

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Eulitop® 0,10 mg/0,02 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 0,10 mg Levonorgestrel und 0,02 mg Ethinylestradiol.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Jede Tablette enthält 89,38 mg Lactose.

Allurarot-Aluminium-Komplex (E129) und Sojalecithin sind in der Filmbeschichtung enthalten.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

Die Tabletten sind pinkfarben und rund mit einem Durchmesser von ca. 6 mm.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Orale Kontrazeption.

Bei der Entscheidung, Eulitop 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 Eulitop mit dem anderer kombinierter oraler Kontrazeptiva (KOK) verglichen werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Art der Anwendung

Zum Einnehmen

Dosierung

Wie ist Eulitop einzunehmen?

Die Tabletten müssen jeden Tag etwa zur gleichen Zeit, falls erforderlich mit etwas Flüssigkeit, in der Reihenfolge eingenommen werden, die auf der Blisterpackung angegeben ist. Über 21 aufeinanderfolgende Tage wird jeweils 1 Tablette täglich eingenommen. Mit der Einnahme der Tablette aus der nächsten Blisterpackung wird nach einer 7-tägigen Einnahmepause begonnen. Wäh-

rend der Einnahmepause kommt es gewöhnlich zu einer Abbruchblutung. Diese setzt meist 2 - 3 Tage nach der Einnahme der letzten Tablette ein und kann bis zum Beginn der nächsten Blisterpackung andauern.

Wie wird mit der Einnahme von Eulitop begonnen?

- Keine vorherige Anwendung hormoneller Kontrazeptiva (im letzten Monat)

Mit der Tabletteneinnahme ist am 1. Tag des natürlichen Zyklus der Frau (d. h. erster Tag ihrer Menstruationsblutung) zu beginnen.

Mit der Einnahme kann auch an den Tagen 2 - 5 begonnen werden; in diesem Fall wird jedoch die zusätzliche Anwendung einer Barrieremethode an den ersten 7 Tagen des ersten Zyklus empfohlen.

- Wechsel von einem anderen kombinierten hormonalen Kontrazeptivum (kombiniertes orales Kontrazeptivum (KOK), Vaginalring oder transdermales Pflaster)

Die Frau sollte mit der Einnahme von Eulitop möglichst am Tag nach der Einnahme der letzten wirkstoffhaltigen Tablette des vorherigen KOK, spätestens jedoch am Tag nach der üblichen Tablettenpause bzw. am Tag nach der Einnahme der letzten Placebo-Tablette des vorherigen hormonellen Kontrazeptivums beginnen. Wurde zuvor ein Vaginalring oder ein transdermales Pflaster verwendet, so soll die Frau mit der Einnahme von Eulitop am Tag der Entfernung beginnen, spätestens aber, wenn die nächste Applikation fällig wäre.

- Wechsel von einem Gestagenmonopräparat (Minipille, Injektion, Implantat) oder einem Gestagen-freisetzenden Intrauterinsystem (IUS)

Die Umstellung von einer Minipille kann an jedem beliebigen Tag (die Umstellung von einem Implantat oder einem IUS am Tag der Entfernung, die Umstellung von einem Injektionspräparat, wenn die nächste Injektion vorgesehen wäre) erfolgen, doch sollte in allen diesen Fällen darauf hingewiesen werden, zusätzlich in den ersten 7 Tagen der Tabletteneinnahme eine Barrieremethode anzuwenden.

- Nach einem Abort im ersten Trimenon

Die Frau kann mit der Einnahme sofort beginnen. In diesem Fall sind keine zusätzlichen Kontrazeptionsmaßnahmen erforderlich.

- Nach einer Geburt oder einem Abort im zweiten Trimenon

Anwendung in der Stillzeit siehe Abschnitt 4.6.

Frauen sollte empfohlen werden mit der Einnahme an Tag 21 bis 28 nach der Entbindung bzw. dem Abort zu beginnen. Bei späterem Beginn sollte der Frau empfohlen werden, während der ersten 7 Tage der Tabletteneinnahme zusätzlich eine Barrieremethode anzuwenden. Wenn die Frau bereits Geschlechtsverkehr hatte, muss vor Beginn der KOK-Einnahme eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden oder die Frau muss das Einsetzen der nächsten Menstruationsblutung abwarten.

Vorgehen bei vergessener Tabletteneinnahme

Eulitop 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 Konzeptionsschutz nicht eingeschränkt. Die Frau sollte die Tablette einnehmen, sobald sie daran denkt, und die Tabletteneinnahme dann zur gewohnten Zeit fortsetzen.

Wenn der Einnahmezeitpunkt **um mehr als 12 Stunden** überschritten wird, ist der Konzeptionsschutz reduziert. In einem solchen Fall sind die folgenden beiden Grundregeln zu beachten:

1. Die Tabletteneinnahme darf nie länger als 7 Tage unterbrochen werden.
2. Um eine ausreichende Suppression der Hypothalamus-Hypophysen-Ovarial-Achse zu erreichen, ist eine ununterbrochene 7-tägige Tabletteneinnahme erforderlich.

Entsprechend kann für die tägliche Praxis folgende Empfehlung gegeben werden:

Woche 1

Die Anwenderin sollte die letzte vergessene Tablette einnehmen, sobald sie daran denkt, auch wenn dies bedeutet, dass sie zwei Tabletten gleichzeitig einnehmen muss. Danach setzt sie die Tabletten-einnahme zum gewohnten Zeitpunkt fort. Zusätzlich sollte an den nächsten 7 Tagen eine Barrieremethode (z. B. Kondome) angewendet werden. Hatte die Frau in den 7 Tagen vor dem Auslassen einer Tablette Geschlechtsverkehr, muss die Möglichkeit einer Schwangerschaft in Erwägung gezogen werden. Das Risiko einer Schwangerschaft ist umso höher, je mehr Tabletten vergessen wurden und je näher dies zeitlich am regulären tablettenfreien Intervall liegt.

Woche 2

Die Anwenderin sollte die letzte vergessene Tablette einnehmen, sobald sie daran denkt, auch wenn dies bedeutet, dass sie zwei Tabletten gleichzeitig einnehmen muss. Danach setzt sie die Tabletten-einnahme zum gewohnten Zeitpunkt fort. Vorausgesetzt die Frau hat ihre Tabletten in den 7 Tagen vor dem ersten Auslassen einer Tablette korrekt eingenommen, sind keine zusätzlichen kontrazeptiven Vorsichtsmaßnahmen erforderlich. Hat sie die Tabletten jedoch nicht korrekt eingenommen oder wurde mehr als eine Tablette ausgelassen, ist die Anwendung zusätzlicher Vorsichtsmaßnahmen an den folgenden 7 Tagen zu empfehlen.

Woche 3

Wegen der bevorstehenden Einnahmepause besteht das Risiko einer verminderten Zuverlässigkeit des Konzeptionsschutzes. Jedoch kann die Verminderung des Konzeptionsschutzes durch Anpassung der Dosierung noch verhindert werden. Bei Einhaltung einer der beiden folgenden Möglichkeiten, sind zusätzliche kontrazeptive Maßnahmen nicht erforderlich, vorausgesetzt, dass an den 7 Tagen vor der ersten vergessenen Tablette alle Tabletten korrekt eingenommen wurden. Ist dies nicht der Fall, sollte der Frau geraten werden, sich an die erste der beiden Möglichkeiten zu halten und auch in den nächsten 7 Tagen zusätzliche Vorsichtsmaßnahmen zu ergreifen.

1. Die Anwenderin sollte die letzte versäumte Tablette einnehmen, sobald sie daran denkt, auch wenn dies bedeutet, dass sie zwei Tabletten gleichzeitig einnehmen muss. Danach setzt sie die Tabletten-einnahme zum gewohnten Zeitpunkt fort. Mit der nächsten Blisterpackung wird begonnen, sobald die aktuelle Blisterpackung aufgebraucht ist, d. h. ohne Einnahmepause. In diesem Fall wird voraussichtlich bis zum Ende der zweiten Blisterpackung keine Abbruchblutung auftreten; es kann jedoch während der Tabletten-einnahme zu Schmier- oder Durchbruchblutungen kommen.
2. Es ist auch möglich, die Einnahme der Tabletten aus der aktuellen Blisterpackung abubrechen. Die Frau muss dann eine Tablettenpause von 7 Tagen (einschließlich der Tage, an denen sie die Einnahme versäumt hat) einhalten und anschließend mit der nächsten Blisterpackung fortfahren.

Wenn die Frau die Einnahme von Tabletten versäumt hat und in der ersten normalen Einnahmepause keine Abbruchblutung bekommt, muss die Möglichkeit einer Schwangerschaft in Erwägung gezogen werden.

Verhalten bei gastrointestinalen Störungen

Im Falle von schweren gastrointestinalen Beschwerden werden die Wirkstoffe möglicherweise nicht vollständig resorbiert; es sollten daher zusätzliche kontrazeptive Maßnahmen angewendet werden. Falls es innerhalb von 3 - 4 Stunden nach der Tabletten-einnahme zu Erbrechen oder schwerem Durchfall kommt, sollte die Frau so vorgehen, wie es im Abschnitt 4.2 unter „Wenn die Tabletten-einnahme vergessen wurde“ empfohlen wurde. Will die Frau ihr gewohntes Einnahmeschema unverändert beibehalten, muss sie die zusätzlichen Tabletten aus einer anderen Blisterpackung entnehmen.

Verschiebung des Termins der Periode und Veränderung des Wochentags des Periodenbeginns

Um den Eintritt einer Entzugsblutung hinauszuzögern, sollte die Frau nach Beendigung der Tabletten-einnahme aus der aktuellen Blisterpackung Eulitop sofort ohne Pause mit der nächsten Blisterpackung fortfahren. Die Verlängerung kann so lange wie gewünscht bis zum Ende der zweiten Blister-

packung verschoben werden. In dieser Zeit kann es zu Durchbruchblutungen oder Schmierblutungen kommen. Anschließend wird die reguläre Einnahme von Eulitop nach der üblichen 7-tägigen Tablettenpause wieder aufgenommen.

Um den Eintritt ihrer Entzugsblutung auf einen anderen Wochentag zu verlegen, kann die Frau die nächste Tablettenpause um beliebig viele Tage verkürzen. Je kürzer die Tablettenpause, desto größer ist die Wahrscheinlichkeit, dass keine Abbruchblutung eintritt und es während der Einnahme der zweiten Blisterpackung zu Durchbruchblutungen oder Schmierblutungen kommt (wie beim Hinauszögern der Entzugsblutung).

Besondere Patientengruppen

Kinder und Jugendliche

Eulitop darf nicht vor der Menarche angewendet werden.

Ältere Patienten

Nicht zutreffend. Eulitop ist nicht indiziert nach der Menopause.

Patienten mit Leberfunktionsstörungen

Eulitop ist bei Frauen mit schwerwiegenden Lebererkrankungen kontraindiziert. Siehe Abschnitt 4.3, „Gegenanzeigen“.

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen

Es liegen keine Studien für die Anwendung von Eulitop bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen vor. Die verfügbaren Daten deuten nicht darauf hin, dass bei diesen Patienten eine Dosisanpassung notwendig ist.

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 Antikoagulanzen) oder VTE in der Vorgeschichte (z. B. tiefe Venenthrombose [TVT] oder Lungenembolie [LE])
 - Bekannte erbliche oder erworbene Prädisposition für eine venöse Thromboembolie, wie z. B. APC-Resistenz (einschließlich Faktor-V-Leiden), Antithrombin-III-Mangel, Protein-C-Mangel oder Protein-S-Mangel
 - Größere Operationen mit längerer Immobilisierung (siehe Abschnitt 4.4)
 - Hohes Risiko für eine venöse Thromboembolie aufgrund mehrerer Risikofaktoren (siehe Abschnitt 4.4)
- Vorliegen einer oder Risiko für eine arterielle Thromboembolie (ATE)
 - Arterielle Thromboembolie – bestehende ATE, ATE in der Vorgeschichte (z. B. Myokardinfarkt) oder Erkrankung im Prodromalstadium (z. B. Angina pectoris)
 - Zerebrovaskuläre Erkrankung – bestehender Schlaganfall, Schlaganfall oder prodromale Erkrankung (z. B. transitorische ischämische Attacke, TIA) in der Vorgeschichte
 - Bekannte erbliche oder erworbene Prädisposition für eine arterielle Thromboembolie, wie z. B. Hyperhomocysteinämie und Antiphospholipid-Antikörper (Anticardiolipin-Antikörper, Lupus-Antikoagulans)
 - Migräne mit fokalen neurologischen Symptomen in der Vorgeschichte

- Hohes Risiko für eine arterielle Thromboembolie aufgrund mehrerer Risikofaktoren (siehe Abschnitt 4.4) oder eines schwerwiegenden Risikofaktors wie:
 - Diabetes mellitus mit Gefäßschädigung
 - Schwere Hypertonie
 - Schwere Dyslipoproteinämie
- 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, Allurarot-Aluminium-Komplex (E129), Soja, Erdnuss oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Eulitop ist kontraindiziert bei der gleichzeitigen Anwendung von Arzneimitteln, die Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir, Glecaprevir/Pibrentasvir oder Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir enthalten (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Warnhinweise

Die Eignung von Eulitop 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 Eulitop beendet werden sollte.

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.

Gefäßerkrankungen

Risiko für eine venöse Thromboembolie (VTE)

Die Anwendung jedes kombinierten oralen Kontrazeptivums (KOK) erhöht das Risiko für eine venöse Thromboembolie (VTE) im Vergleich zur Nichtanwendung. **Die Entscheidung, Eulitop anzuwenden, sollte nur nach einem Gespräch mit der Frau getroffen werden, bei dem sicherzustellen ist, dass sie Folgendes versteht:**

Das Risiko für eine VTE bei Anwendung von Eulitop, wie ihre vorliegenden individuellen Risikofaktoren dieses Risiko beeinflussen, und dass ihr Risiko für VTE in ihrem ersten Anwendungsjahr am höchsten ist. Es gibt zudem Hinweise, dass das Risiko erhöht ist, wenn die Anwendung eines KOK nach einer Unterbrechung von 4 oder mehr Wochen wieder aufgenommen wird.

Ungefähr 2 von 10 000 Frauen, die kein KHK anwenden und nicht schwanger sind, erleiden im Verlauf eines Jahres eine VTE. Bei einer einzelnen Frau kann das Risiko jedoch in Abhängigkeit von ihren zugrunde liegenden Risikofaktoren bedeutend höher sein (siehe unten).

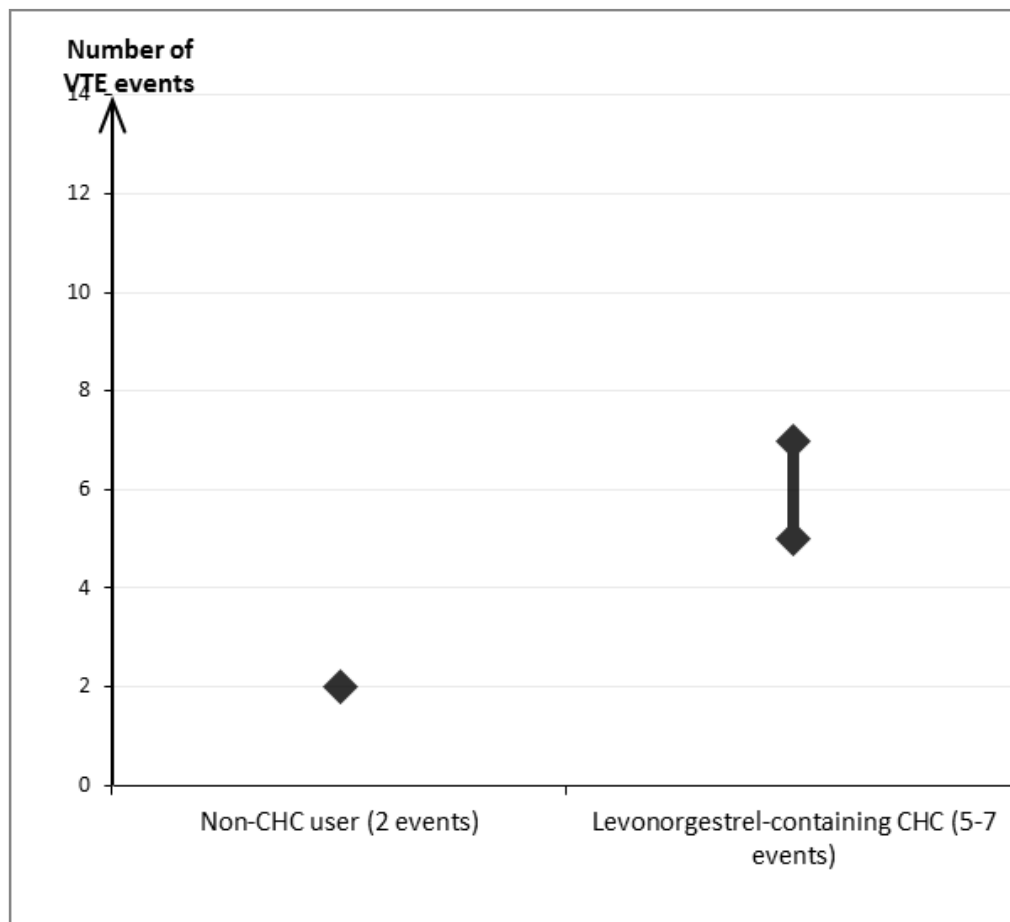
Ungefähr 6¹ von 10 000 Frauen, die ein Levonorgestrel-haltiges KHK anwenden, erleiden im Verlauf eines Jahres eine VTE.

Diese 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.

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 - 3,6.

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.

Risikofaktoren für VTE

Das Risiko für venöse thromboembolische Komplikationen bei Anwenderinnen von KOK kann deutlich ansteigen, wenn bei der Anwenderin zusätzliche Risikofaktoren bestehen, insbesondere wenn mehrere Risikofaktoren vorliegen (siehe Tabelle).

Eulitop ist kontraindiziert, wenn bei einer Frau mehrere Risikofaktoren gleichzeitig bestehen, die insgesamt zu einem hohen Risiko für eine Venenthrombose führen (siehe Abschnitt 4.3). Weist eine Frau mehr als einen Risikofaktor auf, ist es möglich, dass der Anstieg des Risikos größer ist als die Summe der einzelnen Faktoren - in diesem Fall muss ihr Gesamtrisiko für eine VTE in Betracht gezo-

gen werden. Wenn das Nutzen/Risiko-Verhältnis als ungünstig erachtet wird, darf ein KOK nicht verschrieben werden (siehe Abschnitt 4.3).

Tabelle: Risikofaktoren für VTE

Risikofaktor	Anmerkung
Adipositas (Body-Mass-Index über 30 kg/m ²)	Das Risiko nimmt mit steigendem BMI deutlich zu. Besonders wichtig, wenn weitere Risikofaktoren vorliegen.
Längere Immobilisierung, größere Operationen, jede Operation an Beinen oder Hüfte, neurochirurgische Operation oder schweres Trauma Hinweis: Eine vorübergehende Immobilisierung einschließlich einer Flugreise von > 4 Stunden Dauer kann ebenfalls einen Risikofaktor für eine VTE darstellen, insbesondere bei Frauen mit weiteren Risikofaktoren.	In diesen Fällen ist es ratsam, die Anwendung der „Pille“ (bei einer geplanten Operation mindestens 4 Wochen vorher) zu unterbrechen und erst 2 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 Eulitop 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 KOKs getroffen wird.
Andere Erkrankungen, die mit einer VTE verknüpft sind	Krebs, systemischer Lupus erythematodes, hämolytisch-urämisches Syndrom, chronisch entzündliche Darmerkrankung (Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa) und Sichelzellerkrankheit
Zunehmendes Alter	Insbesondere älter als 35 Jahre

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 zu 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 KOK 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;
- erhöhte Wärme im betroffenen Bein; gerötete oder verfärbte 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 Verwendung von KOK mit einem erhöhten Risiko für arterielle Thromboembolien (Herzinfarkt) oder für zerebrovaskuläre Unfälle (z. B. transitorische ischämische Attacke, Schlaganfall) in Verbindung gebracht. Arterielle thromboembolische Ereignisse können tödlich sein.

Risikofaktoren für ATE

Das Risiko für arterielle thromboembolische Komplikationen oder einen zerebrovaskulären Unfall bei Anwenderinnen von KOK erhöht sich bei Frauen, die Risikofaktoren aufweisen (siehe Tabelle). Eulitop ist kontraindiziert bei Frauen, die einen schweren 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 größer ist als die Summe der einzelnen Faktoren - in diesem Fall muss ihr Gesamtrisiko betrachtet werden. Bei Vorliegen eines ungünstigen Nutzen/Risiko-Verhältnis darf ein KOK 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 KOK anwenden möchten. Frauen über 35 Jahre, die weiterhin rauchen, ist dringend zu empfehlen, eine andere Verhütungsmethode anzuwenden.
Hypertonie	
Adipositas (Body-Mass-Index über 30 kg/m ²)	Das Risiko nimmt mit steigendem BMI deutlich zu. Besonders wichtig bei Frauen mit zusätzlichen Risikofaktoren.
Familiäre Vorbelastung (jede arterielle Thromboembolie bei einem Geschwister oder Elternteil, insbesondere in relativ jungen Jahren, d. h. jünger als 50 Jahre)	Bei Verdacht auf eine genetische Prädisposition ist die Frau zur Beratung an einen Spezialisten zu überweisen, bevor eine Entscheidung über die Anwendung eines KOKs getroffen wird.

Migräne	Ein Anstieg der Häufigkeit oder des Schweregrads der Migräne während der Anwendung von KOK (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 KOK anwenden.

Bei einem zerebrovaskulären Unfall können folgende Symptome auftreten:

- plötzliches Taubheitsgefühl oder Schwäche in Gesicht, Arm oder Bein, besonders auf einer Körperseite;
- plötzliche Gehschwierigkeiten, Schwindelgefühl, Gleichgewichtsverlust oder Koordinationsstörungen;
- plötzliche Verwirrtheit, Sprech- oder Verständnisschwierigkeiten;
- plötzliche Sehstörungen in einem oder beiden Augen;
- plötzliche, schwere oder länger anhaltende Kopfschmerzen unbekannter Ursache;
- Verlust des Bewusstseins oder Ohnmacht mit oder ohne Krampfanfall.

Vorübergehende Symptome deuten auf eine transitorische ischämische Attacke (TIA) hin.

Bei einem Myokardinfarkt (MI) können folgende Symptome auftreten:

- Schmerz, Unbehagen, Druck, Schweregefühl, Enge- oder Völlegefühl in Brust, Arm oder unterhalb des Sternums;
- in den Rücken, Kiefer, Hals, Arm, Magen ausstrahlende Beschwerden;
- Völlegefühl, Indigestion oder Erstickungsgefühl;
- Schwitzen, Übelkeit, Erbrechen oder Schwindelgefühl;
- extreme Schwäche, Angst oder Kurzatmigkeit;
- schnelle oder unregelmäßige Herzschläge.

Wegen der Teratogenität der Antikoagulationstherapie (Cumarine) ist auf eine geeignete alternative Empfängnisverhütung umzusteigen.

Tumoren

Einige epidemiologische Studien weisen darauf hin, dass die langfristige Anwendung von KOK mit einem erhöhten Risiko für Gebärmutterhalskrebs verbunden ist. Es besteht aber immer noch 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, basierend auf 54 epidemiologischen Studien, ergab, dass Frauen, die derzeit KOK einnehmen, ein geringfügig erhöhtes relatives 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 selten auftritt, ist die Anzahl zusätzlicher Brustkrebsfälle bei ehemaligen oder momentanen Anwenderinnen von KOK klein im Vergleich zum Gesamtrisiko für Brustkrebs. Ein Kausalzusammenhang wurde mit diesen Studien nicht bewiesen. Das beobachtete Muster eines erhöh-

ten Risikos kann an einer früheren Diagnose des Brustkrebses bei Anwenderinnen von KOK, den biologischen Wirkungen von KOK oder einer Kombination beider Faktoren liegen. Brustkrebs, der bei Frauen diagnostiziert wird, die irgendwann einmal ein orales Kontrazeptivum verwendet haben, scheint klinisch weit weniger fortgeschritten zu sein als Krebs bei Frauen, die noch nie ein orales Kontrazeptivum verwendet haben.

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 von KOK auftreten, soll ein Lebertumor in die differenzialdiagnostischen Überlegungen einbezogen werden.

Sonstige Erkrankungen

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

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. Bisher konnte kein systemischer Zusammenhang zwischen der Einnahme von KOK und einer klinischen Hypertonie begründet werden. Wenn es bei einer bereits existierenden Hypertonie und der gleichzeitigen Einnahme eines KOK 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 KOKs 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 der Anwendung eines KOKs auftreten bzw. sich verschlechtern. Jedoch konnte der Zusammenhang mit der Anwendung von KOK nicht bewiesen werden: cholestatischer Ikterus und/oder Pruritus, Gallensteine, Porphyrie, systemischer Lupus erythematoses, hämolytisch-urämisches Syndrom, Sydenham-Chorea, Herpes gestationis, Otosklerose-bedingte Schwerhörigkeit, depressive Verstimmungen.

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

Akute oder chronische Störungen der Leberfunktion können eine Unterbrechung der KOK-Anwendung bis zur Normalisierung der Leberfunktionswerte erfordern. 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 KOK einen Einfluss auf die periphere Insulinresistenz und Glucosetoleranz haben können, liegen keinerlei Hinweise auf die Notwendigkeit einer Änderung der Therapieregime bei Diabetikerinnen vor, die niedrig dosierte KOK anwenden (< 0,05 mg Ethinylestradiol). Diabetikerinnen müssen jedoch sorgfältig überwacht werden, insbesondere in der ersten Zeit der Anwendung eines KOKs.

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

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

Jede Tablette dieses Arzneimittels enthält 89,38 mg Lactose. Patientinnen mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Eulitop nicht einnehmen.

Die Filmbeschichtung enthält Allurarot-Aluminium-Komplex (E129) und Sojalecithin, welche sehr selten allergische Reaktionen hervorrufen können.

Ärztliche Untersuchung/Beratung

Vor der Einleitung oder Wiederaufnahme der Behandlung mit Eulitop muss eine vollständige Anamnese (mit Erhebung der Familienanamnese) erfolgen 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 Eulitop 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 Wirksamkeit von KOK kann herabgesetzt sein, wenn z. B. Tabletten vergessen werden (Abschnitt „Wenn die Tabletteneinnahme vergessen wurde“), bei Erbrechen oder Durchfall (Abschnitt „Verhalten bei gastrointestinalen Beschwerden“) oder 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 unregelmäßigen Blutungen ist deshalb erst nach einer Umstellungsphase von ungefähr 3 Zyklen sinnvoll.

Bei mehr als 50 % der Anwenderinnen von Levonorgestrel/Ethinylestradiol-haltigen 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-hormonale Ursachen in Betracht gezogen werden und angemessene diagnostische Maßnahmen zum Ausschluss von Malignität oder Schwangerschaft eingeleitet werden. Eine Ausschabung kann notwendig sein.

Es ist möglich, dass es bei einigen Anwenderinnen im einnahmefreien Intervall zu keiner Abbruchblutung kommt. 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 ausgeschlossen werden, bevor die Anwendung des KOKs fortgesetzt wird.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Hinweis: Die Fachinformation zu den gleichzeitig verabreichten Arzneimitteln sollte konsultiert werden, um potenzielle Wechselwirkungen zu erkennen.

Einfluss anderer Arzneimittel auf Eulitop

Wechselwirkungen können mit Arzneimitteln auftreten, die mikrosomale Enzyme induzieren. Dies kann eine erhöhte *Clearance* von Sexualhormonen zur Folge haben und zu Durchbruchblutungen und/oder kontrazeptivem Versagen führen.

Vorgehen

Eine Enzyminduktion kann bereits nach wenigen Tagen der Behandlung beobachtet werden. Eine maximale Enzyminduktion tritt gewöhnlich innerhalb von wenigen Wochen auf und kann bis zu 4 Wochen nach Absetzen der Therapie anhalten.

Kurzzeittherapie

Frauen, die mit Enzym-induzierenden Arzneimitteln 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 28 Tage nach Absetzen der Behandlung verwendet werden. Wenn eines dieser Arzneimittel auch dann noch weiter eingenommen werden muss, wenn die Blisterpackung des KOK aufgebraucht ist, sollte direkt ohne das übliche einnahmefreie Intervall mit der Einnahme aus der nächsten Blisterpackung des KOK begonnen werden.

Langzeittherapie

Bei Frauen unter einer Langzeittherapie mit Arzneimitteln, die die Leberenzyme induzieren, wird eine andere zuverlässige nicht-hormonale Verhütungsmethode empfohlen.

Verminderte Resorption: Arzneimittel, die die gastrointestinale Motilität erhöhen, z. B. Metoclopramid, können die Hormonresorption reduzieren.

Substanzen, die die Clearance von KOK erhöhen (verminderte Wirksamkeit von KOK durch Enzym-induktion), z. B.:

Barbiturate, Bosentan, Carbamazepin, Phenytoin, Primidon, Rifampicin und HIV-Arzneimittel, wie Ritonavir, Nevirapin und Efavirenz und möglicherweise auch Felbamat, Griseofulvin, Oxcarbazepin, Topiramat und pflanzliche Präparate, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten.

Substanzen mit unterschiedlicher Wirkung auf die Clearance von KOK, z. B.:

Viele Kombinationen von HIV-Proteaseinhibitoren und nicht-nukleosidalen Reverse-Transkriptase-Hemmern, einschließlich Kombinationen mit 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.

Substanzen, die die Clearance von KOK reduzieren (Enzyminhibitoren):

Die klinische Relevanz potentieller Interaktionen mit Enzyminhibitoren ist nicht bekannt.

Die gleichzeitige Gabe starker CYP 3A4-Inhibitoren kann die Plasmakonzentrationen von Estrogenen und Progestin erhöhen.

Für Etoricoxib in Dosierungen von 60 bis 120 mg/Tag wurde gezeigt, dass es die Plasmakonzentrationen von Ethinylestradiol 1,4- oder 1,6-Fach erhöht, wenn gleichzeitig kombinierte hormonelle Kontrazeptiva genommen werden, die 0,035 µg Ethinylestradiol enthalten.

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).

Daher müssen Patientinnen, die Eulitop einnehmen, vor Beginn der Therapie mit diesen Arzneimitteln auf eine alternative Methode zur Empfängnisverhütung wechseln (z. B. ausschließliche Progestagen-Empfängnisverhütung oder nicht-hormonelle Methoden).

Eulitop kann 2 Wochen, nachdem die Einnahme dieser Arzneimittel beendet wurde, wieder angewendet werden.

Einfluss von KOK auf andere Arzneimittel

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

KOK können mit dem Metabolismus verschiedener Arzneimittel interagieren. Ansteigende Plasmakonzentrationen von Ciclosporin wurden bei gleichzeitiger Anwendung mit KOK beschrieben. Für KOK hat sich gezeigt, dass der Metabolismus von Lamotrigin induziert wird, mit dem Ergebnis subtherapeutischer Plasmakonzentrationen von Lamotrigin.

Klinische Daten legen nahe, dass Ethinylestradiol die *Clearance* von CYP1A2-Substraten hemmt, wodurch es zu einer schwachen (z. B. Theopyllin) oder moderaten (z. B. Tizanidin) Erhöhung in deren Plasmakonzentration kommt.

Andere Wechselwirkungen

Laboruntersuchungen

Die Anwendung hormoneller Kontrazeptiva kann die Ergebnisse bestimmter Laboruntersuchungen beeinflussen, so z. B. die biochemischen Parameter der Leber-, Schilddrüsen-, Nebennieren- und Nierenfunktion, die Plasmaspiegel von (Carrier-)Proteinen (z. B. Kortikosteroid-bindendes Globulin und die Lipid-/Lipoproteinfraktionen), die Parameter des Kohlenhydratstoffwechsels im Blut und die Parameter von Gerinnung und Fibrinolyse. Die Veränderungen bewegen sich jedoch im Allgemeinen innerhalb des Normbereichs.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Eulitop ist während der Schwangerschaft nicht indiziert.

Wenn die Frau während der Anwendung von Eulitop schwanger wird, muss die Einnahme sofort abgebrochen werden. In den meisten epidemiologischen Studien wurde jedoch weder ein erhöhtes Risiko für angeborene Defekte bei Kindern von Frauen, die vor ihrer Schwangerschaft KOK eingenommen hatten, noch für irgendwelche teratogenen Wirkungen bei unbeabsichtigter Einnahme von KOK während der Frühschwangerschaft festgestellt.

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

Das Stillen wird durch die Einnahme von KOK beeinflusst, weil diese die Menge der Muttermilch reduzieren und deren Zusammensetzung verändern können.

Daher wird die Anwendung von KOK nicht empfohlen, solange eine Mutter ihr Kind nicht vollständig abgestillt hat. Geringe Mengen der darin enthaltenen kontrazeptiven Steroide und/oder deren Metabolite werden in die Muttermilch ausgeschieden. Diese Mengen können Auswirkungen auf das Kind haben.

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

Eulitop hat keinen oder vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten mit der Anwendung von Eulitop verbundenen Nebenwirkungen sind Übelkeit, Abdominalschmerzen, Gewichtszunahme, Kopfschmerzen, Stimmungsschwankungen, depressive Verstimmungen, Brustschmerzen und Spannungsgefühl in der Brust. Die Nebenwirkungen treten bei $\geq 1\%$ bis $< 10\%$ der Patientinnen auf.

Schwerwiegende Nebenwirkungen sind arterielle und venöse Thromboembolie.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die unerwünschten Arzneimittelwirkungen werden nach ihrer Häufigkeit gruppiert. Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zu Grunde gelegt: Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Gelegentlich ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$) und Selten ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Außerdem wurde über die folgenden Nebenwirkungen bei der Anwendung von KOK berichtet*:

MedDRA Systemorgan-klasse	Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Gelegentlich ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$)	Selten ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$)	nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeitsreaktionen	Verschlimmerung der Symptome eines erblichen und erworbenen Angioödems
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Flüssigkeitsretention		
Psychiatrische Erkrankungen	Depressive Stimmung, Stimmungsveränderung	Libidominderung	Libidosteigerung	
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Migräne		
Augenerkrankungen			Unverträglichkeit für Kontaktlinsen	
Gefäßerkrankungen			Arterielle Thromboembolie (ATE), Venöse Thromboembolie (VTE)	
Erkrankungen des	Übelkeit, Bauchschmerzen	Erbrechen, Diarrhö		

Gastrointestinal- trakts				
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewe- bes		Hautausschlag, Urtikaria	Erythema nodo- sum, Erythema multiforme	
Erkrankungen der Geschlechtsor- gane und der Brustdrüse	Empfindlichkeit der Brust, Brust- schmerzen	Vergrößerung der Brust	Absonderungen aus der Brust, vaginaler Ausfluss	
Untersuchungen	Gewichtszunahme		Gewichtsabnah- me	

*Aufgeführt ist der zur Beschreibung einer bestimmten Nebenwirkung am besten geeignete MedDRA-Begriff (Version 12.0). Synonyme oder verwandte Begriffe sind nicht aufgeführt, sollten jedoch ebenfalls in Betracht gezogen werden.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Bei Anwenderinnen von KOK wurde ein erhöhtes Risiko für arterielle und venöse thrombotische und thromboembolische Ereignisse einschließlich Myokardinfarkt, Schlaganfall, transitorische ischämische Attacken, Venenthrombose und Lungenembolie beobachtet, die in Abschnitt 4.4 eingehender behandelt werden.

Nebenwirkungen mit sehr niedriger Häufigkeit oder verzögertem Auftreten von Symptomen, die in Zusammenhang mit kombinierten oralen Kontrazeptiva stehen, sind im Folgenden aufgeführt (siehe Abschnitte „Gegenanzeigen“ und „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“):

Tumoren

- Die Häufigkeit der Diagnose Brustkrebs ist unter Anwenderinnen von oralen Kontrazeptiva leicht erhöht. Da Brustkrebs bei Frauen unter 40 Jahren selten auftritt, ist das Risiko an Brustkrebs zu erkranken im Verhältnis zum Gesamtrisiko gering. Ein kausaler Zusammenhang mit der Anwendung von KOK ist nicht bekannt.
- Lebertumore (gut- oder bösartig)

Andere Nebenwirkungen

- Erhöhtes Risiko einer Pankreatitis bei Hypertriglyceridämie.
- Hypertonie.
- oder Auftreten oder Verschlechterung von Zuständen, bei denen die Assoziation mit der Verwendung von KOK nicht schlüssig ist: Gelbsucht und/oder Pruritus im Zusammenhang mit Cholestase; Gallensteine; Porphyrie; systemischer Lupus erythematoses; hämolytisch-urämisches Syndrom; Sydenham-Chorea; Herpes gestationis; Otosklerose-bedingter Hörverlust.
- Exogen verabreichte Estrogene können Symptome eines hereditären und erworbenen Angioödems auslösen oder verschlimmern.
- Leberfunktionsstörungen.
- Auswirkungen auf die periphere Insulinresistenz und Glukosetoleranz.
- Morbus Crohn, Colitis ulcerosa.
- Chloasma.

Wechselwirkungen

Durchbruchblutungen und/oder kontrazeptives Versagen können durch Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln (Enzyminduktoren) und oralen Kontrazeptiva verursacht werden (siehe „Einfluss anderer Arzneimittel auf Eulitop“).

Allurarot-Aluminium-Komplex (E129) kann selten und (3-*sn*-Phosphatidyl)cholin (aus Soja) (E322) kann allergische Reaktionen hervorrufen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

4.9 Überdosierung

Es liegen keine Berichte über schwerwiegende unerwünschte Wirkungen einer Überdosierung vor. Symptome die im Fall einer Überdosierung auftreten können umfassen: Übelkeit, Erbrechen und, bei jungen Mädchen, leichte Vaginalblutungen, Durchbruchblutungen. Durchbruchblutungen können selbst bei jungen Mädchen vor der Menarche auftreten, falls das Arzneimittel aus Versehen eingenommen wird. Es gibt kein Antidot; die Behandlung erfolgt symptomatisch.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Die kontrazeptive Wirkung der KOK beruht auf dem Zusammenspiel verschiedener Faktoren. Die wichtigsten dieser Faktoren sind die Verhinderung des Eisprungs und Veränderungen des Zervixschleims.

An klinischen Studien hierzu nahmen 2498 Frauen im Alter zwischen 18 und 40 Jahren teil. Anhand der Ergebnisse dieser Studien wurde für 15.026 Behandlungszyklen ein Pearl Index von insgesamt 0,69 (95 %-Konfidenzintervall 0,30 - 1,36) ermittelt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Levonorgestrel

Resorption

Levonorgestrel wird nach oraler Gabe rasch und nahezu vollständig resorbiert. Maximale Levonorgestrel-Serumkonzentrationen von etwa 2,3 ng/ml werden etwa 1,3 Stunden nach der Einnahme erreicht. Levonorgestrel ist nach oraler Einnahme nahezu vollständig bioverfügbar.

Verteilung

Levonorgestrel ist an Serumalbumin und sexualhormonbindendes Globulin (SHBG) gebunden. Nur 1,1 % der Gesamtkonzentration des Wirkstoffes 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 Proteinfractionen. Die Induktion des bindenden Proteins verursacht einen Anstieg der

SHBG-gebundenen Fraktion und eine Abnahme der albumin-gebundenen Fraktion. Das scheinbare Verteilungsvolumen von Levonorgestrel beträgt nach einer einmaligen Dosis 129 l.

Biotransformation

Levonorgestrel (LNG) wird weitgehend metabolisiert. Die wichtigsten Stoffwechselwege sind die Reduktion der Δ 4-3-oxo-Gruppe und Hydroxylierung an Position 2 α , 1 β und 16 β und anschließender Konjugation. Darüber hinaus ist CYP3A4 am oxidativen Metabolismus von LNG beteiligt. *In-vitro*-Studien lassen jedoch darauf schließen, dass die Metabolisierung weniger relevant ist als Reduktion und Konjugation.

Die metabolische *Clearance*-Rate aus dem Serum beträgt etwa 1,0 ml/min/kg.

Elimination

Die Serumspiegel von Levonorgestrel sinken in zwei Phasen. Die terminale Phase ist durch eine Halbwertszeit von etwa 25 Stunden gekennzeichnet. Levonorgestrel wird nicht in unveränderter Form ausgeschieden. Das Verhältnis von urinärer zu biliärer (im Fäzes) Exkretion seiner Metaboliten beträgt etwa 1:1. Die Halbwertszeit der Metaboliten-Exkretion beträgt etwa 1 Tag.

Fließgleichgewicht (Steady State)

Während der kontinuierlichen Anwendung 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 1,6-Fache 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

Oral verabreichtes Ethinylestradiol wird rasch und vollständig resorbiert. Nach der Einnahme einer Eulitop Tablette werden die maximalen Serumkonzentrationen von ca. 50 pg/ml innerhalb von 1 - 2 Stunden erreicht. Bei der Resorption und im Zuge des First-Pass-Metabolismus in der Leber wird Ethinylestradiol zum großen Teil verstoffwechselt; die mittlere orale Bioverfügbarkeit beträgt daher etwa 45 % (interindividuelle Schwankungsbreite ca. 20 - 65 %).

Verteilung

Ethinylestradiol wird in hohem Maße (zu ca. 98 %), aber nicht spezifisch an Serumalbumin gebunden und induziert einen Anstieg der SHBG-Konzentration im Serum. Das scheinbare Verteilungsvolumen von Ethinylestradiol beträgt 2,8 - 8,6 l/kg.

Biotransformation

Ethinylestradiol unterliegt sowohl in der Dünndarmschleimhaut als auch in der Leber einer präsystemischen Konjugation. Ethinylestradiol wird hauptsächlich durch aromatische Hydroxylierung abgebaut; dabei entstehen verschiedene hydroxylierte und methylierte Metaboliten, die entweder als freie Metabolite oder als Glukuronid- oder Sulfatkonjugate im Serum vorliegen. Die metabolische *Clearance*-Rate aus dem Serum beträgt 2,3 - 7 ml/min/kg.

In *in-vitro*-Studien ist Ethinylestradiol ein reversibler Inhibitor von CYP2C19, CYP1A1 und CYP1A2, sowie ein Mechanismus-basierter Inhibitor von CYP3A4/5, CYP2C8, und CYP2J2.

Elimination

Die Ethinylestradiolspiegel im Serum gehen in zwei Phasen zurück, die durch Halbwertszeiten von ca. 1 Stunde bzw. 10 - 20 Stunden charakterisiert sind.

Ethinylestradiol wird nicht in unveränderter Form ausgeschieden. Seine Metaboliten werden im Verhältnis 4:6 mit dem Urin und mit der Galle ausgeschieden; die Halbwertszeit beträgt etwa 1 Tag.

Steady-State-Bedingungen

Die Ethinylestradiol-Konzentration im Serum steigt nach kontinuierlicher Einnahme von Eulitop auf ungefähr das Doppelte an. Aufgrund der variablen Halbwertszeit der Serum-Clearance in der Terminalphase und der einmal täglichen Einnahme werden die *Steady-State*-Bedingungen nach ungefähr einer Woche erreicht.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Studien (allgemeine Toxizität, Genotoxizität, karzinogenes Potential und Reproduktionstoxizität) haben keine anderen Effekte gezeigt als solche, die durch das bekannte hormonale Profil von Ethinylestradiol und Levonorgestrel erklärt werden können.

Jedoch sollte bedacht werden, dass Sexualsteroiden das Wachstum bestimmter hormonabhängiger Gewebe und Tumoren fördern können.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Lactose

Povidon K30

Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]

Filmüberzug:

Poly(vinylalkohol)

Talkum

Titandioxid (E171)

Macrogol 3350

Allurarot-Aluminium-Komplex (E129)

(3-*sn*-Phosphatidyl)cholin (aus Soja) (E322)

Eisen(III)-oxid (E172)

Indigocarmin-Aluminiumsalz (E132)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackung aus Aluminium-Durchdrückfolie und PVC/PVDC-Film.

Das Präparat ist in Faltschachteln mit 1, 3 und 6 Blisterpackungen (Kalenderpackungen) erhältlich; jede Blisterpackung enthält 21 Tabletten.

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 beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Eugia Pharma (Malta) Limited
Vault 14, Level 2,
Valletta Waterfront,
Floriana FRN 1914
Malta

Mitvertreiber

PUREN Pharma GmbH & Co. KG
Willy-Brandt-Allee 2
81829 München
Deutschland
Telefon: 089/558909 - 0
Telefax: 089/558909 - 240

8. ZULASSUNGSNUMMER

89042.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 26. November 2013
Datum der Verlängerung der Zulassung: 04. Januar 2019

10. STAND DER INFORMATION

11.2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig