Blutdruckwerte nicht auf eine Therapie mit angemessenen blutdrucksenkenden Mitteln ansprechen, muss das KOK abgesetzt werden. Wenn es angemessen erscheint, kann die Anwendung des KOK wieder begonnen werden, sobald sich die Blutdruckwerte unter der antihypertensiven Therapie normalisiert haben.

Die folgenden Erkrankungen sollen Berichten zufolge sowohl in der Schwangerschaft als auch unter Anwendung kombinierter oraler Kontrazeptiva 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 erythematoses, hämolytisch-urämisches Syndrom, Chorea Minor (Sydenham), Herpes gestationis, Otosklerose-bedingte Schwerhörigkeit.

Bei Frauen mit hereditärem Angioödem können exogen zugeführte Östrogene Symptome eines Angioödems auslösen oder verschlimmern.

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

Obwohl kombinierte orale Kontrazeptiva einen Einfluss auf die periphere Insulinresis-

tenz und Glukosetoleranz haben können, liegen keinerlei Hinweise auf die Notwendigkeit einer Änderung des Therapieregime bei Diabetikerinnen vor, die niedrig-dosierte KOK (< 0,05 mg Ethinylestradiol enthaltend) anwenden. Jedoch müssen Diabetikerinnen sorgfältig überwacht werden, insbesondere zu Beginn der Anwendung eines KOK.

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

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

Ärztliche Untersuchung/Kontrolluntersuchungen

Vor der erstmaligen oder einer erneuten Verordnung von Evaluna 20 muss eine ausführliche ärztliche Untersuchung (mit Erhebung der Familienanamnese) durchgeführt und eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden. Der Blutdruck sollte gemessen werden und eine körperliche Untersuchung unter Beachtung der Gegenanzeigen (siehe Abschnitt 4.3 „Gegenanzeigen“) und Warnhinweise (siehe Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“) durchgeführt werden. Die Anwenderin sollte angewiesen werden, die Packungsbeilage sorgfältig zu lesen und die dort gegebenen Ratschläge zu befolgen. Die Häufigkeit und die Art der Untersuchungen sollte den gängigen Untersuchungsrichtlinien entsprechen und individuell auf die Frau abgestimmt werden.

Die Anwenderinnen sollen darauf hingewiesen werden, dass die Einnahme von oralen Kontrazeptiva nicht vor HIV-Infektionen (AIDS) und anderen sexuell übertragbaren Krankheiten schützt.

Verminderte Wirksamkeit

Die kontrazeptive Wirksamkeit von Evaluna 20 kann beeinträchtigt sein, wenn Tabletten vergessen werden (siehe Abschnitt 4.2), bei Erbrechen oder Durchfall (siehe Abschnitt 4.2), wenn gleichzeitig bestimmte andere Arzneimittel eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.5).

Unregelmäßige Blutungen

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

Wenn diese unregelmäßigen Blutungen bestehen bleiben oder nach vormals regelmäßigen Zyklen auftreten, sollten nicht-hormonale Ursachen in Betracht gezogen und angemessene diagnostische Maßnahmen zum Ausschluss einer malignen Erkrankung oder einer Schwangerschaft eingeleitet werden. Dies kann auch eine Ausschabung einschließen.

Bei einigen Anwenderinnen kann die Abbruchblutung während der Einnahmepause ausbleiben. Wenn Evaluna 20 wie in Abschnitt 4.2 „Dosierung, Art und Dauer der Anwendung“ beschrieben eingenommen wurde, ist eine Schwangerschaft unwahrscheinlich. Wenn die Einnahme jedoch vor der ersten ausgebliebenen Abbruchblutung nicht vorschriftsmäßig erfolgt ist oder die Abbruchblutung bereits zum zweiten Mal ausbleibt, muss eine Schwangerschaft mit Sicherheit ausgeschlossen werden, bevor die Anwendung des Kombinationspräparats zur oralen Kontrazeption fortgesetzt wird.

Vorsichtsmaßnahmen bei der Einnahme

Evaluna 20 enthält Lactose-Monohydrat. Patienten mit angeborener Galactose-Intoleranz, dem Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Medikament nicht einnehmen (siehe Abschnitt 2).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Hinweis: Im Hinblick auf mögliche Wechselwirkungen sind die Fachinformationen gleichzeitig angewandeter Arzneimittel zu beachten.

Wirkungen anderer Arzneimittel auf Evaluna 20

Wechselwirkungen zwischen kombinierten oralen Kontrazeptiva und anderen Arzneimitteln können zu Durchbruchblutungen und/oder Verminderung der kontrazeptiven Wirkung führen.

Über die folgenden Wechselwirkungen wurde in der Literatur berichtet:

Leberstoffwechsel

Wechselwirkungen können auftreten mit Arzneimitteln, die Leberenzyme induzieren. Dies kann zu einer erhöhten Clearance von Sexualhormonen führen. Zu diesen Arzneimitteln gehören z.B. Phenytoin, Barbiturate, Primidon, Carbamazepin, Rifampicin, Bosentan und HIV-Medikamente (z.B. Ritonavir, Nevirapin) und möglicherweise auch Oxcarbazepin. Topiramate, Felbamate, Griseofulvin sowie Produkte, welche Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten. Die maximale Enzyminduktion wird im Allgemeinen nach ca. 10 Tagen beobachtet, kann aber zumindest 4 Wochen nach Absetzen der Medikation anhalten.

Interferenz mit dem enterohepatischen Kreislauf

Bei gleichzeitiger Einnahme von Evaluna 20 und Antibiotika, wie Penicilline und Tetracycline, kann es zu einem Ausfall der kontrazeptiven Wirkung kommen. Der Wirkmechanismus dieses Effekts ist nicht bekannt.

Behandlungshinweis:

Frauen unter Kurzzeitbehandlung mit einem der oben genannten Gruppen von Arzneimitteln oder anderen Wirkstoffen (Leberenzym-induzierende Arzneimittel) mit Ausnahme von Rifampicin, sollen vorübergehend während dieser Behandlung und 7 Tage nach deren Beendigung zusätzlich zum KOK eine nicht-hormonale Kontrazeptionsmethode (z.B. Barrieremethode) anwenden.

Frauen unter der Behandlung mit Rifampicin sollten für die Dauer der Behandlung und für einen Zeitraum von 28 Tagen nach deren Beendigung zusätzlich zum KOK eine Barrieremethode anwenden.

Bei Frauen unter Langzeittherapie mit Leberenzym-induzierenden Arzneimitteln wird eine andere, nicht-hormonale Kontrazeptionsmethode empfohlen.

Frauen, die mit Antibiotika behandelt werden (mit Ausnahme von Rifampicin, siehe oben) sollen bis 7 Tage nach Beendigung der Einnahme eine Barrieremethode anwenden.

Wenn eine gleichzeitige Einnahme von Arzneimitteln und Evaluna 20 über die letzte Tablette der Blisterpackung Evaluna 20 hinaus erfolgt, sollte mit der nächsten Blisterpackung sofort und ohne die übliche Einnahmepause begonnen werden.

Wechselwirkungen von Evaluna 20 auf andere Arzneimittel

Orale Kontrazeptiva können den Stoffwechsel anderer Arzneimittel beeinflussen. Folglich können Plasma- oder Gewebekonzentrationen entweder ansteigen (z.B. Ciclosporin) oder absinken (z.B. Lamotrigin).

Laboruntersuchungen

Die Anwendung von steroidal Kontrazeptiva kann die Ergebnisse bestimmter Labortests beeinflussen, u.a. die biochemischen Parameter der Leber-, Schilddrüsen-, Nebennierenrinden- und Nierenfunktion sowie die Plasmaspiegel der (Träger-) Proteine (z.B. des kortikosteroidbindenden Globulins und der Lipid-/Lipoproteinfraktionen), die Parameter des Kohlenhydratstoffwechsels sowie die Gerinnungs- und Fibrinolyseparameter. Im Allgemeinen liegen diese Veränderungen jedoch innerhalb des Normbereichs.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Evaluna 20 ist während der Schwangerschaft nicht indiziert.

Tritt unter der Anwendung eine Schwangerschaft ein, ist das Arzneimittel sofort abzusetzen. In umfangreichen epidemiologischen Untersuchungen fand sich kein erhöhtes Risiko für Missbildungen bei Kindern, deren Mütter vor der Schwangerschaft Kombinationspräparate zur oralen Kontrazeption eingenommen hatten und keine teratogene Wirkung bei versehentlicher Einnahme von kombinierten oralen Kontrazeptiva in der Schwangerschaft.

Tierstudien zeigten unerwünschte Wirkungen während der Trächtigkeit und Laktation (siehe Abschnitt 5.3). Aufgrund dieser Versuchsergebnisse bei Tieren kann eine unerwünschte hormonelle Wirkung der Wirkstoffe nicht ausgeschlossen werden. Allgemeine Erfahrungen mit Kombinationspräparaten zur oralen Kontrazeption während der Schwangerschaft ergaben jedoch keine Hinweise auf unerwünschte Wirkungen beim Menschen.

Die zur Anwendung von Evaluna 20 während der Schwangerschaft verfügbaren Daten sind zu begrenzt, um Schlussfolgerungen hinsichtlich negativer Auswirkungen von Evaluna 20 auf die Schwangerschaft, die

Gesundheit des Fetus oder des Neugeborenen zu ermöglichen. Bislang stehen keine relevanten epidemiologischen Daten zur Verfügung.

Kombinierte orale Kontrazeptiva können die Menge der Milchproduktion reduzieren und deren Zusammensetzung beeinflussen. Wenn möglich, sollten bis zum vollständigen Abstillen des Kindes nichthormonelle Kontrazeptionsmethoden angewendet werden. Bei der Einnahme von kombinierten oralen Kontrazeptiva können kleine Mengen des kontrazeptiven Steroids und/oder deren Metaboliten mit der Milch ausgeschieden werden. Diese Mengen könnten das Kind beeinträchtigen.

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

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

Es wurde kein Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen bei der Einnahme von kombinierten oralen Kontrazeptiva beobachtet.

4.8 Nebenwirkungen

Schwere unerwünschte Wirkungen bei der Anwenderin siehe Abschnitt 4.4.

Die folgenden unerwünschten Wirkungen sind während der Anwendung von Evaluna 20 beobachtet worden:

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten 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)

Die sehr häufig auftretenden unerwünschten Nebenwirkungen (> 10%) bei der Einnahme von Evaluna 20 sind Kopfschmerzen (inklusive Migräne) und Schmier- oder Zwischenblutungen. Die folgenden unerwünschten Nebenwirkungen wurden bei der Einnahme von kombinierten oralen Kontrazeptiva, mit den Wirkstoffen Ethinylestradiol/Levonorgestrel beobachtet:

Siehe Tabelle auf Seite 5

Die folgenden schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse wurden bei der Einnahme von kombinierten oralen Kontrazeptiva beobachtet (siehe auch Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“):

- venöse thromboembolische Krankheiten
- arterielle thromboembolische Krankheiten
- Hypertonie
- Lebertumore
- Auftreten oder Verschlechterung von Zuständen für welche ein Zusammenhang mit der Einnahme von kombinierten oralen Kontrazeptiva nicht endgültig nachgewiesen ist: Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, Epilepsie, Migräne, Uterusmyom,

Systemorganklasse	Häufigkeit von unerwünschten Nebenwirkungen				
	Häufig	Gelegentlich	selten	sehr selten	nicht bekannt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Vaginitis, einschließlich Candidiasis				
Erkrankungen des Immunsystems			allergische Reaktionen	Urtikaria, Angioödem, anaphylaktische Reaktionen	Verschlechterung eines systemischen Lupus erythematodes, Herpes gestationis
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Änderungen des Appetits (gesteigert/verringert)	Glucoseintoleranz		
Psychiatrische Erkrankungen	Stimmungsschwankungen, einschließlich depressiver Verstimmungen, Veränderungen der Libido				
Erkrankungen des Nervensystems	Nervosität, Schwindelgefühl				Verschlechterung einer Chorea minor (Sydenham)
Augenerkrankungen			Kontaktlinsen-unverträglichkeit		Sehnervenentzündung (kann zu teilweisen/kompletten Verlust des Sehvermögens führen)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit, Erbrechen, Abdominalschmerzen	Abdominalkrämpfe und Blähungen			ischämische Colitis, Verschlechterung von chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (Morbus Crohn und Colitis ulcerosa)
Erkrankungen des Leber- und Gallentrakts			cholestatischer Ikterus		Pankreatitis einschließlich schwerer Hypertriglyceridämie, Gallenblasenerkrankungen, einschließlich Gallensteine (kombinierte orale Kontrazeptiva können das Auftreten einer Gallenblasenerkrankung verursachen oder den Verlauf einer bereits vorhandene Erkrankung erschweren)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Akne	Hautausschlag, Chloasma, Hirsutismus, Alopezie	Erythema nodosum	Erythema multiforme	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Brustschmerzen, Veränderung der Empfindlichkeit der Brust, Brustvergrößerung, Brustdrüsensekretion, Dysmenorrhoe, Veränderungen des menstruellen Blutflusses, Veränderungen am Gebärmutterhals und der zervikalen Sekretion, Amenorrhoe				
Allgemeine Erkrankungen	Flüssigkeitsretention				Verschlechterung variköser Venen, Hämolytisch-urämisches Syndrom, Otosklerose, Verschlechterung einer Porphyrie
Untersuchungen	Gewichtsveränderungen (Zu- oder Abnahme)	Blutdruckanstieg, Veränderungen der Blutfettwerte, einschließlich Hypertriglyceridämie			
Benigne, maligne und unspezifizierte Tumore (einschließlich Zysten und Polypen)				hepatozelluläre Karzinome, benigne Lebertumore z. B. fokale noduläre Hyperplasie, Leberadenom	

Porphyrie, systemischer Lupus erythematosus, Herpes gestationis, Chorea minor (Sydenham), Hämolytisch-urämisches Syndrom, cholestatischer Ikterus

- Chloasma
- bei akuten und chronischen Lebererkrankungen sollten kombinierte orale Kontrazeptiva so lange nicht eingenommen werden bis sich die Leberfunktionswerte normalisiert haben
- Bei Frauen mit angeborenem Angioödem können exogene Östrogene die Krankheitssymptome induzieren oder verschlechtern.

Die Häufigkeit von Brustkrebserkrankungen ist unter Anwenderinnen oraler Kontrazeptiva leicht erhöht. Da Brustkrebs bei Frauen unter 40 Jahren selten auftritt, ist die Anzahl zusätzlicher Brustkrebserkrankungen gering im Vergleich zum Gesamtrisiko des Brustkrebses. Ein Zusammenhang mit der Einnahme kombinierter oraler Kontrazeptiva ist unbekannt. Weitere Informationen siehe Abschnitt 4.3 und 4.4.

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 wurden keine Fälle von Überdosierung mit Evaluna 20 berichtet. Symptome einer Überdosierung mit kombinierten oralen Kontrazeptiva können umfassen: Übelkeit, Erbrechen und bei jungen Mädchen können vaginale Blutungen auftreten. Es gibt kein Gegenmittel. Die Behandlung erfolgt symptomatisch.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Gestagene und Estrogene, fixe Kombinationen
ATC-Code: G03AA07

Evaluna 20 ist ein kombiniertes orales Kontrazeptivum und enthält Ethinylestradiol (EE) und Levonorgestrel (LNG).

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. Ethinylestradiol fördert das Wachstum der Ductus lactiferi und hemmt die Laktation. Ethinylestradiol stimuliert die extrazelluläre Flüssigkeitsretention und beeinflusst Parameter des Fett- und Kohlenhydratstoffwechsels, der Hämostase, des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems sowie die Serumbindungsproteine.

Levonorgestrel

Levonorgestrel hat eine progestogenische Wirkung auf die sekretorische Konversion des Endometrium. Levonorgestrel unterbricht die Gonadotropinsekretion in den Hypophysenvorderlappen. Zusätzlich hat Levonorgestrel antiöstrogene und kleine androgene Effekte.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Levonorgestrel

Resorption

Levonorgestrel wird nach oraler Einnahme schnell und komplett resorbiert, maximale Serumkonzentrationen von etwa 4–6 ng/ml werden ca. 2 Stunden nach Einnahme erreicht. Die Bioverfügbarkeit beträgt fast 90 %.

Verteilung

Levonorgestrel ist an Serumalbumin und das sexualhormonbindende Globulin (SHBG) gebunden. Nur etwa 1.1 % der gesamten Levonorgestrelkonzentration im Serum liegen als ungebundenes Levonorgestrel vor, etwa 65 % sind spezifisch an SHBG gebunden und ca. 35 % sind unspezifisch an Albumin gebunden. Der durch Ethinylestradiol induzierte Anstieg von SHBG beeinflusst die relative Verteilung von Levonorgestrel in verschiedenen Proteinfractionen. Die Induktion des Bindungsproteins bewirkt einen Anstieg der SHBG-gebundenen Fraktion und eine Abnahme der albumin-gebundenen Fraktion. Das scheinbare Verteilungsvolumen von Levonorgestrel beträgt etwa 129 l nach einer Dosis.

Metabolismus

Levonorgestrel wird hauptsächlich durch Reduktion an der $\Delta 4-3$ -oxo-Gruppe und Hydroxylierung an den Positionen 2α , 1β und 16β metabolisiert und dann konjugiert. Die meisten Metabolite im Blutkreislauf sind Sulfate des 3α , 5β -tetrahydrolevonorgestrels, die primäre Exkretion erfolgt in Form von Glucuroniden. Ein Teil des unveränderten Levonorgestrels zirkuliert als 17β -sulphate. Die metabolische Clearance kann interindividuell mannigfaltig variieren und dies könnte einige der großen, beobachteten Fluktuationen der Levonorgestrelkonzentration unter den Anwenderinnen erklären.

Elimination

Die Levonorgestrel-Serum-Spiegel fallen in zwei Phasen. Die terminale Phase ist durch eine Halbwertszeit von ca. 25 Stunden charakterisiert. Levonorgestrel und seine Metaboliten werden hauptsächlich mit dem Urin (40%–68%) und ca. 16%–48% mit den Faeces eliminiert.

Ethinylestradiol

Resorption

Ethinylestradiol wird nach oraler Einnahme rasch und vollständig resorbiert. Maximale Serumkonzentrationen von etwa 33 pg/ml werden ca. 1 bis 2 Stunden nach Einnahme einer Einzeldosis erreicht. Die absolute Bioverfügbarkeit als Ergebnis der präsystemischen Konjugation und des *first-pass Metabolismus* ist ca. 60 %. Die gleichzeitige Einnahme mit Nahrung reduziert die Bioverfügbarkeit bei 25 % der Probanden, bei den anderen wurde keine Veränderung festgestellt.

Verteilung

Ethinylestradiol-Serum-Spiegel fallen in zwei Phasen, die terminale Phase ist durch eine Halbwertszeit von ca. 24 Stunden charakterisiert. Ethinylestradiol wird ausgeprägt (etwa 98,5%), aber nicht-spezifisch an Serumalbumin gebunden und induziert einen Anstieg der Serumkonzentrationen von sexualhormonbindendem Globulin (SHBG) und Corticosteroid bindendes Globulin (CBG). Das scheinbare Verteilungsvolumen von Ethinylestradiol beträgt ca. 5 l/kg.

Stoffwechsel

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. Die metabolische Clearance von Ethinylestradiol beträgt etwa 5 ml/min/kg.

Elimination

Ethinylestradiol wird nicht in unveränderter Form ausgeschieden. Die Metaboliten werden über den Urin und die Galle in einem Verhältnis von 4 : 6 ausgeschieden. Die Halbwertszeit der Metabolitenausscheidung beträgt etwa 1 Tag.

Steady-State-Bedingungen

Steady-State-Bedingungen werden während der zweiten Hälfte des Therapiezyklus erreicht und die Serum-Wirkstoffspiegel von Ethinylestradiol steigen etwa um den Faktor 2.0–2.3.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Das Toxizitätsprofil von Ethinylestradiol und Levonorgestrel ist gut bekannt. Wegen ausgeprägter Speziesunterschiede besitzen tierexperimentelle Untersuchungsergebnisse mit Estrogenen nur einen beschränkten prädiktiven Wert für die Anwendung beim Menschen. Bei Versuchstieren zeigte Ethinylestradiol bereits in relativ geringer Dosierung einen embryolethalen Effekt; Missbildungen des Urogenitaltrakts und Feminisierung männlicher Feten wurden beobachtet; Levonorgestrel zeigt im Tierexperiment einen embryolethalen Effekt und bei hoher Dosierung eine virilisierende Wirkung auf weibliche Föten. Reproduktionstoxikologische Untersuchungen bei Ratten, Mäusen und Kaninchen zeigten keine Anzeichen für eine teratogene Wirkung. Die im Rahmen von konventionellen Studien erhobenen präklinischen Daten von Ethinylestradiol und Levonorgestrel zur Toxizität nach wiederholter Gabe, Genotoxizität und Karzinogenität zeigen kein spezielles Risiko für den Menschen, abgesehen von den Informationen, die bereits in anderen Abschnitten dieser Fachinformation aufgeführt sind.

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 (E 171)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

**6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen
für die Aufbewahrung**

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PVDC Aluminium-Blisterpackungen mit
21 Filmtabletten (Kalenderpackungen).

Packungsgrößen:

21 Filmtabletten
3 × 21 Filmtabletten
6 × 21 Filmtabletten
13 × 21 Filmtabletten
100 × 21 Filmtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Pa-
ckungsgrößen in den Verkehr gebracht.

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen
für die Beseitigung und sonstige
Hinweise zur Handhabung**

Keine besonderen Anforderungen.
Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfall-
material ist entsprechend den nationalen
Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

Mitvertrieb:
Pharmazeutische Union GmbH
51101 Köln

Galmeda GmbH
51101 Köln

MWB Pharma GmbH
51101 Köln

8. ZULASSUNGSNUMMER

72805.00.00

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER
ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG
DER ZULASSUNG**

04.05.2010

10. STAND DER INFORMATION

April 2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt