

ANHANG I

**VERZEICHNIS DER BEZEICHNUNGEN, DER DARREICHUNGSFORM, DER STÄRKE
DER ARZNEIMITTEL, DER ART DER ANWENDUNG, DES ANTRAGSTELLERS, DES
INHABERS DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN IN DEN
MITGLIEDSTAATEN**

<u>Mitgliedstaat</u>	<u>Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen</u>	<u>Antragsteller</u>	<u>Phantasiebezeichnung</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
Österreich		Medimpex France S.A.	Rigevidon	0,03 mg Ethinylestradiol 0,150 mg Levonorgestrel	Überzogene Tabletten	Zum Einnehmen
Belgien		Medimpex France S.A.	Rigevidon	0,03 mg Ethinylestradiol 0,150 mg Levonorgestrel	Überzogene Tabletten	Zum Einnehmen
Dänemark	Medimpex France S.A.		Rigevidon	0,03 mg Ethinylestradiol 0,150 mg Levonorgestrel	Überzogene Tabletten	Zum Einnehmen
Deutschland		Medimpex France S.A.	Rigevidon	0,03 mg Ethinylestradiol 0,150 mg Levonorgestrel	Überzogene Tabletten	Zum Einnehmen
Griechenland		Medimpex France S.A.	Rigevidon	0,03 mg Ethinylestradiol 0,150 mg Levonorgestrel	Überzogene Tabletten	Zum Einnehmen
Irland		Medimpex France S.A.	Rigevidon	0,03 mg Ethinylestradiol 0,150 mg Levonorgestrel	Überzogene Tabletten	Zum Einnehmen
Italien		Medimpex France S.A.	Rigevidon	0,03 mg Ethinylestradiol 0,150 mg Levonorgestrel	Überzogene Tabletten	Zum Einnehmen
Luxemburg		Medimpex France S.A.	Rigevidon	0,03 mg Ethinylestradiol 0,150 mg Levonorgestrel	Überzogene Tabletten	Zum Einnehmen
Niederlande		Medimpex France S.A.	Rigevidon	0,03 mg Ethinylestradiol 0,150 mg Levonorgestrel	Überzogene Tabletten	Zum Einnehmen
Norwegen		Medimpex France S.A.	Rigevidon	0,03 mg Ethinylestradiol 0,150 mg Levonorgestrel	Überzogene Tabletten	Zum Einnehmen
Portugal		Medimpex France S.A.	Rigevidon	0,03 mg Ethinylestradiol 0,150 mg Levonorgestrel	Überzogene Tabletten	Zum Einnehmen
Spanien		Medimpex France S.A.	Rigevidon	0,03 mg Ethinylestradiol 0,150 mg Levonorgestrel	Überzogene Tabletten	Zum Einnehmen
Schweden		Medimpex France S.A.	Rigevidon	0,03 mg Ethinylestradiol 0,150 mg Levonorgestrel	Überzogene Tabletten	Zum Einnehmen
Vereinigtes Königreich		Medimpex France S.A.	Rigevidon	0,03 mg Ethinylestradiol 0,150 mg Levonorgestrel	Überzogene Tabletten	Zum Einnehmen

ANHANG II
WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN DER EMEA

WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN

ZUSAMMENFASSUNG DER WISSENSCHAFTLICHEN BEURTEILUNG VON RIGEVIDON (siehe Anhang I)

Eine unangemessene Exposition gegenüber den arzneilich wirksamen Bestandteilen eines kombinierten oralen Kontrazeptivums (KOK) kann zum Therapieversagen, d.h. einer Schwangerschaft, mit erheblichen Auswirkungen auf das Leben der Betroffenen führen. Außerdem könnte eine unangemessene Exposition zur Unterbrechung der Zykluskontrolle führen und die Häufigkeit von Durchbruchblutungen erhöhen, was die Compliance beeinträchtigen und zum Absetzen von KOK führen könnte.

Eine Literaturrecherche zeigt jedoch, dass Wirkungen auf Eierstockfunktion und Endometrium bereits bei Dosen eintreten, die erheblich niedriger als in den bisher zugelassenen KOK sind, und bestätigt nicht die Ansicht, dass KOK generell eine enge therapeutische Breite im Hinblick auf die Wirksamkeits-/Sicherheitsparameter aufweisen. Außerdem ist bei bereits vertriebenen Präparaten eine hohe kontrazeptive Wirksamkeit mit niedrigeren Dosen als in Rigevidon nachgewiesen worden, und auch für reine Gestagen-Methoden ist eine hohe kontrazeptive Wirksamkeit mit erheblich niedrigeren Dosen als in KOK gezeigt worden.

KOK zeigen generell eine große pharmakokinetische Schwankungsbreite. Die intraindividuelle und interindividuelle Variabilität in der Pharmakokinetik von KOK ist erheblich. Deshalb spricht aus pharmakokinetischer Sicht nichts dafür, dass ein KOK wie Rigevidon als ein Präparat mit engem therapeutischem Index eingestuft werden sollte. Somit wird die derzeitige Voraussetzung für die Bioäquivalenz, d. h. der Nachweis einer Bioäquivalenz im Bereich von 80 – 125%, als angemessen für Rigevidon betrachtet, da dessen Leistung als ein im Wesentlichen ähnliches Präparat hinsichtlich Absorptionsrate und -ausmaß damit hinreichend belegt wird.

Aufgrund folgender Erkenntnisse:

- Es wurde eine angemessene kontrazeptive Wirksamkeit mit KOK, die noch niedrigere Dosen als Rigevidon enthalten, und mit niedriger dosierten reinen Gestagen-Präparaten nachgewiesen.
- Rigevidon ist bereits in einigen Mitgliedstaaten auf dem Markt, ohne dass Hinweise auf eine ungenügende Wirksamkeit oder Sicherheit vorliegen.
- Trotz großer inter- und intraindivideller Schwankungen der Steroidplasmakonzentrationen wird durchweg eine hohe kontrazeptive Wirksamkeit bei KOK mit 0,030 mg Ethinylestradiol und 0,150 mg Levonorgestrel nachgewiesen.
- Es besteht eine schwache Korrelation zwischen den Steroidplasmaspiegeln und der kontrazeptiven Wirksamkeit.
- Die Pharmakokinetik von Gestagenen und EE spiegelt nicht adäquat die Sicherheitsparameter wie z.B. Endometriumb Blutungen oder häufige unerwünschte Ereignisse noch seltene Wirkungen wie etwa das Risiko einer thromboembolischen Krankheit wider.
- Es liegen keine Sicherheitsbedenken vor, die KOK mit 0,030 mg Ethinylestradiol und 0,150 mg Levonorgestrel in die Kategorie der Präparate mit engem therapeutischem Index einreihen würden.

lautet die Schlussfolgerung, dass Bioäquivalenzstudien mit engeren Akzeptanzgrenzen nicht zu einer besseren Extrapolation der Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten für Rigevidon beitragen würden. Daher wird die derzeitige Voraussetzung für die Bioäquivalenz, d. h. der Nachweis einer Bioäquivalenz im Bereich von 80 – 125%, als angemessen für Rigevidon betrachtet.

Deshalb hat der CHMP empfohlen, keine Bedenken gegen die Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen für Rigevidon zu hegen.

ANHANG III
ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS
für
Rigevidon überzogene Tabletten

Anmerkung: Diese Zusammenfassung der Produktmerkmale entspricht der Version, die der Kommissionsentscheidung zum Artikel 29 für Arzneimittel die Levonorgestrel und Ethinylestradiol -haltigen arneimitteln enthalten. Dieser Text war zu diesem Zeitpunkt gültig.

Nach der Kommissionsentscheidung werden die zuständigen Aufsichtsbehörden der Mitgliedsstaaten die Produktinformation gegebenenfalls überarbeiten. Aus diesem Grunde kann es sein, dass diese Zusammenfassung der Produktmerkmale nicht dem endgültigen Text entspricht.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Rigevidon überzogene Tabletten.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Tablette enthält 150 Mikrogramm Levonorgestrel und 30 Mikrogramm Ethinylestradiol.

Sonstige Bestandteile siehe unter Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Überzogene Tablette

Weiß, bikonvexe, runde Tabletten.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Orale Empfängnisverhütung.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Wie wird Rigevidon eingenommen?

Die Tabletten müssen in der auf der Blisterpackung angegebenen Reihenfolge jeden Tag jeweils ungefähr zur selben Tageszeit eingenommen werden.

Es wird je 1 Tablette täglich an 21 aufeinanderfolgenden Tagen eingenommen. Jede weitere Blisterpackung wird nach einem einnahmefreien Intervall von 7 Tagen begonnen; während dieser Pause tritt normalerweise eine Entzugsblutung auf. Diese Blutung wird gewöhnlich am 2. oder 3. Tag nach Einnahme der letzten Tablette beginnen, und es ist möglich, dass sie noch nicht aufgehört hat, wenn die nächste Blisterpackung begonnen wird.

Wie mit der Anwendung von Rigevidon begonnen wird

Keine vorhergehende Anwendung eines hormonellen Kontrazeptivums innerhalb des letzten Monats.

Die Tabletteneinnahme sollte am 1. Tag des normalen Menstruationszyklus der Frau (d. h. am 1. Tag der Menstruationsblutung) begonnen werden. Es ist möglich, die Einnahme am Tag 2-5 zu beginnen, jedoch sollte dann während des ersten Menstruationszyklus während der ersten 7 Tage der Tabletteneinnahme gleichzeitig eine Barrieremethode angewendet werden.

Wechsel von einem anderen kombinierten hormonalen Kontrazeptivum (kombinierte orale Pillen, Vaginalring oder transdermales Pflaster):

Die Frau sollte mit der Einnahme von Rigevidon an dem Tag nach der letzten Einnahme einer wirkstoffhaltigen Tablette der vorhergehenden Blisterpackung des oralen Kontrazeptivums (oder Entfernung des Vaginalrings oder des transdermalen Pflasters) beginnen, jedoch nicht später als an dem Tag nach dem üblichen einnahmefreien (bzw. Placebo-, pflasterfreien oder ringfreien) Intervall des zuvor angewendeten Kontrazeptivums.

Wechsel von Progesteron-Mono-Methoden (Progesteron-Mono oder Mini-Pillen, Injektion, Implantat)

Die Frau kann von Progesteron-Mono-Pillen an jedem Tag wechseln (von einem Implantat am Tag der Entfernung des Implantats oder von einer Injektion an dem Tag, an dem die nächste Injektion fällig gewesen wäre). In all diesen Fällen sollte der Frau geraten werden, während der ersten 7 Tage der Tabletteneinnahme gleichzeitig eine Barrieremethode anzuwenden.

Nach Fehlgeburt oder Schwangerschaftsabbruch im ersten Trimester

Die Frau kann sofort mit der Einnahme der Tabletten beginnen. In diesem Fall ist die Anwendung weiterer kontrazeptiver Vorsichtsmaßnahmen nicht erforderlich.

Nach Entbindung oder Abort im zweiten Trimester

Hinsichtlich stillender Frauen - siehe Abschnitt 4.6.

Die Frau sollte angewiesen werden, am Tag 21–28 nach Entbindung oder Schwangerschaftsabbruch im zweiten Trimester mit der Anwendung zu beginnen, da während der Post-Partum Periode ein erhöhtes Risiko für Thromboembolien besteht. Wenn sie die Anwendung später beginnt, sollte sie angewiesen werden, während der ersten 7 Tage der Tabletteneinnahme gleichzeitig eine Barriere Methode anzuwenden. Falls sie jedoch zu diesem Zeitpunkt bereits Geschlechtsverkehr hatte, muss vor Beginn der Tabletteneinnahme eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden, oder sie muss das Eintreten der ersten Menstruationsblutung abwarten.

Vergessene Einnahme von Tabletten

Sofern der Zeitpunkt der vergessenen Einnahme weniger als 12 Stunden zurückliegt, ist der Konzeptionsschutz nicht herabgesetzt. Die Frau sollte die Tablette unverzüglich nach Bemerkung der vergessenen Einnahme einnehmen, und die restlichen Tabletten sollten wie gewohnt eingenommen werden.

Falls der übliche Einnahmezeitpunkt um mehr als 12 Stunden überschritten wird, kann der Konzeptionsschutz herabgesetzt sein. Die Vorgehensweise im Falle einer vergessenen Tabletteneinnahme kann nach den beiden folgenden grundsätzlichen Regeln gehandhabt werden:

1. Die Tabletteneinnahme darf niemals für länger als 7 Tage unterbrochen werden.
2. Um eine ausreichende Suppression der Hypothalamus-Hypophysen-Ovar-Achse zu erzielen, sind 7 Tage einer ununterbrochenen Tabletteneinnahme erforderlich.

Folglich kann für die tägliche Vorgehensweise die folgende Anweisung gegeben werden:

Woche 1:

Die Frau sollte die letzte vergessene Tablette direkt nach Bemerkung der vergessenen Einnahme einnehmen, auch wenn dies bedeutet, dass sie 2 Tabletten gleichzeitig einnehmen muss. Anschließend setzt sie die Einnahme der Tabletten zur gewohnten Tageszeit fort. Während der nächsten 7 Tage sollte zusätzlich eine Barriere Methode, z. B. ein Kondom angewendet werden. Sofern während der zurückliegenden 7 Tage Geschlechtsverkehr stattgefunden hat, muss die Möglichkeit einer Schwangerschaft in Betracht gezogen werden. Je mehr Tabletten vergessen werden und je näher dies zeitlich an dem üblichen einnahmefreien Intervall geschieht, desto größer ist das Risiko für eine Schwangerschaft.

Woche 2:

Die Frau sollte die letzte vergessene Tablette direkt nach Bemerkung der vergessenen Einnahme einnehmen, auch wenn dies bedeutet, dass sie 2 Tabletten zur gleichen Zeit einnehmen muss. Anschließend setzt sie die Einnahme der Tabletten zur gewohnten Tageszeit fort. Unter der Voraussetzung, dass die Tabletten während der letzten 7 Tage vor der vergessenen Tablette korrekt eingenommen wurden, ist es nicht notwendig, weitere kontrazeptive Maßnahmen zu ergreifen. Sollte dies jedoch nicht der Fall sein, oder ist mehr als 1 Tablette vergessen worden, sollte die Frau angewiesen werden, für 7 Tage zusätzlich eine andere Kontrazeptionsmethode anzuwenden.

Woche 3:

Aufgrund des bevorstehenden einnahmefreien Intervalls besteht das Risiko, dass die empfängnisverhütende Wirkung versagt. Jedoch lässt sich dem herabgesetzten kontrazeptiven Schutz durch Anpassung der Tabletteneinnahme vorbeugen. Dementsprechend ist es nicht notwendig, weitere Kontrazeptionsmaßnahmen zu ergreifen, wenn eine der unten beschriebenen Alternativen befolgt wird, vorausgesetzt, dass alle Tabletten während der letzten 7 Tage vor der vergessenen Tablette korrekt eingenommen wurden. Sollte dies nicht der Fall sein, sollte die Frau angewiesen werden, der ersten der zwei aufgeführten Alternativen zu folgen und begleitend für die folgenden 7 Tage eine andere Kontrazeptionsmethode anzuwenden.

1. Die Frau sollte die letzte vergessene Tablette direkt nach dem Bemerkten des Vergessens einnehmen, auch wenn dies bedeutet, dass sie 2 Tabletten zur gleichen Zeit einnehmen muss. Anschließend sollte sie die Einnahme der Tabletten zum gewohnten Zeitpunkt fortsetzen. Sie sollte mit der Einnahme aus der nächsten Blisterpackung unverzüglich nach Einnahme der letzten Tablette aus der aktuellen Blisterpackung beginnen, d.h. dass zwischen der Einnahme aus den Blisterpackungen kein einnahmefreies Intervall liegt. Bis zum Ende der Einnahme aus der zweiten Blisterpackung ist das Auftreten einer Entzugsblutung unwahrscheinlich, jedoch können bei ihr Schmierblutungen oder Durchbruchblutungen an den Tagen der Tabletteneinnahme auftreten.

2. Die Frau kann auch angewiesen werden, die Einnahme der Tabletten aus der aktuellen Blisterpackung abubrechen. In diesem Fall sollte sie ein einnahmefreies Intervall von bis zu 7 Tagen, inklusive der Tage, an denen die Einnahme vergessen wurde, einhalten, und anschließend mit der nächsten Blisterpackung fortfahren.

Falls die Frau die Einnahme von Tabletten vergessen hat und während des ersten vorgesehenen einnahmefreien Intervalls keine Entzugsblutung auftritt, muss die Möglichkeit einer Schwangerschaft in Betracht gezogen werden.

Anweisungen im Falle von Erbrechen/Durchfall

Falls 3–4 Stunden nach der Tabletteneinnahme Erbrechen auftritt, ist möglicherweise die Resorption unvollständig. Somit sind in diesem Fall die Anweisungen hinsichtlich vergessener Tabletteneinnahmen, wie oben beschrieben, zu befolgen. Durchfall kann die Wirksamkeit durch unvollständige Resorption herabsetzen. Wenn die Frau ihr gewohntes Schema der Tabletteneinnahme nicht ändern möchte, sollte sie die erforderliche(n) zusätzliche(n) Tablette(n) aus einer anderen Blisterpackung entnehmen.

Wie kann die Menstruationsblutung vorgezogen oder aufgeschoben werden

Um die Menstruationsblutung aufzuschieben, sollte die Frau nach Einnahme der letzten Tablette aus der vorherigen Packung ohne einnahmefreies Intervall mit der nächsten Blisterpackung Rigevidon fortfahren. Die Verzögerung kann solange wie gewünscht bis zum Ende der zweiten Blisterpackung fortgesetzt werden. Während des Aufschiebens können bei der Frau Durchbruchblutungen oder Schmierblutungen auftreten. Die reguläre Einnahme von Rigevidon wird nach dem üblichen einnahmefreien Intervall von 7 Tagen wieder aufgenommen.

Um die Menstruationsblutung auf einen anderen Wochentag als den von der Frau für die derzeitige Tabletteneinnahme gewohnten Tag zu verschieben, sollte die Frau angewiesen werden, den bevorstehenden einnahmefreien Zeitraum um die gewünschte Anzahl von Tagen zu verkürzen. Je kürzer diese Pause ist, desto größer ist das Risiko für das Ausbleiben der Entzugsblutung und das Auftreten von Durchbruch- und Schmierblutungen während der Einnahme aus der zweiten Blisterpackung (wie es auch bei Aufschieben der Menstruationsblutung der Fall ist). Es ist wichtig zu betonen, dass der einnahmefreie Zeitraum nicht verlängert werden darf.

4.3 Gegenanzeigen

Kombinierte Kontrazeptiva dürfen bei Vorliegen der unten genannten Zustände/Erkrankungen nicht angewendet werden. Sollte ein derartiger Zustand erstmalig während der Einnahme oraler Kontrazeptiva auftreten, muss die Anwendung oraler Kontrazeptiva unverzüglich abgebrochen werden:

- Bestehende oder vorausgegangene venöse Thromboembolien (tiefe Venenthrombose, Lungenembolie) mit oder ohne Risikofaktoren (siehe auch Abschnitt 4.4)
- Bestehende oder vorausgegangene arterielle Thromboembolien, insbesondere Myokardinfarkt, zerebrovaskuläre Erkrankungen (siehe auch Abschnitt 4.4) Schwerwiegende oder mehrere Risikofaktoren für venöse oder arterielle Thrombosen (siehe Abschnitt 4.4)
- Vorhergehende Prodromalstadien einer Thrombose (z. B. transiente ischämische Attacke, Angina pectoris)
- Schwangerschaft oder vermutete Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6)
- Kardiovaskuläre Erkrankungen, d.h. Herzerkrankungen, Herzklappenerkrankungen, Herzrhythmusstörungen
- Schwere Hypertonie

- Diabetes mit Komplikation der Mikro- oder Makroangiopathie
- Augenerkrankungen vaskulären Ursprungs
- Maligne Tumore der Brust
- Maligne Tumore des Endometriums oder andere bekannte oder vermutete Estrogen-abhängige neoplastische Erkrankungen
- Schwerwiegende oder erst kurz zurückliegende Lebererkrankungen mit noch nicht normalisierten Leberfunktionswerten
- Bestehende oder zurückliegende benigne oder maligne Lebertumore
- Diagnostisch nicht abgeklärte vaginale Blutungen
- Migräne mit fokalen neurologischen Symptomen
- Überempfindlichkeit gegen die arzneilich wirksamen Bestandteile oder einen der sonstigen Bestandteile

4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Beratung und Untersuchung vor Beginn einer Anwendung kombinierter oraler Kontrazeptiva

Vor dem Beginn oder der Wiederaufnahme einer Behandlung mit oralen Kontrazeptiva muss eine vollständige persönliche und familiäre Anamnese erstellt und eine ärztliche Untersuchung, die sich an den Kontraindikationen (siehe Abschnitt 4.3) und Warnhinweisen (siehe „Warnhinweise“ in diesem Abschnitt) orientieren sollte, durchgeführt werden. Dies sollte mindestens einmal jährlich während der Anwendung der oralen Kontrazeptiva wiederholt werden. Regelmäßig wiederkehrende medizinische Kontrollen sind ebenso wichtig, da Kontraindikationen (z.B. ischämische Attacke) oder Risikofaktoren (z.B. hereditäre venöse oder arterielle thromboembolische Erkrankungen) erstmalig während der Anwendung von oralen Kontrazeptiva auftreten können. Die Häufigkeit und Art dieser Kontrollen sollte an die jeweilige Frau angepasst werden. Insbesondere sollten dabei jedoch der Blutdruck gemessen und die Brust, der Unterbauch und die Unterbauchorgane untersucht werden, einschließlich zytologischer Untersuchung des Gebärmutterhalses und relevanter Labortests.

Warnhinweise

Die Frauen sollten darüber aufgeklärt werden, dass orale Kontrazeptiva nicht gegen HIV (AIDS) oder andere sexuell übertragbare Infektionen (STI [*sexually transmitted infections*]) schützen. Wenn es ein Risiko für STI/HIV gibt, ist der korrekte und konsequente Gebrauch von Kondomen erforderlich, entweder allein oder zusammen mit einer anderen empfängnisverhütenden Methode.

Zigarettenrauchen erhöht das Risiko von schwerwiegenden kardiovaskulären Nebenwirkungen durch die Anwendung oraler Kontrazeptiva. Dieses Risiko steigt mit dem Alter und mit dem Ausmaß des Rauchens und ist bei Frauen über 35 Jahren besonders ausgeprägt. Alle Frauen, die orale Kontrazeptiva anwenden, sollten eindringlich darauf hingewiesen werden nicht zu rauchen. Für Frauen über 35 Jahren, die rauchen, sollten andere Methoden zur Empfängnisverhütung in Betracht gezogen werden.

Sofern einer der untenstehend aufgeführten Risikofaktoren bei einer Frau vorliegt, muss der Nutzen von oralen Kontrazeptiva gegen die möglichen Risiken für jeden einzelnen Fall abgewogen und mit der Frau erörtert werden, bevor die Empfängnisverhütung mit einem kombinierten oralen Kontrazeptivum begonnen wird. Die Frauen soll darauf hingewiesen werden, dass Sie ihren behandelnden Arzt konsultieren soll, falls sich einer dieser Zustände oder Risikofaktoren verschlimmert oder erstmalig auftritt. Der behandelnde Arzt muss dann entscheiden, ob die Anwendung oraler Kontrazeptiva abgebrochen werden sollte.

1. Kardiovaskuläre Erkrankungen

Epidemiologische Studien zeigen einen Zusammenhang zwischen der Anwendung oraler Kontrazeptiva und einem erhöhten Risiko arterieller und venöser Thrombosen sowie thromboembolischer Erkrankungen wie z.B. Myokardinfarkt, Schlaganfall, tiefe Venenthrombose und Lungenembolie.

Die Behandlung muss abgebrochen werden, wenn Symptome auftreten, die auf bevorstehende Komplikationen hinweisen: Schwere abnorme Kopfschmerzen, Sehstörungen, erhöhter Blutdruck, klinische Anzeichen einer tiefen Venenthrombose oder Lungenembolie.

Venöse Thromboembolien (VTE), die sich als tiefe Venenthrombose und/oder Lungenembolie zeigen, können während der Anwendung aller oraler Kontrazeptiva auftreten. Das ungefähre Vorkommen von VTE bei Anwenderinnen von oralen Kontrazeptiva mit niedrigem Estrogengehalt (weniger als 50 Mikrogramm Ethinylestradiol) beträgt bis zu 4/10.000 Frauenjahre, im Vergleich zu 0,5-1/10.000 Frauenjahre bei Nicht-Anwenderinnen. Während der Einnahme oraler Kontrazeptiva treten jedoch wesentlich weniger VTE auf als in Verbindung mit Schwangerschaften (d.h. 6/10.000 Frauenjahre).

Über Thrombosen in anderen Blutgefäßen wurde sehr selten berichtet, d.h. in Venen und Arterien der Leber, des Mesenteriums, der Niere oder der Retina. Es besteht kein Konsens darüber, inwieweit das Auftreten dieser Fälle mit der Anwendung oraler Kontrazeptiva im Zusammenhang steht.

Das Risiko der Entwicklung von (venösen und/oder arteriellen) Thromboembolien erhöht sich mit:

- Alter.
- Rauchen (Frauen über 35 Jahre sollten gewarnt werden nicht zu rauchen, wenn Sie kombinierte orale Kontrazeptiva anwenden wollen).
- Hereditäre Prädisposition (z.B. venöse oder arterielle Thromboembolie bei Geschwistern oder Eltern in relativ jungem Lebensalter). Im Falle einer vermuteten hereditären Prädisposition sollte die Frau an einen Spezialisten überwiesen werden, bevor sie sich für die Anwendung oraler kontrazeptiver Arzneimittel entscheidet.
- Adipositas (Body Mass Index von mehr als 30 kg/m²).
- Dyslipoproteinämie.
- Hypertonie.
- Erkrankungen der Herzklappen.
- Vorhofflimmern.
- Länger anhaltende Immobilisierung, größere Operationen, Operationen an den Beinen oder schweres Trauma. Es ist ratsam in diesen Fällen die Behandlung mit oralen Kontrazeptiva abubrechen (im Falle einer geplanten Operation mindestens 4 Wochen vor dem Eingriff) und die Anwendung mit oralen Kontrazeptiva erst 2 Wochen nach vollständiger Remobilisierung wiederaufzunehmen.

Es besteht kein Konsens über den möglichen Einfluß von Krampfadern und oberflächlichen Thrombophlebitiden auf venöse Thromboembolien.

Das erhöhte Risiko von Thromboembolien während des Wochenbetts ist zu beachten (für weitere Informationen - siehe Abschnitt 4.6)

Andere Erkrankungen, die mit Kreislauferkrankungen in Zusammenhang gebracht worden sind, sind Diabetes Mellitus, systemischer Lupus erythematodes, hämolytisch-urämisches Syndrom, chronisch entzündliche Darmerkrankungen (Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa) und Sichelzellenanämie.

Eine Zunahme der Häufigkeit oder des Schweregrades einer Migräne (welches ein Frühsymptom einer cerebro-vaskulären Erkrankung sein kann) während der Anwendung von oralen Kontrazeptiva muss dazu führen, einen unverzüglichen Abbruch der Anwendung oraler Kontrazeptiva in Betracht zu ziehen.

Biochemische Parameter die auf eine hereditäre oder erworbene Prädisposition für venöse oder arterielle Thrombosen hinweisen beinhalten aktiviertes Protein C-(APC)-Resistenz, Hyperhomocysteinämie, Antithrombin-III-Mangel, Protein-C-Mangel, Protein-S-Mangel, Antiphospholipid-Antikörper (Antikardiolipin-Antikörper, Lupus-Antikoagulans).

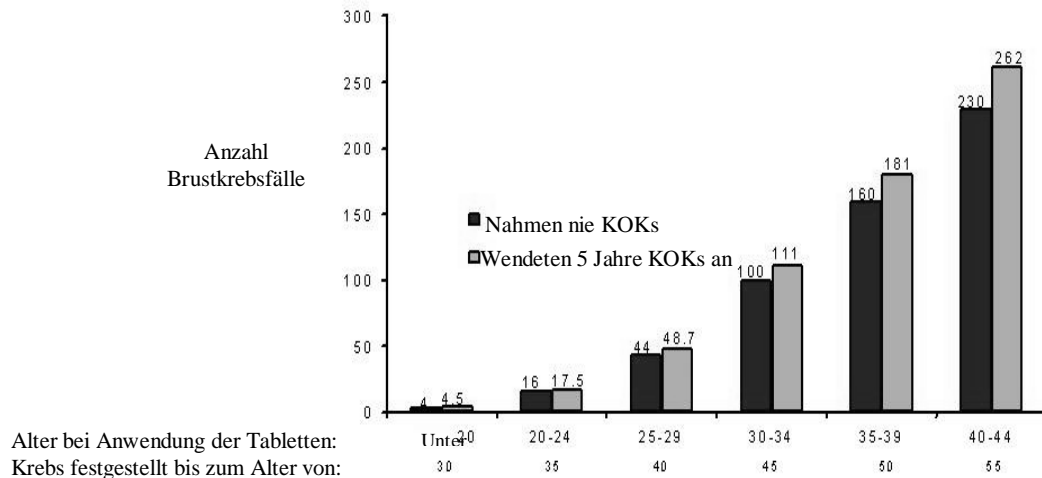
2. Tumore:

In einigen epidemiologischen Studien wurde ein erhöhtes Risiko für Zervixkarzinome bei Langzeitanwenderinnen oraler Kontrazeptiva berichtet, jedoch ist nicht geklärt, in welchem Ausmaß diese Ergebnisse durch das Sexualverhalten und andere Faktoren wie das humane Papilloma-Virus (HPV) beeinflusst werden.

Eine Meta-Analyse aus 54 epidemiologischen Studien hat gezeigt, dass Frauen, die kombinierte orale Kontrazeptiva einnehmen, ein geringfügig erhöhtes relatives Risiko für das Auftreten von Brustkrebs haben (RR=1,24). Dieses erhöhte Risiko geht im Verlauf von 10 Jahren nach Beendigung der KOK-Einnahme allmählich wieder zurück.. Da Brustkrebs bei Frauen unter 40 Jahren selten vorkommt, ist die

Zunahme an diagnostizierten Brustkrebsfällen bei derzeitigen und früheren Anwenderinnen von oralen Kontrazeptiva gering im Vergleich zum Brustkrebsrisiko über deren Gesamtlebensspanne.

Geschätzte kumulative Anzahl von Brustkrebsfällen pro 10.000 Frauen, diagnostiziert während 5 Jahren der Anwendung und bis zu 10 Jahren nach Beendigung der Anwendung von kombinierten oralen Kontrazeptiva (KOKs) im Vergleich zu der Anzahl von Brustkrebsfällen diagnostiziert pro 10.000 Frauen, die niemals KOKs angewendet haben.



Diese Studien liefern keinen Hinweis auf einen Kausalzusammenhang. Das beobachtete Schema eines erhöhten Risikos kann auf eine frühere Diagnose von Brustkrebs bei Anwenderinnen oraler Kontrazeptiva, auf die biologischen Effekte oraler Kontrazeptiva oder auf eine Kombination beider Faktoren zurückzuführen sein. Die bei Anwenderinnen oraler Kontrazeptiva diagnostizierten Fälle von Brustkrebs sind im Vergleich zu den bei Nicht-Anwenderinnen diagnostizierten Fällen von Brustkrebs klinisch weniger weit fortgeschritten.

Bei Anwenderinnen kombinierter oraler Kontrazeptiva wurden benigne und maligne Lebertumore berichtet. Diese Tumore haben in Einzelfällen zu lebensbedrohlichen intraabdominellen Blutungen geführt. Wenn bei Frauen, die kombinierte orale Kontrazeptiva einnehmen, starke Oberbauchschmerzen, Hepatomegalie oder Anzeichen einer intraabdominellen Blutung auftreten, sollte differenzialdiagnostisch ein Lebertumor in Betracht gezogen werden.

3. Andere Zustände

Frauen mit Hypertriglyceridämie oder einer positiven Familienanamnese für diese Erkrankung können bei Anwendung oraler Kontrazeptiva ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer Pankreatitis haben.

Im Falle akuter oder chronischer Leberfunktionsstörungen sollte die Anwendung des Arzneimittels ausgesetzt werden, bis sich die Ergebnisse von Leberfunktionstests wieder normalisiert haben. Bei Leberfunktionsstörungen werden Steroidhormone mangelhaft metabolisiert.

Frauen mit Hyperlipidämie sollten engmaschig überwacht werden, wenn sie sich entschließen orale Kontrazeptiva anzuwenden.

Wenngleich ein geringfügiger Blutdruckanstieg bei vielen Anwenderinnen oraler Kontrazeptiva berichtet wurde, sind klinisch relevante Blutdrucksteigerungen selten. Falls während der Einnahme oraler Kontrazeptiva eine persistierende klinische Hypertonie auftritt, sollten diese abgesetzt und die Hypertonie behandelt werden. Sofern angemessen, kann die Behandlung mit oralen Kontrazeptiva wieder aufgenommen werden, sobald infolge einer antihypertensiven Therapie normotensive Werte erreicht werden.

Es wurde berichtet, dass die folgenden Erkrankungen sowohl während der Schwangerschaft als auch während der Anwendung oraler Kontrazeptiva auftreten oder sich verschlimmern können, wobei für einen Zusammenhang mit der Anwendung oraler Kontrazeptiva nur unvollständige Nachweise vorliegen: Gelbsucht und/oder Juckreiz in Verbindung mit Cholestase; Bildung von Gallensteinen; Porphyrie; systemischer Lupus erythematodes, hämolytisches urämisches Syndrom, Sydenham-Chorea, Herpes gestationis, Hörverlust durch Otosklerose.

Orale Kontrazeptiva können einen Einfluss auf die periphere Insulinresistenz und die Glucosetoleranz haben. Diabetiker sollten daher während der Anwendung von oralen Kontrazeptiva engmaschig überwacht werden.

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

Morbus Crohn und Colitis ulcerosa wurden mit der Anwendung kombinierter oraler Kontrazeptiva in Zusammenhang gebracht.

Gelegentlich kann ein Chloasma auftreten, insbesondere bei Frauen mit anamnestisch bekanntem Chloasma gravidarum. Frauen die zu Chloasmen neigen, sollten während der Einnahme oraler Kontrazeptiva eine Exposition gegenüber Sonnenlicht oder ultravioletter Strahlung vermeiden.

Schädigungen der Augen

Im Zusammenhang mit der Anwendung oraler Kontrazeptiva gibt es Fallberichte über Retina-Thrombosen. Im Falle von ungeklärtem, teilweisem oder vollständigem Visusverlust, des Auftretens von Exophthalmus oder Doppelsehen, Papillenödem oder Schädigungen der retinalen Gefäße sollten die oralen Kontrazeptiva abgesetzt werden.

Frauen, die während der Anwendung von oralen Kontrazeptiva schwer depressiv werden, sollten die Einnahme des oralen Kontrazeptivums abbrechen und angewiesen werden eine andere empfängnisverhütende Methode anzuwenden während versucht wird herauszufinden, ob die Symptome mit dem oralen kontrazeptiven Arzneimittel zusammenhängen. Frauen die bereits früher unter Depressionen gelitten haben, sollten engmaschig überwacht werden und die Einnahme oraler Kontrazeptiva beenden, wenn Symptome einer Depression erneut auftreten.

Pflanzliche Zubereitungen die Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten, sollten während der Einnahme von Rigevidon nicht angewendet werden, da das Risiko besteht, dass die Plasma-Konzentrationen absinken und damit die klinischen Wirkungen von Rigevidon vermindert werden. (siehe Abschnitt 4.5)

Reduzierte Wirksamkeit

Die Wirksamkeit oraler Kontrazeptiva kann im Fall von vergessenen Tabletten oder Erbrechen (siehe Abschnitt 4.2) oder gleichzeitiger Anwendung anderer Arzneimittel (Abschnitt 4.5) reduziert sein.

Reduzierte Zykluskontrolle

Wie bei allen oralen Kontrazeptiva können unregelmäßige Blutungen (Schmierblutungen und Durchbruchblutungen) auftreten, insbesondere während der ersten Monate. Es ist daher erst nach einer Anpassungszeit von ungefähr 3 Zyklen eine Aufklärung der unregelmäßigen Blutungen in Betracht zu ziehen.

Sollten die Blutungsunregelmäßigkeiten fortbestehen oder nach vorangegangenen regulären Zyklen auftreten, sollten nicht-hormonelle Ursachen in Betracht gezogen werden, und angemessene diagnostische Vorsichtsmaßnahmen müssen ergriffen werden, um eine Malignität oder eine Schwangerschaft auszuschließen. Falls nicht-hormonelle Ursachen ausgeschlossen werden können, kann es notwendig sein, orale Kontrazeptiva mit höherem Hormongehalt in Betracht zu ziehen.

Möglicherweise tritt während des einnahmefreien Intervalls überhaupt keine Entzugsblutung ein. Sofern die Tabletten entsprechend den im Abschnitt 4.2 wiedergegebenen Anweisungen eingenommen wurden, ist es unwahrscheinlich, dass die Frau schwanger ist. Falls jedoch das orale Kontrazeptivum vor dem ersten Ausbleiben der Entzugsblutung nicht entsprechend den Anweisungen eingenommen wurde oder

falls zwei Entzugsblutungen ausbleiben, sollte eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden, bevor die Einnahme des oralen Kontrazeptivums fortgesetzt wird.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln, die eine erhöhte Ausscheidung von Sexualhormonen zur Folge haben, können zum Auftreten von Durchbruchblutungen und zum Versagen der kontrazeptiven Wirkung führen. Dies wurde nachgewiesen für Hydantoine, (z.B. Phenyton, Barbiturate, Primidon, Carbamazepin und Rifampicin). Andere Wirkstoffe die im Verdacht stehen die Eigenschaft zu haben, die Wirksamkeit von oralen Kontrazeptiva herabzusetzen, beinhalten Oxcarbazepin, Topiramat und Griseofulvin. Der Mechanismus dieser Wirkung scheint auf den Leberenzym-aktivierenden Eigenschaften dieser Wirkstoffe zu basieren. Eine maximale Enzyminduktion wird im Allgemeinen nicht vor 2–3 Wochen nach Beginn der Behandlung beobachtet, kann jedoch anschließend für mindestens 4 Wochen nach Ende der Behandlung fortbestehen. Über ein Versagen der kontrazeptiven Wirkung wurde auch im Zusammenhang mit Antibiotika wie Ampicillin und Tetrazyklinen berichtet, wenn auch der Mechanismus dieser Wirkung nicht geklärt ist.

Für eine kurzzeitige Anwendung eines dieser Enzym-aktivierenden Wirkstoffe ist die zusätzliche Anwendung einer Barrieremethode notwendig, und zwar vom Zeitpunkt des Beginns der gleichzeitigen Einnahme der Wirkstoffe über den Verlauf der Behandlung und für 4 Wochen über das Ende der Behandlung hinaus. Frauen, die kurzzeitig mit einem dieser Antibiotika behandelt werden, müssen zeitweilig eine Barrieremethode begleitend zu den oralen Kontrazeptiva anwenden, d.h. während des Zeitraumes der gleichzeitigen Einnahme des anderen Wirkstoffes und für weitere 7 Tage nach Absetzen dieses Wirkstoffes. Wenn diese speziellen Vorsichtsmaßnahmen das Ende der Einnahme aus einer Packung überschreiten, sollte die Einnahme aus der Folgepackung ohne Pause begonnen werden. In diesem Fall ist eine Entzugsblutung nicht vor dem Ende der zweiten Packung zu erwarten. Tritt bei der Anwenderin nach Beendigung der zweiten Packung keine Entzugsblutung auf, muss der Arzt aufgesucht werden, um die Möglichkeit einer Schwangerschaft auszuschließen.

Patienten, die längerfristig mit diesen Arzneimitteln behandelt werden sollten angewiesen werden, andere Kontrazeptiva anzuwenden.

Hypericum Perforatum (St. John's Wort, Johanniskraut)

Pflanzliche Präparate die Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten, sollten nicht gleichzeitig mit diesem Arzneimittel eingenommen werden, da dieses möglicherweise zu einem Verlust der kontrazeptiven Wirkung führen kann. Über Durchbruchblutungen und unerwünschte Schwangerschaften wurde berichtet. Dies beruht auf der Induktion der für die Wirkstoff-Metabolisierung verantwortlichen Enzyme durch Johanniskraut. Dieser induzierende Effekt kann für mindestens 2 Wochen nach Beendigung der Behandlung mit Johanniskraut fortauern.

Die gleichzeitige Anwendung von Ritonavir kann ebenso die Leberenzyme anregen mit einem ähnlichen negativen Effekt auf die empfängnisverhütende Wirksamkeit.

Rigevidon kann die Plasmakonzentration von Cyclosporin und Diazepam (und anderen hydroxylierten Benzodiazepinen) erhöhen, möglicherweise durch eine Hemmung der hepatischen Elimination.

Rigevidon kann die Bioverfügbarkeit von Imipramin erhöhen und zu einem erhöhten Risiko einer Toxizität führen.

Laboruntersuchungen

Die Anwendung kontrazeptiver Steroide kann einen Einfluss auf die Ergebnisse bestimmter Laboranalysen haben, inklusive der biochemischen Parameter für die Funktion von Leber, Schilddrüse, Nebennieren und Nieren; auf die Plasma-Spiegel von (Transport)-Proteinen, z.B. Corticosteroid-bindendes Globulin und Lipid/Lipoprotein-Fractionen; auf Parameter für den Kohlenhydratstoffwechsel und Parameter für die Koagulation und Fibrinolyse. Die Veränderungen bleiben normalerweise innerhalb der normalen Referenzbereiche für Laboruntersuchungen.

Die Fachinformationen gleichzeitig angewendeter Arzneimittel sollten zu Rate gezogen werden, um mögliche Interaktionen feststellen zu können.

4.6 Anwendung während Schwangerschaft und Stillzeit

Rigevidon ist während der Schwangerschaft nicht indiziert. Wenn eine Schwangerschaft während der Einnahme von Rigevidon auftritt sollte die Behandlung sofort abgebrochen werden.

Von klinischer Seite zeigen die Daten aus einer begrenzten Anzahl exponierter Schwangerschaften keine unerwünschten Wirkungen von Levonorgestrel alleine auf den Fetus.

Die Ergebnisse der meisten bisher durchgeführten epidemiologischen Studien zeigen weder ein erhöhtes Risiko für Geburtsdefekte bei Kindern, deren Mütter vor der Schwangerschaft orale Kontrazeptiva angewendet hatten, noch einen teratogenen oder fetotoxischen Effekt im Falle dass der Fetus versehentlich einer Kombination von Estrogenen und Progestagenen ausgesetzt war.

Die Laktation kann durch KOKs beeinträchtigt werden, da diese die Menge an Muttermilch reduzieren und die Zusammensetzung der Muttermilch verändern können. Daher wird die Anwendung oraler Kontrazeptiva im allgemeinen nicht empfohlen, bevor die stillende Mutter das Kind vollständig abgestillt hat. Kleine Mengen der kontrazeptiven Steroide und/oder ihrer Metaboliten können mit der Milch ausgeschieden werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Rigevidon hat keinen oder einen vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Relativ selten vorkommende aber schwerwiegende Zustände, die einen Abbruch der Behandlung erfordern

- arterielle Thromboembolien (insbesondere Myokardinfarkt, zerebrovaskuläre Erkrankung)
- venöse Thromboembolien (Phlebitis, Lungenembolie)
- arterielle Hypertonie, Koronarerkrankungen
- Hyperlipidämie (Hypertriglyceridämie und/oder Hypercholesterinämie), Diabetes
- schwerwiegende Mastodynie, benigne Mastopathie
- Hypophysenadenom mit Prolactinom (selten begleitet von Galaktorrhö)
- schwerwiegende abnorme Kopfschmerzen, Migräne, Benommenheit, Sehstörungen
- Verschlechterung einer Epilepsie
- Leberadenom, cholestatische Gelbsucht
- Chloasma.

Häufiger vorkommende aber geringere Nebenwirkungen, die im allgemeinen keinen Abbruch der Behandlung erfordern, bei denen jedoch ein Wechsel zu einem anderen kombinierten oralen Kontrazeptivum in Betracht gezogen werden sollte:

- Übelkeit, leichte Kopfschmerzen, Gewichtszunahme, Irritabilität, Schweregefühl in den Beinen
- Brustschmerzen, Schmierblutungen, Oligomenorrhoe, Amenorrhoe, Veränderung der Libido
- Irritation des Auges beim Tragen von Kontaktlinsen.

Selten:

- Akne, Seborrhoe, Hypertrichose
- Depressionen;
- Erbrechen;
- allergische Reaktionen.

Andere: Cholelithiasis.

Nach der Beendigung der Behandlung auftretende Wirkung:

- post-therapeutische Amenorrhoe.

Nach Beendigung der Behandlung kann eine anovulatorische Amenorrhoe (häufiger bei Frauen mit unregelmäßigen Zyklen in der Vorgeschichte) auftreten. Diese bildet sich normalerweise spontan zurück. Im Falle einer längeren Dauer sollte untersucht werden, ob eine Erkrankung der Hypophyse vorliegt, bevor eine weitere Verschreibung erfolgt.

4.9 Überdosierung

Es gibt keine Berichte über schwerwiegende schädigende Wirkungen einer Überdosierung. Symptome, die im Zusammenhang mit einer Überdosierung auftreten können sind: Übelkeit, Erbrechen, und bei jungen Mädchen eine leichte vaginale Blutung. Es gibt kein Antidot und die weitere Behandlung sollte symptomatisch erfolgen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Gestagene und Estrogene, fixe Kombinationen

ATC-Code: G 03 AA 07

Die kontrazeptive Wirkung von Rigevidon basiert auf einem Zusammenwirken verschiedener Faktoren, deren wichtigste die Hemmung der Ovulation und eine Veränderung des Zervikalsekretes sind.

Der Pearl Index (Anzahl der Schwangerschaften/100 Frauenjahre) für kombinierte, niedrig dosierte, einphasige orale Kontrazeptiva, die 0,15 mg Levonorgestrel und 0,03 mg Ethinylestradiol enthalten, beträgt 0,1 (Versagen der Methode).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Levonorgestrel

Resorption:

Nach oraler Anwendung von Rigevidon wird Levonorgestrel schnell und vollständig resorbiert. Die Bioverfügbarkeit beträgt annähernd 100 % und Levonorgestrel unterliegt keinem first-pass-Metabolismus.

Verteilung:

Levonorgestrel wird im Plasma zu einem großen Teil an Albumin und SHBG (Sexualhormon-bindendes Globulin) gebunden.

Metabolismus:

Die hauptsächliche Metabolisierung besteht in einer Reduktion der $\Delta 4$ -3-oxo-Gruppe und Hydroxylierung an den Positionen 2α , 1β und 16β , gefolgt von Konjugation. Die Mehrzahl der im Blut zirkulierenden Metabolite sind Sulfate des 3α , 5β -Tetrahydro-Levonorgestrels, während die Exkretion hauptsächlich in Form der Glucuronide erfolgt. Ein Teil des ursprünglichen Levonorgestrels zirkuliert auch in Form des 17β -Sulfates. Die metabolische Clearance unterliegt deutlichen interindividuellen Schwankungen. Diese können zum Teil die großen Konzentrationsunterschiede an Levonorgestrel erklären, die bei den Patientinnen beobachtet wurden.

Elimination:

Levonorgestrel wird im Steady State mit einer durchschnittlichen $T_{1/2}$ von ungefähr 36 Stunden eliminiert. Levonorgestrel und seine Metaboliten werden überwiegend mit dem Urin ausgeschieden (40 %-68 %), und ungefähr 16%-48 % werden mit den Faeces ausgeschieden.

Ethinylestradiol

Resorption:

Ethinylestradiol wird schnell und vollständig resorbiert, und Spitzenplasmaspiegel werden nach 1,5 Stunden erreicht. Als Resultat der präsystemischen Konjugation und des first-pass-Metabolismus liegt die absolute Bioverfügbarkeit bei 60 %. Die Fläche unter der Kurve und der Wert für C_{max} können über die Zeit leicht ansteigen.

Verteilung:

Ethinylestradiol wird zu 98.8 % an Plasmaproteine gebunden, fast ausschließlich an Albumin.

Metabolismus:

Ethinylestradiol unterliegt der präsystemischen Konjugation sowohl in der Mukosa des Dünndarms als auch in der Leber. Die Hydrolyse der direkten Konjugate von Ethinylestradiol durch die Darmflora führt zu Ethinylestradiol, welches rückresorbiert werden kann, wobei ein enterohepatischer Kreislauf entsteht. Der primäre Metabolisierungsweg von Ethinylestradiol besteht in einer Zytochrom P-450-vermittelten Hydroxylierung, wobei 2-OH-Ethinylestradiol und 2-Methoxy-Ethinylestradiol die primären Metaboliten sind. 2-OH-Ethinylestradiol wird weiter zu chemisch reaktiven Metaboliten metabolisiert.

Elimination:

Ethinylestradiol verschwindet mit einer Halbwertszeit von ungefähr 29 Stunden (26-33 Stunden) aus dem Plasma, die Plasma-Clearance variiert zwischen von 10-30 l/Stunde. Die Ausscheidung der Konjugate von Ethinylestradiol und seiner Metabolite geschieht mit dem Urin und den Faeces (Verhältnis 1:1).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die akute Toxizität von Ethinylestradiol und Levornorgestel ist gering. Wegen ausgeprägter Unterschiede zwischen verschiedenen Spezies besitzen präklinische Resultate nur einen begrenzten prädiktiven Wert für die Anwendung von Estrogenen am Menschen.

In Tierexperimenten zeigte Estrogen bereits in relativ geringen Dosen einen embryoletalen Effekt, es wurden Fehlbildungen des Urogenitaltraktes und Feminisierung männlicher Feten beobachtet. Levonorgestrel führte zu einer Maskulinisierung bei weiblichen Feten.

Reproduktionstoxikologische Studien an Ratten, Mäusen und Kaninchen lieferten über den Effekt auf die sexuelle Differenzierung hinaus keinen Hinweis auf Teratogenität.

Präklinische Daten aus konventionellen Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe, zur Genotoxizität und zum cancerogen Potential lassen keine speziellen Risiken für den Menschen erkennen, die über die in anderen Abschnitten der Zusammenfassung der Merkmale diskutierten hinausgehen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Sonstige Bestandteile

Kern:

- Hochdisperses Siliciumdioxid
- Magnesiumstearat
- Talkum
- Maisstärke
- Lactose-Monohydrat

Überzug:

- Sucrose
- Talkum
- Calciumcarbonat
- Titandioxid (E171)
- Copovidon K90
- Macrogol 6000

- Hochdisperses Siliciumdioxid
- Povidon K30
- Carmellose-Natrium

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre.

6.4 Besondere Lagerungshinweise

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen notwendig.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackung aus Aluminium-PVC/PVDC.

Packungsgrößen: 1x21 und 3x21 überzogene Tabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen nicht in den Verkehr gebracht.

6.6 Hinweise für die Handhabung

Keine speziellen Hinweise.

7. PHARMAZEUTISCHER UNTERNEHMER

Medimpex France SA
1-3 rue Caumartin
75009 Paris
Frankreich

8. ZULASSUNGSNUMMER

9. DATUM DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

10. STAND DER INFORMATION