

<p><b>1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS</b> illina® 0,10 mg/0,02 mg überzogene Tabletten</p>	<p>eingenommenen Kombinationspräparates begonnen.</p>	<p>1. Die Tabletteneinnahme darf nicht länger als 7 Tage unterbrochen werden. 2. Um eine ausreichende Suppression des Hypothalamus-Hypophysen-Ovarialsystems zu erreichen, ist eine Tabletteneinnahme über mindestens 7 Tage erforderlich.</p>
<p><b>2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG</b></p>	<p>Wechsel von einem Gestagenmonopräparat (Minipille, Injektion, Implantat) oder von einem Intrauterinsystem (IUS)</p>	<p>Daraus ergibt sich folgendes Vorgehen:</p>
<p>1 überzogene Tablette enthält 0,10 mg Levonorgestrel und 0,02 mg Ethinylestradiol.</p> <p>Sonstige Bestandteile: 1 überzogene Tablette enthält 31,76 mg Lactose-Monohydrat und 19,66 mg Sucrose.</p>	<p>Bei vorheriger Einnahme der Minipille kann an jedem beliebigen Tag gewechselt werden. Die Umstellung von einem Implantat oder Intrauterinsystem muss am Tag der Entfernung erfolgen, die von einem Injektionspräparat zu dem Zeitpunkt, an dem die nächste Injektion fällig wäre. Jedoch ist in allen Fällen während der ersten 7 Tage der Einnahme von illina eine zusätzliche nicht hormonale Verhütungsmethode erforderlich.</p>	<p>1. Woche</p>
<p>Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.</p>	<p><b>Nach einem Abort im 1. Trimenon</b></p>	<p>Die Anwenderin sollte die letzte vergessene Tablette einnehmen, sobald sie merkt, dass sie diese vergessen hat, selbst wenn dies bedeutet, dass sie 2 Tabletten zur gleichen Zeit einnimmt. Die weitere Tabletteneinnahme erfolgt dann zur gewohnten Zeit. In den nächsten 7 Tagen soll jedoch zusätzlich eine Barrieremethode, z. B. ein Kondom, angewendet werden. Wenn in den vorausgegangenen 7 Tagen Geschlechtsverkehr stattgefunden hat, sollte die Möglichkeit einer Schwangerschaft in Betracht gezogen werden. Das Risiko einer Schwangerschaft ist umso höher, je mehr Tabletten vergessen wurden und je näher dies zeitlich am regulären einnahmefreien Intervall liegt.</p>
<p><b>3. DARREICHUNGSFORM</b></p>	<p>Überzogene Tablette</p>	<p>2. Woche</p>
<p>Weiße, runde, bikonvexe und überzogene Tablette</p>	<p><b>Nach einer Geburt oder einem Abort im 2. Trimenon</b></p>	<p>Die Anwenderin sollte die letzte vergessene Tablette einnehmen, sobald sie bemerkt, dass sie diese vergessen hat, auch wenn dies bedeutet, dass 2 Tabletten zur gleichen Zeit einzunehmen sind. Die weitere Einnahme der Tabletten erfolgt dann zur üblichen Zeit. Vorausgesetzt, dass die Einnahme der Tabletten an den 7 Tagen vor der ersten vergessenen Tablette korrekt erfolgt ist, besteht keine Notwendigkeit, zusätzliche Maßnahmen zur Empfängnisverhütung anzuwenden. War dies nicht der Fall, soll die Anwendung zusätzlicher kontrazeptiver Maßnahmen über 7 Tage empfohlen werden.</p>
<p><b>4. KLINISCHE ANGABEN</b></p>	<p><b>4.1 Anwendungsgebiete</b></p>	<p>3. Woche</p>
<p>Orale Kontrazeption</p>	<p>Anwendung in der Stillzeit siehe Abschnitt 4.6</p>	<p>Aufgrund des bevorstehenden 7-tägigen einnahmefreien Intervalls ist ein voller Konzeptionsschutz nicht mehr gewährleistet. Jedoch lässt sich eine Herabsetzung der empfängnisverhütenden Wirkung durch eine Anpassung des Einnahmeschemas verhindern. Bei Einhalten einer der beiden folgenden Vorgehensweisen besteht daher keine Notwendigkeit zusätzlicher kontrazeptiver Maßnahmen, vorausgesetzt, die Tabletteneinnahme an den 7 Tagen vor der ersten vergessenen Tablette erfolgte korrekt. Wenn dies nicht der Fall ist, soll die Anwenderin wie unter Punkt 1 beschrieben vorgehen und außerdem in den nächsten 7 Tagen zusätzliche Maßnahmen zur Empfängnisverhütung anwenden.</p>
<p><b>4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung</b></p>	<p>Die Tabletten müssen jeden Tag etwa zur gleichen Zeit, falls erforderlich mit etwas Flüssigkeit, in der auf der Blisterpackung angegebenen Reihenfolge eingenommen werden. An 21 aufeinander folgenden Tagen muss jeweils 1 Tablette täglich eingenommen werden. Mit der Einnahme der Tabletten aus der nächsten Blisterpackung wird nach einer 7-tägigen Einnahmepause begonnen, in der es üblicherweise zu einer Abbruchblutung kommt. Diese beginnt in der Regel 2-3 Tage nach Einnahme der letzten Tablette und kann noch andauern, wenn mit der Einnahme aus der nächsten Blisterpackung begonnen wird.</p>	<p>1. Die Anwenderin soll die Einnahme der letzten vergessenen Tablette so schnell</p>
<p><b>Beginn der Einnahme von illina</b></p>	<p><u>Keine vorherige Einnahme hormonaler Kontrazeptiva im letzten Monat</u></p>	<p>1. Die Anwenderin soll die Einnahme der letzten vergessenen Tablette so schnell</p>
<p>Mit der Tabletteneinnahme ist am 1. Tag des natürlichen Zyklus (d. h. am 1. Tag der Menstruationsblutung) zu beginnen. Wenn die Einnahme zwischen Tag 2 und 5 begonnen wird, ist während der ersten 7 Tage des Einnahmeyzyklus eine zusätzliche nicht hormonale Verhütungsmethode erforderlich.</p>	<p><u>Wechsel von einem anderen kombinierten hormonalen Kontrazeptivum (kombiniertes orales Kontrazeptivum [KOK], Vaginalring, transdermales Pflaster)</u></p>	<p>1. Die Anwenderin soll die Einnahme der letzten vergessenen Tablette so schnell</p>
<p>Mit der Einnahme von illina wird am Tag nach dem üblichen tablettenfreien (ringfreien, pflasterfreien) Intervall beziehungsweise am Tag nach der Einnahme der letzten wirkstofffreien Tablette des zuvor</p>	<p><u>Wechsel von einem Gestagenmonopräparat (Minipille, Injektion, Implantat) oder von einem Intrauterinsystem (IUS)</u></p>	<p>1. Die Anwenderin soll die Einnahme der letzten vergessenen Tablette so schnell</p>
<p>eingenommenen Kombinationspräparates begonnen.</p>	<p>Bei vorheriger Einnahme der Minipille kann an jedem beliebigen Tag gewechselt werden. Die Umstellung von einem Implantat oder Intrauterinsystem muss am Tag der Entfernung erfolgen, die von einem Injektionspräparat zu dem Zeitpunkt, an dem die nächste Injektion fällig wäre. Jedoch ist in allen Fällen während der ersten 7 Tage der Einnahme von illina eine zusätzliche nicht hormonale Verhütungsmethode erforderlich.</p>	<p>1. Die Anwenderin soll die Einnahme der letzten vergessenen Tablette so schnell</p>
<p>Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.</p>	<p><b>Nach einem Abort im 1. Trimenon</b></p>	<p>1. Die Anwenderin soll die Einnahme der letzten vergessenen Tablette so schnell</p>
<p>Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.</p>	<p><b>Nach einer Geburt oder einem Abort im 2. Trimenon</b></p>	<p>1. Die Anwenderin soll die Einnahme der letzten vergessenen Tablette so schnell</p>
<p>Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.</p>	<p><b>Nach einem Abort im 1. Trimenon</b></p>	<p>1. Die Anwenderin soll die Einnahme der letzten vergessenen Tablette so schnell</p>
<p>Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.</p>	<p><b>Nach einer Geburt oder einem Abort im 2. Trimenon</b></p>	<p>1. Die Anwenderin soll die Einnahme der letzten vergessenen Tablette so schnell</p>
<p>Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.</p>	<p><b>Nach einem Abort im 1. Trimenon</b></p>	<p>1. Die Anwenderin soll die Einnahme der letzten vergessenen Tablette so schnell</p>
<p>Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.</p>	<p><b>Nach einer Geburt oder einem Abort im 2. Trimenon</b></p>	<p>1. Die Anwenderin soll die Einnahme der letzten vergessenen Tablette so schnell</p>
<p>Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.</p>	<p><b>Nach einem Abort im 1. Trimenon</b></p>	<p>1. Die Anwenderin soll die Einnahme der letzten vergessenen Tablette so schnell</p>
<p>Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.</p>	<p><b>Nach einer Geburt oder einem Abort im 2. Trimenon</b></p>	<p>1. Die Anwenderin soll die Einnahme der letzten vergessenen Tablette so schnell</p>
<p>Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.</p>	<p><b>Nach einem Abort im 1. Trimenon</b></p>	<p>1. Die Anwenderin soll die Einnahme der letzten vergessenen Tablette so schnell</p>
<p>Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.</p>	<p><b>Nach einer Geburt oder einem Abort im 2. Trimenon</b></p>	<p>1. Die Anwenderin soll die Einnahme der letzten vergessenen Tablette so schnell</p>
<p>Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.</p>	<p><b>Nach einem Abort im 1. Trimenon</b></p>	<p>1. Die Anwenderin soll die Einnahme der letzten vergessenen Tablette so schnell</p>
<p>Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.</p>	<p><b>Nach einer Geburt oder einem Abort im 2. Trimenon</b></p>	<p>1. Die Anwenderin soll die Einnahme der letzten vergessenen Tablette so schnell</p>
<p>Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.</p>	<p><b>Nach einem Abort im 1. Trimenon</b></p>	<p>1. Die Anwenderin soll die Einnahme der letzten vergessenen Tablette so schnell</p>
<p>Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.</p>	<p><b>Nach einer Geburt oder einem Abort im 2. Trimenon</b></p>	<p>1. Die Anwenderin soll die Einnahme der letzten vergessenen Tablette so schnell</p>
<p>Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.</p>	<p><b>Nach einem Abort im 1. Trimenon</b></p>	<p>1. Die Anwenderin soll die Einnahme der letzten vergessenen Tablette so schnell</p>
<p>Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.</p>	<p><b>Nach einer Geburt oder einem Abort im 2. Trimenon</b></p>	<p>1. Die Anwenderin soll die Einnahme der letzten vergessenen Tablette so schnell</p>
<p>Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.</p>	<p><b>Nach einem Abort im 1. Trimenon</b></p>	<p>1. Die Anwenderin soll die Einnahme der letzten vergessenen Tablette so schnell</p>
<p>Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.</p>	<p><b>Nach einer Geburt oder einem Abort im 2. Trimenon</b></p>	<p>1. Die Anwenderin soll die Einnahme der letzten vergessenen Tablette so schnell</p>
<p>Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.</p>	<p><b>Nach einem Abort im 1. Trimenon</b></p>	<p>1. Die Anwenderin soll die Einnahme der letzten vergessenen Tablette so schnell</p>
<p>Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.</p>	<p><b>Nach einer Geburt oder einem Abort im 2. Trimenon</b></p>	<p>1. Die Anwenderin soll die Einnahme der letzten vergessenen Tablette so schnell</p>
<p>Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.</p>	<p><b>Nach einem Abort im 1. Trimenon</b></p>	<p>1. Die Anwenderin soll die Einnahme der letzten vergessenen Tablette so schnell</p>
<p>Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.</p>	<p><b>Nach einer Geburt oder einem Abort im 2. Trimenon</b></p>	<p>1. Die Anwenderin soll die Einnahme der letzten vergessenen Tablette so schnell</p>
<p>Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.</p>	<p><b>Nach einem Abort im 1. Trimenon</b></p>	<p>1. Die Anwenderin soll die Einnahme der letzten vergessenen Tablette so schnell</p>
<p>Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.</p>	<p><b>Nach einer Geburt oder einem Abort im 2. Trimenon</b></p>	<p>1. Die Anwenderin soll die Einnahme der letzten vergessenen Tablette so schnell</p>
<p>Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.</p>	<p><b>Nach einem Abort im 1. Trimenon</b></p>	<p>1. Die Anwenderin soll die Einnahme der letzten vergessenen Tablette so schnell</p>
<p>Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.</p>	<p><b>Nach einer Geburt oder einem Abort im 2. Trimenon</b></p>	<p>1. Die Anwenderin soll die Einnahme der letzten vergessenen Tablette so schnell</p>
<p>Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.</p>	<p><b>Nach einem Abort im 1. Trimenon</b></p>	<p>1. Die Anwenderin soll die Einnahme der letzten vergessenen Tablette so schnell</p>
<p>Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.</p>	<p><b>Nach einer Geburt oder einem Abort im 2. Trimenon</b></p>	<p>1. Die Anwenderin soll die Einnahme der letzten vergessenen Tablette so schnell</p>
<p>Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.</p>	<p><b>Nach einem Abort im 1. Trimenon</b></p>	<p>1. Die Anwenderin soll die Einnahme der letzten vergessenen Tablette so schnell</p>
<p>Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.</p>	<p><b>Nach einer Geburt oder einem Abort im 2. Trimenon</b></p>	<p>1. Die Anwenderin soll die Einnahme der letzten vergessenen Tablette so schnell</p>
<p>Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.</p>	<p><b>Nach einem Abort im 1. Trimenon</b></p>	<p>1. Die Anwenderin soll die Einnahme der letzten vergessenen Tablette so schnell</p>
<p>Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.</p>	<p><b>Nach einer Geburt oder einem Abort im 2. Trimenon</b></p>	<p>1. Die Anwenderin soll die Einnahme der letzten vergessenen Tablette so schnell</p>
<p>Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.</p>	<p><b>Nach einem Abort im 1. Trimenon</b></p>	<p>1. Die Anwenderin soll die Einnahme der letzten vergessenen Tablette so schnell</p>
<p>Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.</p>	<p><b>Nach einer Geburt oder einem Abort im 2. Trimenon</b></p>	<p>1. Die Anwenderin soll die Einnahme der letzten vergessenen Tablette so schnell</p>
<p>Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.</p>	<p><b>Nach einem Abort im 1. Trimenon</b></p>	<p>1. Die Anwenderin soll die Einnahme der letzten vergessenen Tablette so schnell</p>
<p>Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.</p>	<p><b>Nach einer Geburt oder einem Abort im 2. Trimenon</b></p>	<p>1. Die Anwenderin soll die Einnahme der letzten vergessenen Tablette so schnell</p>
<p>Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.</p>	<p><b>Nach einem Abort im 1. Trimenon</b></p>	<p>1. Die Anwenderin soll die Einnahme der letzten vergessenen Tablette so schnell</p>
<p>Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.</p>	<p><b>Nach einer Geburt oder einem Abort im 2. Trimenon</b></p>	<p>1. Die Anwenderin soll die Einnahme der letzten vergessenen Tablette so schnell</p>
<p>Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.</p>	<p><b>Nach einem Abort im 1. Trimenon</b></p>	<p>1. Die Anwenderin soll die Einnahme der letzten vergessenen Tablette so schnell</p>
<p>Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.</p>	<p><b>Nach einer Geburt oder einem Abort im 2. Trimenon</b></p>	<p>1. Die Anwenderin soll die Einnahme der letzten vergessenen Tablette so schnell</p>
<p>Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.</p>	<p><b>Nach einem Abort im 1. Trimenon</b></p>	<p>1. Die Anwenderin soll die Einnahme der letzten vergessenen Tablette so schnell</p>
<p>Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.</p>	<p><b>Nach einer Geburt oder einem Abort im 2. Trimenon</b></p>	<p>1. Die Anwenderin soll die Einnahme der letzten vergessenen Tablette so schnell</p>
<p>Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.</p>	<p><b>Nach einem Abort im 1. Trimenon</b></p>	<p>1. Die Anwenderin soll die Einnahme der letzten vergessenen Tablette so schnell</p>
<p>Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.</p>	<p><b>Nach einer Geburt oder einem Abort im 2. Trimenon</b></p>	<p>1. Die Anwenderin soll die Einnahme der letzten vergessenen Tablette so schnell</p>
<p>Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.</p>	<p><b>Nach einem Abort im 1. Trimenon</b></p>	<p>1. Die Anwenderin soll die Einnahme der letzten vergessenen Tablette so schnell</p>
<p>Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.</p>	<p><b>Nach einer Geburt oder einem Abort im 2. Trimenon</b></p>	<p>1. Die Anwenderin soll die Einnahme der letzten vergessenen Tablette so schnell</p>
<p>Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.</p>	<p><b>Nach einem Abort im 1. Trimenon</b></p>	<p>1. Die Anwenderin soll die Einnahme der letzten vergessenen Tablette so schnell</p>
<p>Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.</p>	<p><b>Nach einer Geburt oder einem Abort im 2. Trimenon</b></p>	<p>1. Die Anwenderin soll die Einnahme der letzten vergessenen Tablette so schnell</p>
<p>Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.</p>	<p><b>Nach einem Abort im 1. Trimenon</b></p>	<p>1. Die Anwenderin soll die Einnahme der letzten vergessenen Tablette so schnell</p>
<p>Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.</p>	<p><b>Nach einer Geburt oder einem Abort im 2. Trimenon</b></p>	<p>1. Die Anwenderin soll die Einnahme der letzten vergessenen Tablette</p>

wie möglich nachholen, auch wenn dies bedeutet, dass 2 Tabletten zur gleichen Zeit eingenommen werden. Die Einnahme der restlichen Tabletten erfolgt dann wieder zur üblichen Zeit. Mit der Einnahme aus der nächsten Blisterpackung wird direkt nach Aufbrauchen der aktuellen Blisterpackung begonnen, d. h. zwischen den beiden Blisterpackungen liegt kein einnahmefreies Intervall. Es ist unwahrscheinlich, dass es bei der Anwenderin vor Aufbrauchen der zweiten Blisterpackung zu einer Abbruchblutung kommt, allerdings können noch während der Einnahme Schmier- oder Durchbruchblutungen auftreten.

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

Wenn die Anwenderin mehr als 1 Tablette vergessen hat, sollte bis zur nächsten üblichen Entzugsblutung eine nicht hormonale Verhütungsmethode angewendet werden.

Wenn nach vergessener Einnahme die übliche Entzugsblutung ausbleibt, muss eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden, bevor mit einer neuen Blisterpackung begonnen wird.

**Verhalten bei Erbrechen oder Durchfall**  
Bei Erbrechen oder schwerem Durchfall innerhalb der ersten 3-4 Stunden nach der Einnahme von illina werden die Wirkstoffe möglicherweise nicht vollständig aufgenommen und es sollten zusätzliche empfängnisverhütende Maßnahmen angewendet werden. Weiterhin gelten dieselben Anwendungshinweise wie bei vergessener Tabletteneinnahme. Wenn das gewohnte Einnahmeschema beibehalten werden soll, muss die zusätzlich einzunehmende Tablette aus einer anderen Blisterpackung eingenommen werden. Bei anhaltenden oder wiederkehrenden gastrointestinalen Störungen sollten zusätzlich nicht hormonale Verhütungsmethoden angewendet werden.

**Verschieben des Terms der Menstruation und Veränderung des Wochentags des Menstruationsbeginns**  
Um die Entzugsblutung hinauszuschieben, soll nach Aufbrauchen einer Blisterpackung illina direkt ohne einnahmefreies Intervall mit der Einnahme aus der nächsten Blisterpackung begonnen werden. Die Entzugsblutung kann so lange wie ge-

wünscht verzögert werden, maximal bis zum Ende der zweiten Blisterpackung. Während dieser Zeit kann es zu Durchbruch- oder Schmierblutungen kommen. Nach der regulären 7-tägigen Einnahmepause kann die Einnahme von illina wie üblich fortgesetzt werden.

Zur Verschiebung des Beginns der Menstruation auf einen anderen Wochentag kann das nächste einnahmefreie Intervall um die gewünschte Zahl von Tagen verkürzt werden. Je kürzer das einnahmefreie Intervall, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit, dass die Abbruchblutung ausbleibt und während der Einnahme aus der folgenden Packung Durchbruch- bzw. Schmierblutungen auftreten (genau wie beim Hinauszögern der Menstruation).

### 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:

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile
- bestehende oder vorausgegangene venöse Thrombose (tiefe Venenthrombose, Lungenembolie)
- bestehende oder vorausgegangene arterielle Thrombose (z. B. Myokardinfarkt) und deren Prodromalstadien (z. B. transitorisch ischämische Attacke, Angina pectoris)
- Vorliegen eines schwerwiegenden oder mehrerer Risikofaktoren für die Entstehung einer arteriellen Thrombose:
  - Diabetes mellitus mit Gefäßbeteiligung
  - schwere Hypertonie
  - schwere Fettstoffwechselstörungen
- erbliche oder erworbene Prädisposition für venöse oder arterielle Thrombosen wie z. B. durch Resistenz gegen aktivierte Protein C (APC), Antithrombin-III-Mangel, Protein-C-Mangel, Protein-S-Mangel, Hyperhomocystämie und Antiphospholipid-Antikörper (Antikardiolipin-Antikörper, Lupus-Antikoagulans)
- bestehender oder vorausgegangener zerebrovaskulärer Insult
- Migräne mit fokalen neurologischen Symptomen in der Vorgeschichte
- bestehende oder vorausgegangene Pankreatitis, wenn diese mit schwerer Hypertriglyceridämie einhergeht
- bestehende oder vorausgegangene schwerwiegende Lebererkrankung, so lange sich die Leberfunktion nicht normalisiert hat (auch Dubin-Johnson- und Rotor-Syndrom)

- bestehende oder vorausgegangene Leberumoren (gutartig oder bösartig)
- bekannte oder vermutete sexualmonabhängige maligne Tumoren (z. B. der Genitalorgane oder der Brust)
- diagnostisch nicht abgeklärte vaginale Blutungen
- Amenorrhö unbekannter Ursache

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

#### Warnhinweise

Bei Vorliegen einer der unten aufgeführten Erkrankungen/Risikofaktoren sollen die Vorteile der Anwendung des KOK gegen die möglichen Risiken für jede einzelne Frau abgewogen und mit ihr besprochen werden, bevor sie sich dafür entscheidet, mit der Anwendung zu beginnen. Bei Verschlechterung oder Erstaufreten einer dieser Erkrankungen oder Risikofaktoren muss die Anwenderin ihren Arzt aufsuchen, der dann entscheidet, ob das Arzneimittel abgesetzt werden soll.

#### **Gefäßerkrankungen**

Epidemiologische Studien haben gezeigt, dass die Inzidenz venöser Thromboembolien (VTE) bei Anwenderinnen oraler Kontrazeptiva mit niedrigem Estrogengehalt (< 50 µg Ethinylestradiol) bei etwa 20-40 Fällen pro 100.000 Frauenjahre liegt, diese Schätzung des Risikos schwankt jedoch in Abhängigkeit vom Gestagen. Im Vergleich dazu beträgt die Inzidenz unter den Nichtanwenderinnen 5-10 Fälle pro 100.000 Frauenjahre.

Die Anwendung jedes kombinierten oralen Kontrazeptivums birgt ein erhöhtes Risiko für das Auftreten venöser Thromboembolien (VTE) im Vergleich zur Nichtanwendung.

Das zusätzliche VTE-Risiko ist während des 1. Jahres einer erstmaligen Anwendung eines KOK am höchsten. Dieses erhöhte Risiko bei der Anwendung eines KOK ist niedriger als das VTE-Risiko bei einer Schwangerschaft, das auf 60 Fälle pro 100.000 Schwangerschaften geschätzt wird. In 1-2 % der Fälle verläuft eine VTE tödlich.

Das absolute Gesamtrisiko (Inzidenz) für VTE bei levonorgestrelhaltigen kombinierten oralen Kontrazeptiva mit einem Gehalt von 30 µg Ethinylestradiol beläuft sich auf etwa 20 Fälle pro 100.000 Frauen-Anwendungsjahre.

Epidemiologische Studien deuten auf einen Zusammenhang hin zwischen der Anwendung von KOK und einem erhöhten Risiko für Myokardinfarkt, transitorische ischämische Attacken und für Schlaganfall.

Bei Anwenderinnen oraler Kontrazeptiva wurde sehr selten von Thrombosen in an-

deren Blutgefäßabschnitten, z. B. in den Leber-, Mesenterial-, Nieren- oder Netzhautvenen und -arterien, berichtet. Es besteht kein Konsens darüber, ob das Auftreten solcher Ereignisse in Zusammenhang mit der Einnahme von hormonalen Kontrazeptiva steht.

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

- ungewöhnliche Schmerzen und/oder Schwellungen an einem Bein
- plötzlich einsetzende starke Schmerzen in der Brust, möglicherweise in den linken Arm ausstrahlend
- plötzlich auftretende Atemnot
- plötzlich auftretender Husten
- ungewöhnliche, starke oder anhaltende Kopfschmerzen
- erstmaliges Auftreten, gehäuftes Auftreten oder Verschlimmerung einer Migräne
- plötzlicher partieller oder kompletter Visusverlust
- Diplopie
- undeutliche Sprache oder Aphasie
- Vertigo
- Kollaps mit oder ohne fokalem Krampfanfall
- plötzliche Schwäche oder ausgeprägtes Taubheitsgefühl einer Körperseite oder eines Körperteils
- Störungen der Motorik
- „akutes“ Abdomen

Das Auftreten eines oder mehrerer dieser Symptome kann ein Grund für das sofortige Absetzen von illina sein.

Das Risiko venöser thromboembolischer Komplikationen bei Anwenderinnen von KOK steigt mit:

- zunehmendem Alter
- einer positiven Familienanamnese (Auftreten von venösen Thromboembolien bei einem der Geschwister oder einem Elternteil in einem relativ jungen Alter). Wenn eine erbliche Prädisposition vermutet wird, sollte eine fachärztliche Abklärung erfolgen, bevor über die Anwendung eines kombinierten oralen Kontrazeptivums entschieden wird.
- längerfristiger Immobilisierung, größeren chirurgischen Eingriffen, operativen Eingriffen an den Beinen oder ausgedehnten Traumen. In diesen Situationen ist es ratsam, die „Pille“ abzusetzen (im Falle eines elektiven chirurgischen Eingriffs mindestens 4 Wochen vorher) und mit der Einnahme erst wieder 2 Wochen nach vollständiger Mobilisierung zu beginnen. Es sollte eine Thromboseprophylaxe in Betracht gezogen werden, falls die „Pille“ nicht rechtzeitig abgesetzt worden ist.

- erheblichem Übergewicht (Body-Mass-Index über 30 kg/m<sup>2</sup>)
- Über die mögliche Bedeutung von Varizen oder oberflächlicher Thrombophlebitis bei erstmaligem Auftreten oder progredientem Verlauf einer venösen Thrombose besteht kein Konsens.

Das Risiko arterieller thromboembolischer Komplikationen oder eines zerebrovaskulären Insults bei Anwenderinnen kombinierter oraler Kontrazeptiva steigt mit:

- zunehmendem Alter
- Rauchen (Frauen über 35 Jahre sollte dringend geraten werden, nicht zu rauchen, wenn sie KOK anwenden möchten.)
- Fettstoffwechselstörungen
- Hypertonie
- Migräne, insbesondere Migräne mit fokalen neurologischen Symptomen
- Herzkloppenerkrankung
- Vorhofflimmern

Das Vorhandensein eines schwerwiegenden Risikofaktors oder multipler Risikofaktoren für venöse bzw. arterielle Gefäßerkrankungen kann ebenfalls eine Kontraindikation darstellen. Die Möglichkeit einer Antikoagulanzen-Therapie sollte auch in Betracht gezogen werden. Anwenderinnen von KOK sind besonders darauf hinzuweisen, bei möglichen Symptomen einer Thrombose ihre Ärztin/ihren Arzt aufzusuchen. Bei vermuteter oder bestätigter Thrombose ist das KOK abzusetzen. Wegen der Teratogenität der Antikoagulanzen-Therapie (Cumarine) ist auf eine geeignete alternative Empfängnisverhütung umzusteigen.

Zu beachten ist ein erhöhtes Risiko für das Auftreten thromboembolischer Ereignisse im Wochenbett (siehe Abschnitt 4.6).

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

Eine Zunahme der Häufigkeit oder Schwere von Migräneanfällen unter der Anwendung von KOKs (die ein Prodromalzeichen für ein zerebrovaskuläres Ereignis sein können) kann Grund zum sofortigen Absetzen des KOK sein.

Biochemische Faktoren, die eventuell auf eine angeborene oder erworbene Neigung zu venösen oder arteriellen Thrombosen hindeuten, sind u. a. Resistenz gegen Aktiviertes Protein C (APC), Hyperhomocysteinämie, Mangel an Antithrombin III, Protein-C- oder Protein-S-Mangel sowie positive Phospholipid-Antikörper (Anti-Kardiolipin-Antikörper, LE-Antikörper).

### 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 Uneinigkeit darüber, in welchem Ausmaß dieser Befund auch auf das Sexualverhalten und auf andere Faktoren, wie z. B. das humane Papillomavirus (HPV), zurückzuführen ist.

Eine Meta-Analyse, 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 kombinierten oralen Kontrazeptiva allmählich zurück. Da Brustkrebs bei Frauen unter 40 Jahren relativ selten auftritt, ist die Anzahl zusätzlicher Brustkrebsfälle bei ehemaligen oder momentanen Anwenderinnen kombinierter oraler Kontrazeptiva klein im Vergleich zum Gesamtrisiko für Brustkrebs. Ein Kausalzusammenhang wurde mit diesen Studien nicht bewiesen. Das beobachtete Muster eines erhöhten Risikos kann an einer früheren Diagnose des Brustkrebses bei Anwenderinnen kombinierter oraler Kontrazeptiva, den biologischen Wirkungen kombinierter oraler Kontrazeptiva 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.

Alle Frauen, besonders wenn sie über 35 Jahre alt sind, sollten während der Einnahme der „Pille“ regelmäßige Brustuntersuchungen durchführen lassen.

In seltenen Fällen sind bei Anwenderinnen von KOK gutartige und noch seltener bösartige Lebertumoren beobachtet worden. In Einzelfällen führten diese Tumoren zu lebensbedrohlichen intraabdominalen Blutungen. Wenn starke Oberbauchbeschwerden, eine Lebervergrößerung oder Anzeichen einer intraabdominalen Blutung bei Anwenderinnen oraler Kontrazeptiva 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 kombinierte orale Kontrazeptiva anwenden, ein ge-

riger Blutdruckanstieg berichtet wurde, sind klinisch relevante Blutdruckerhöhungen selten. Nur in diesen seltenen Fällen ist der 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 oralen Kontrazeptivums zu ständig erhöhten Blutdruckwerten oder einer signifikanten Erhöhung des Blutdrucks kommt und in diesen Fällen eine antihypertensive Therapie keine Wirkung zeigt, muss das KOK abgesetzt werden. Wenn es angemessen erscheint, kann die Anwendung des 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 Kombinationspräparates zur oralen Kontrazeption auftreten bzw. sich verschlechtern. Jedoch konnte der Zusammenhang mit der Anwendung von KOK nicht bewiesen werden:  
cholestaticischer Ikterus und/oder Pruritus, Gallensteine, Porphyrie, systemischer Lupus erythematoses, hämolytisch-urämisches Syndrom, Sydenham-Chorea, Herpes gestationis, Otosklerose-bedingte Schwerhörigkeit, depressive Verstimmungen.

Die Gabe von Estrogenen kann bei Frauen mit hereditärem Angioödem Symptome eines 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 vorausgegangen Schwangerschaft oder während einer früheren Anwendung steroidaler Geschlechtshormone aufgetretenen cholestaticischen Ikterus und/oder eines Cholestase-bedingten Pruritus macht das Absetzen des KOK erforderlich.

Obwohl kombinierte orale Kontrazeptiva einen Einfluss auf die periphere Insulinresistenz und Glucosetoleranz haben können, liegen keinerlei Hinweise auf die Notwendigkeit einer Änderung der Therapiegruppe bei Diabetikerinnen vor, die niedrig dosierte KOK anwenden. Diabetikerinnen müssen jedoch sorgfältig überwacht werden, insbesondere in der ersten Zeit der Anwendung eines KOKs.

Bei Anwendung von kombinierten oralen Kontrazeptiva wurde über eine Verschlechterung endogener Depressionen,

Epilepsie, Morbus Crohn und Colitis ulcerosa berichtet.

Chloasma 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 ultraviolettem Licht aussetzen.

Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder der Glucose-Galactose-Malabsorption sollten illina nicht einnehmen.

Dieses Arzneimittel enthält auch Saccharose (Sucrose). Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Saccharase-Isomaltase-Mangel sollten illina nicht einnehmen.

#### Ärztliche Untersuchung/Beratung

Vor der Erstmaligen oder einer erneuten Verordnung von illina muss eine ausführliche ärztliche Untersuchung (mit Erhebung der Familienanamnese) durchgeführt und eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden. Der Blutdruck sollte gemessen werden und eine körperliche Untersuchung unter Beachtung der Gegenanzeichen (siehe Abschnitt 4.3) und Warnhinweise (siehe Abschnitt 4.4) durchgeführt werden. Die Frau sollte unterrichtet werden, dass die Gebrauchsinformation zu lesen ist und die gegebenen Ratschläge zu befolgen sind. Die Häufigkeit und Art der Untersuchungen sollte den gängigen Untersuchungsleitlinien entsprechen und individuell auf die Frau abgestimmt werden.

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

#### Verminderte Wirksamkeit

Die Wirksamkeit von Kombinationspräparaten zur oralen Kontrazeption kann beeinträchtigt sein, wenn Tabletten vergessen werden, bei Erbrechen oder Durchfall oder wenn gleichzeitig bestimmte andere Arzneimittel eingenommen werden.

#### Unregelmäßige Blutungen

Bei allen KOK kann es, insbesondere in den ersten Monaten, 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 illina wurden während der ersten 6 Einnahmzyklen Blutungen (Schmier- oder Durchbruchblutungen) berichtet.

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 Maligkeit 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.

#### Beendigung der Einnahme bei Kinderwunsch

Frauen, die die Einnahme von illina wegen eines Kinderwunsches beenden, sollten darüber aufgeklärt werden, dass Folsäuremangel zu Neuralrohrdefekten beim Ungeborenen führen kann, und dass daher eine perikonzeptionelle Folsäure-Supplementierung empfohlen wird.

#### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkungen zwischen KOKs und anderen Arzneimitteln können die kontrazeptive Wirksamkeit beeinträchtigen und/oder zu Durchbruchsbildungen und/oder zum kontrazeptiven Versagen führen.

Frauen, die mit einem dieser Arzneimittel behandelt werden, sollten zeitweise eine Barrieremethode oder eine andere Verhütungsmethode zusätzlich zu der KOK verwenden. Bei Arzneimitteln, die die Leberenzyme induzieren, muss die Barrieremethode während der gesamten Therapiezeit und bis zu 28 Tage nach deren Absetzen angewendet werden.

Frauen, die mit Antibiotika (ausgenommen Rifampicin und Griseofulvin) behandelt werden, sollten eine Barrieremethode während der Therapie mit den Antibiotika und bis zu 7 Tage nach deren Absetzen anwenden. Wenn die Arzneimitteltherapie über das Ende der Tabletten der KOK-Packung hinausgeht, sollte die nächste KOK-Packung ohne tablettenfreies Intervall begonnen werden.

Hepatische Metabolisierung: Wechselwirkungen können bei Arzneimitteln auftreten, die die hepatischen mikrosomalen Enzyme induzieren mit dem Ergebnis einer ansteigenden Klearance der Sexualhormone (z. B. Phenytoin, Barbiturate, Primidon, Carbamazepin, Rifampicin und möglicherweise Oxcabazepin, Topiramat, Felbamat, Griseofulvin und Produkte, die den pflanzlichen Bestandteil Johanniskraut enthalten)

Auch für HIV Proteasen (z. B. Ritonavir) und Nicht-Nukleosid-Reverse-Transkriptase-Hemmer (z. B. Nevirapin) und deren Kombinationen wurde berichtet, dass der hepatische Metabolismus möglicherweise erhöht wird.

Enterohepatischer Kreislauf: Einige klinische Berichte deuten darauf hin, dass der enterohepatische Kreislauf der Estrogene vermindert werden kann, wenn bestimmte Antibiotika (z. B. Penicilline, Tetracycline) zur gleichen Zeit gegeben werden. Dies kann die Ethinylestradiol-Konzentration im Serum reduzieren.

Ist eine Langzeittherapie mit diesen Wirkstoffen erforderlich, sollte vorzugsweise ganz auf nicht hormonale Verhütungsmethoden zurückgegriffen werden.

Orale Kontrazeptiva können mit den Metabolismus verschiedener Arzneimittel interagieren. Ansteigende Plasma-Konzentrationen von Cyclosporin wurden bei gleichzeitiger Anwendung mit OC's beschrieben. Für KOK's hat sich gezeigt, dass der Metabolismus von Lamotrigin induziert wird, mit dem Ergebnis subtherapeutischer Plasmakonzentrationen von Lamotrigin.

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

Der Bedarf an Insulin oder oralen Antidiabetika kann infolge einer Beeinflussung der Glucosetoleranz verändert sein.

Die Fachinformationen der jeweils verordneten Präparate sollten auf mögliche Wechselwirkungen mit illina hin überprüft werden.

Die Anwendung von kontrazeptiven Steroiden kann die Ergebnisse bestimmter Labortests beeinflussen, einschließlich der biochemischen Parameter der Leber-, Schilddrüsen-, Nebennieren- und Nierenfunktion, Plasmaspiegel von Trägerproteinen, z. B. Kortikosteroid bindendes Globulin und Lipid/Lipoprotein Fraktionen, Parameter des Kohlenhydratstoffwechsels und Parameter der Blutgerinnung und der Fibrinolyse. Die Veränderungen sind meist in den normalen Labor-Grenzen.

Hinweis: Für mögliche Wechselwirkungen sollte die Gebrauchsinformation der Begleitmedikationen geprüft werden.

#### 4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

illina ist während der Schwangerschaft nicht indiziert. Vor Beginn der Anwendung von illina ist eine Schwangerschaft auszuschließen. Falls unter der Anwendung von illina eine Schwangerschaft eintritt, ist das Arzneimittel sofort abzusetzen.

In den meisten epidemiologischen Untersuchungen fand sich jedoch weder ein erhöhtes Risiko für Missbildungen bei Kindern, deren Mütter vor der Schwangerschaft kombinierte orale Kontrazeptiva eingenommen hatten, noch eine teratogene Wirkung bei versehentlicher Einnahme von kombinierten oralen Kontrazeptiva in der Frühschwangerschaft.

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

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

illina hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

#### 4.8 Nebenwirkungen

Die häufigsten (> 10 %) mit der Anwendung von illina verbundenen Nebenwirkungen sind Kopfschmerz (einschließlich Migräne), Schmier- und Zwischenblutungen.

Siehe Tabelle auf Seite 6

Die folgenden schwerwiegenden Nebenwirkungen sind bei KOK-Anwenderinnen berichtet worden, die unter Punkt 4.4 Warnhinweise und Vorsichtmaßnahmen beschrieben wurden:

- venöse thromboembolische Erkrankungen
- arterielle thromboembolische Erkrankungen
- Bluthochdruck
- Lebertumoren
- Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, Porphyrie, systemischer Lupus erythematoses, Herpes gestationis, Sydenham's Chorea, haemolytisches urämisches Syndrom, cholestatische Gelbsucht

Weiterhin wurden unter Anwendung von KOK folgende Nebenwirkungen berichtet (die Häufigkeit dieser Nebenwirkungen lässt sich aus den Berichten nicht berechnen):

- Sehnervenentzündung (kann zu teilweise oder vollständigem Verlust des Sehvermögens führen)
- Verschlechterung einer Varikosis
- Pankreatitis bei gleichzeitig bestehender, schwerer Hypertriglyceridämie
- Gallenblasenerkrankung, einschließlich Gallensteine (KOK können zum Auftreten einer Gallenblasenerkrankung führen oder eine vorbestehende Gallenblasenerkrankung verschlechtern)
- hämolytisch-urämisches Syndrom
- Herpes gestationis
- Otosklerose
- Verschlechterung eines systemischen Lupus erythematoses
- Verschlechterung einer Porphyrie
- Verschlechterung einer Sydenham's Chorea
- Verschlechterung einer Depression
- Verschlechterung chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen (Morbus Crohn und Colitis ulcerosa)

Die Diagnosehäufigkeit von Brustkrebs unter Anwenderinnen von OK ist geringfügig erhöht. Da bei Frauen unter 40 Jahren Brustkrebs selten auftritt, ist das zusätzliche Risiko, an Brustkrebs zu erkranken, im Verhältnis zum Gesamtrisiko gering. Die Kausalität mit der Anwendung von KOK ist nicht bekannt. Für weitere Informationen siehe Abschnitte 4.3 und 4.4.

Die Gabe von Estrogenen kann bei Frauen mit hereditärem Angioödem Symptome eines Angioödems auslösen oder verschlimmern.

#### 4.9 Überdosierung

Es gibt keine Berichte über schwerwiegende Auswirkungen einer Überdosierung. Symptome einer Überdosierung mit oralen Kontrazeptiva bei Erwachsenen und Kindern können umfassen: Übelkeit, Erbrechen, Brustspannen, Schläfrigkeit/Müdigkeit. Bei Frauen und Mädchen können vaginale Blutungen auftreten. Es gibt kein spezifisches Gegenmittel. Die Behandlung erfolgt symptomatisch.

### 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

#### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Gestagene und Estrogene, fixe Kombinationen  
ATC-Code: G03A A07

illina ist ein Kombinationspräparat zur oralen Kontrazeption (KOK) und enthält Ethinylestradiol (EE) und Levonorgestrel.

Organsystem	Nebenwirkungshäufigkeit			
	Häufig (>1/100 bis <1/10)	Gelegentlich (>1/1.000 bis <1/100)	Selten (≥1/10.000 bis <1/1.000)	Sehr selten (<1/10.000)
Augenerkrankungen	Sehstörungen		Kontaktlinsenunverträglichkeit	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit, Bauchschmerzen	Durchfall, Erbrechen, Bauchkrämpfe, Blähungen		
Erkrankungen des Immunsystems			allergische Reaktionen, Überempfindlichkeit	Angioödem, schwere anaphylaktische Reaktionen mit Atem- und Kreislauf-Symptomen
Untersuchungen	Gewichtszunahme	Blutdruckerhöhung, Veränderungen der Serumlipidspiegel, einschließlich Hypertriglyceridämie	Gewichtsabnahme, Abnahme der Serumfolsäurespiegel	
Erkrankungen des Nervensystems	Nervosität, Benommenheit, Schwindel, Kopfschmerzen	Migräne		
psychiatrische Erkrankungen	Stimmungsschwankungen, einschließlich Depression	verminderte Libido	vermehrte Libido	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Brustschmerzen, Empfindlichkeit der Brüste, Dysmenorrhö, Änderungen des Menstruationsflusses, Änderungen der zervikalen Umwandlungszone und Sekretion, Amenorrhö	Brustvergrößerung	Brustdrüsensekretion, Fluor vaginalis	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Akne	Ausschlag, Chloasma (Melasma) möglicherweise persistierend, Hirsutismus, Aloperie, Hautausschlag, Urtikaria	Erythema nodosum, Erythema multiforme	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Vaginitis, einschließlich Candidose			
Leber- und Gallenerkrankungen			cholestaticischer Ikterus	

**Ethinylestradiol**

Ethinylestradiol ist ein potentes oral wirksames synthetisches Estrogen. Wie das natürlich vorkommende Estradiol wirkt Ethinylestradiol auf die Epithelien der weiblichen Genitalorgane proliferativ. Es stimuliert die Produktion des Zervixschleims, vermindert seine Viskosität und steigert seine Spinnbarkeit. Ethinylestradiol fördert das Wachstum der Ductus lactiferi und hemmt die Laktation. Ethinylestradiol stimuliert die extrazelluläre Flüssigkeitsretention.

Ethinylestradiol beeinflusst Parameter des Fett- und Kohlenhydratstoffwechsels, der Hämostase, des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems sowie Serumbindungsproteine.

**Levonorgestrel**

Levonorgestrel als die biologisch wirksame d-Konfiguration von Norgestrel hat eine sehr hohe Gestagen-Potenz. Der spezifischste progestative Effekt ist die sekretorische Umwandlung des Endometriums. Levonorgestrel bremst die Gonadotropinsekretion

im Hypophysenvorderlappen. Die Ovulationshemmdosis liegt bei 0,06 mg täglich.

Neben seiner gestagenen Wirksamkeit hat Levonorgestrel noch relativ starke antiestrogene sowie geringe androgene Eigenschaften. Die antiestrogene Komponente äußert sich in einer deutlichen Abnahme der Spinnbarkeit des Zervixschleims und einem Verschwinden der Farnkrautkristallisation.

Ähnlich dem Progesteron besitzt Levonorgestrel einen thermogenetischen Effekt.

Klinische Prüfungen wurden an 2.498 Frauen zwischen 18 und 40 Jahren durchgeführt. Der aus diesen Prüfungen errechnete Pearl Index lag bei 0,69 (95 %-Konfidenzintervall 0,30-1,36) basierend auf 15.026 Zyklen.

**5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

**Levonorgestrel**

**Resorption**

Levonorgestrel wird nach oraler Gabe rasch und vollständig resorbiert. Maximale Levonorgestrel-Serumkonzentration

von etwa 2,3 ng/ml werden etwa 1,3 Stunden nach der Einnahme erreicht. Die Bioverfügbarkeit beträgt nahezu 100 %.

**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 Proteinfraktionen. 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.

**Stoffwechsel**

Levonorgestrel wird vornehmlich durch Reduktion an der Δ4-3-oxo-Gruppe und

Hydroxylierung an Position 2 $\alpha$ , 1 $\beta$  und 16 $\beta$  und anschließender Konjugation verstoffwechselt. Die Mehrzahl der Metaboliten, die im Blut zirkulieren, sind Sulfate des 3 $\alpha$ , 5 $\beta$ -Tetrahydrolevonorgestrels, während die Ausscheidung vorwiegend in Form von Glukuroniden erfolgt. Ein Teil des unveränderten Levonorgestrels zirkuliert auch als 17 $\beta$ -Sulfat. Die metabolische Clearance kann interindividuell um ein Mehrfaches variieren und dies kann teilweise die beobachteten großen Schwankungen der Levonorgestrel-Konzentrationen bei den Anwenderinnen erklären.

#### Elimination

Die Serumspiegel von Levonorgestrel sinken in 2 Phasen. Die terminale Phase ist durch eine Halbwertszeit von etwa 25 Stunden gekennzeichnet. Levonorgestrel und seine Metaboliten werden hauptsächlich mit dem Urin (40-68 %) und zu ca. 16-48 % mit den Fäzes ausgeschieden.

#### Fließgleichgewicht (Steady State)

Während der kontinuierlichen Anwendung von illina steigen die Levonorgestrel-Spiegel im Serum um das 3-fache und erreichen während der 2. 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 1,5-1,6-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

Ethinylestradiol wird nach oraler Gabe rasch und vollständig resorbiert. Maximale Serumkonzentrationen von etwa 50 pg/ml werden ca. 1-2 Stunden nach Tabletteneinnahme erreicht. Während der Resorption und des First-pass-Leberstoffwechsels wird Ethinylestradiol umfassend metabolisiert, was zu einer mittleren oralen Bioverfügbarkeit von 45 % führt (interindividuelle Schwankung etwa 20-65 %).

##### Verteilung

Ethinylestradiol wird ausgeprägt (etwa 98 %), aber nichtspezifisch an Serumalbumin gebunden und induziert einen Anstieg der Serumkonzentrationen von SHBG. Das scheinbare Verteilungsvolumen von Ethinylestradiol beträgt 2,8-8,6 l/kg.

##### Stoffwechsel

Ethinylestradiol wird durch präsystemische Konjugation in der Schleimhaut des Dünndarms und in der Leber abgebaut. Ethinylestradiol wird primär durch aromatische Hydroxylierung metabolisiert, dabei

werden verschiedene hydroxylierte und methylierte Metabolite gebildet, die als freie Metaboliten oder als Glucuronid- oder Sulfat-Konjugate im Serum nachweisbar sind. Ethinylestradiol unterliegt einem enterohepatischen Kreislauf.

##### Elimination

Die Serumspiegel von Ethinylestradiol sinken in 2 Phasen, die durch Halbwertszeiten von etwa 1 Stunde bzw. 10-20 Stunden gekennzeichnet sind.

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

##### Fließgleichgewicht (Steady State)

Nach der kontinuierlichen Anwendung von illina steigt die Ethinylestradiol-Konzentration im Serum etwa um das 2-fache. Aufgrund der täglichen Anwendung und der variablen Halbwertszeit in der terminalen Phase der Serumclearance wird das Fließgleichgewicht nach etwa 1 Woche erreicht.

#### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Die Toxizitätsprofile von Ethinylestradiol und Levonorgestrel sind gut bekannt. Wegen ausgeprägter Speziesunterschiede besitzen tierexperimentelle Untersuchungsergebnisse nur einen beschränkten prädiktiven Wert für die Anwendung beim Menschen.

Bei Versuchstieren zeigte Ethinylestradiol bereits in relativ geringer Dosierung einen embryoletalen Effekt. Missbildungen des Urogenitaltrakts und Feminisierung männlicher Feten wurden beobachtet. Levonorgestrel zeigte im Tierexperiment einen embryoletalen Effekt und, in hohen Dosen, eine virilisierende Wirkung auf weibliche Feten. Reproduktionstoxikologische Studien an Ratten, Mäusen und Kaninchen erbrachten keinen Hinweis auf eine über die beschriebenen Effekte auf die sexuelle Differenzierung hinausgehende teratogene Wirkung.

Präklinische Daten für Ethinylestradiol und Levonorgestrel aus konventionellen Studien zur chronischen Toxizität, Genotoxizität und zum karzinogenen Potential zeigten keine speziellen Risiken für den Menschen außer denen, die bereits in anderen Abschnitten der Fachinformation beschrieben sind.

#### **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

##### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

###### Tablettenkern

- Lactose-Monohydrat
- Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]

- Maisstärke
- Povidon K25
- Talkum

###### Tablettenüberzug

- Calciumcarbonat
- Carnaubawachs
- Macrogol 6000
- Povidon K90
- Sucrose
- Talkum

#### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend

#### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

2 Jahre

#### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Nicht über 30 °C lagern.

#### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

PVC/PVDC-Aluminium-Blisterpackungen mit 21 überzogenen Tabletten

Kalenderpackungen mit 1x21, 3x21, 6x21 und 13x21 überzogenen Tabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

#### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen

#### **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Sandoz Pharmaceuticals GmbH  
Raiffeisenstraße 11  
83607 Holzkirchen

#### **8. ZULASSUNGNUMMER**

67312.00.00

#### **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASUNG**

10. März 2008

#### **10. STAND DER INFORMATION**

März 2013

#### **11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig