

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Florentia 30, 30 Mikrogramm/150 Mikrogramm überzogene Tabletten

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Jede Tablette enthält 150 Mikrogramm Levonorgestrel und 30 Mikrogramm Ethinylestradiol.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Jede Tablette enthält 33 mg Lactose-Monohydrat und 22,46 mg Sucrose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

**3. DARREICHUNGSFORM**

Überzogene Tablette

Weiß, bikonvex, kreisförmige Tabletten.

**4. KLINISCHE ANGABEN****4.1 Anwendungsgebiete**

Orale hormonale Schwangerschaftsverhütung.

Bei der Entscheidung, Florentia 30 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 Florentia 30 mit dem anderer kombinierter hormonaler Kontrazeptiva (KHK) verglichen werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

**4.2 Dosierung und Art der Anwendung**Dosierung**Einnahme von Florentia 30**

Die Tabletten müssen jeden Tag, etwa zur gleichen Zeit, falls erforderlich mit etwas Flüssigkeit, in der auf der Blisterpackung angegebenen Reihenfolge eingenommen werden.

Eine Tablette wird täglich über 21 aufeinanderfolgende Tage eingenommen. Jede darauffolgende Blisterpackung wird nach einer 7-tägigen Tablettenpause, während der in der Regel eine Abbruchblutung einsetzt, angebrochen. Die Abbruchblutung beginnt in der Regel am 2. oder 3. Tag nach Einnahme der letzten Tablette und sie kann auch noch anhalten, wenn die nächste Blisterpackung angebrochen wird.

**Erste Einnahme von Florentia 30**

*Keine hormonale Schwangerschaftsverhütung im vergangenen Monat*

Mit der Einnahme der Tabletten sollte am ersten Tag des natürlichen Zyklus der Frau (= dem ersten Tag der Menstruationsblutung) begonnen werden.

*Wechsel von einem anderen hormonellen Kombinationspräparat zur Schwangerschaftsverhütung (kombinierte orale Kontrazeptiva (KOK), Vaginalring oder transdermales Pflaster)*

Die erste Tablette ist am Tag nach der letzten wirkstoffhaltigen Tablette des vorherigen Kontrazeptivums oder spätestens am Tag nach dem üblichen tablettenfreien Intervall einzunehmen.

Im Falle des Wechsels von einem Vaginalring oder transdermalen Pflaster ist die erste Tablette am Tag nach der Entfernung einzunehmen oder spätestens an dem Tag, an dem die nächste Anwendung fällig gewesen wäre.

*Wechsel von einer nur Gestagen umfassenden Methode (Mini-Pille, Injektion, Implantat oder einem gestagenfreisetzen Intrauterinsystem (IUS))*

Der Wechsel von einer Mini-Pille kann an jedem beliebigen Tag des Zyklus erfolgen. Die Einnahme von Florentia 30 sollte am Tag nach dem Absetzen beginnen. Der Wechsel von einem Implantat oder IUS erfolgt am Tag der Entfernung des Implantats und von einer Injektion an dem Tag, an dem die nächste Injektion verabreicht werden sollte. In diesen Fällen wird empfohlen, in den ersten 7 Tagen der Tabletteneinnahme gleichzeitig eine zusätzliche empfängnisverhütende Methode anzuwenden.

*Nach Abort im 1. Trimester*

Die Frau kann sofort mit der Einnahme der Tabletten beginnen. In diesem Fall ist es nicht notwendig, weitere schwangerschaftsverhütende Vorsichtsmaßnahmen zu ergreifen.

*Nach Geburt oder Abort im 2. Trimester*

Mit der Einnahme sollte an Tag 21–28 nach der Geburt im Fall von nicht stillenden Frauen bzw. nach Abort im 2. Trimester begonnen werden, weil in dieser postpartalen Phase ein erhöhtes Risiko für thromboembolische Störungen besteht. Wenn mit der Einnahme später begonnen wird, sollte die Frau in den ersten 7 Tagen der Tabletteneinnahme gleichzeitig eine Barrieremethode benutzen. Wenn die Frau aber bereits Geschlechtsverkehr hatte, muss eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden, bevor sie mit der Einnahme der Tabletten beginnt oder sie sollte die erste Menstruationsblutung abwarten.

*Während der Stillzeit*

Siehe Abschnitt 4.6.

**Vergessene Einnahme von Tabletten**

Die kontrazeptive Wirksamkeit kann bei vergessener Tabletteneinnahme vermindert sein, besonders wenn die Einnahmezeit um mehr als 12 Stunden überschritten wurde.

**Wenn die Einnahmezeit der Tabletten um weniger als 12 Stunden überschritten wurde,** ist die empfängnisverhütende Wirkung nicht verringert. Die Frau sollte die Einnahme der Tablette so schnell wie möglich nachholen und die folgenden Tabletten sollten dann wieder zur gewohnten Zeit eingenommen werden.

**Wenn die Einnahmezeit um mehr als 12 Stunden überschritten wurde,** kann die empfängnisverhütende Wirkung verringert sein. Wenn die Einnahme einer Tablette vergessen wurde, kann nach den folgenden zwei Grundregeln vorgegangen werden:

1. Die Einnahme der Tabletten sollte niemals länger als 7 Tage verzögert werden.
2. Die Tabletten müssen 7 Tage ununterbrochen eingenommen werden, damit eine ausreichende Unterdrückung der

Hypothalamus-Hypophysen-Ovarial-Achse gewährleistet ist.

**Deshalb kann für die tägliche Praxis folgender Rat gegeben werden:***Woche 1*

Die Einnahme der vergessenen Tablette sollte so schnell wie möglich nachgeholt werden, auch wenn dies bedeutet, dass die Frau 2 Tabletten zur gleichen Zeit einnehmen muss. Danach nimmt sie die Tabletten zur gewohnten Zeit ein.

In den nächsten 7 Tagen sollte sie eine zusätzliche Barrieremethode, wie z.B. ein Kondom, verwenden. Wenn die Frau in den vorausgegangenen 7 Tagen Geschlechtsverkehr hatte, besteht das Risiko einer Schwangerschaft. Je mehr Tabletten vergessen wurden und je näher die vergessene Einnahme am üblichen tablettenfreien Intervall liegt, desto höher ist das Schwangerschaftsrisiko.

*Woche 2*

Die Einnahme der vergessenen Tablette sollte so schnell wie möglich nachgeholt werden, auch wenn dies bedeutet, dass die Frau 2 Tabletten zur gleichen Zeit einnehmen muss. Danach nimmt sie die Tabletten zur gewohnten Zeit ein.

Vorausgesetzt, dass die Frau an den vorausgegangenen 7 Tagen vor der vergessenen Tablette die Tabletten korrekt eingenommen hat, müssen keine zusätzlichen Schutzmaßnahmen angewendet werden. Ist dies aber nicht der Fall oder wenn mehr als 1 Tablette vergessen wurde, sollte der Frau geraten werden, 7 Tage lang eine zusätzliche Barrieremethode (wie z.B. ein Kondom) zu verwenden.

*Woche 3*

Da das tablettenfreie Intervall direkt bevor steht, ist das Risiko einer verminderten Verlässlichkeit der empfängnisverhütenden Wirkung sehr hoch. Die Verringerung des empfängnisverhütenden Schutzes kann jedoch durch Anpassung der Tabletteneinnahme verhindert werden. Vorausgesetzt, dass die Frau an den vorausgegangenen 7 Tagen vor der vergessenen Tablette alle Tabletten korrekt eingenommen hat, müssen keine zusätzlichen Schutzmaßnahmen angewendet werden, wenn eine der folgenden beiden Alternativen befolgt wird. Wenn dies nicht der Fall ist, sollte die Frau sich entsprechend der ersten der beiden nachfolgend genannten Möglichkeiten verhalten. Zusätzlich sollte an den nächsten 7 Tagen gleichzeitig eine Barrieremethode (wie z.B. ein Kondom) verwendet werden.

1. Die Einnahme der vergessenen Tablette sollte so schnell wie möglich nachgeholt werden, auch wenn dies bedeutet, dass die Frau 2 Tabletten zur gleichen Zeit einnehmen muss. Danach sollten die Tabletten wieder zur gewohnten Zeit eingenommen werden. Mit der Einnahme der Tabletten in der nächsten Blisterpackung sollte unmittelbar nach Einnahme der letzten Tablette aus der aktuellen Blisterpackung begonnen werden, d.h. zwischen den Blisterpackungen wird kein tablettenfreies Intervall eingeschoben. Eine Abbruchblutung ist bis zum Ende der zweiten Blisterpackung unwahrscheinlich, aber es

kann sein, dass an den Einnahmetagen Schmier- oder Durchbruchblutungen auftreten.

- Die Einnahme der Tabletten aus der aktuellen Blisterpackung kann auch sofort abgebrochen werden. In diesem Fall sollte nach einer tablettenfreien Pause von bis zu 7 Tagen, einschließlich der Tage, an denen die Einnahme der Tabletten vergessen wurde, mit der Einnahme aus der nächsten Blisterpackung begonnen werden.

Wenn die Frau die Tabletteneinnahme vergessen hat und in der ersten normalen tablettenfreien Pause keine Abbruchblutung auftritt, muss die Möglichkeit einer Schwangerschaft in Betracht gezogen werden.

#### Empfehlungen bei gastrointestinalen Störungen

Im Fall von schweren gastrointestinalen Störungen (z. B. Erbrechen oder Diarrhö) werden die Wirkstoffe möglicherweise nicht vollständig aufgenommen und eine zusätzliche nichthormonale Verhütungsmethode sollte angewendet werden.

Wenn Erbrechen oder starke Diarrhö in den ersten 3–4 Stunden nach der Einnahme der Tablette auftritt, sollte so schnell wie möglich eine Ersatz-Tablette eingenommen werden. Die neue Tablette sollte möglichst innerhalb von 12 Stunden nach der üblichen Einnahmezeit eingenommen werden. Vergehen mehr als 12 Stunden, sind die gleichen Anweisungen wie für vergessene Tabletten zu befolgen (siehe Abschnitt 4.2). Wenn die Frau ihre gewohnte Tabletteneinnahme nicht verändern will, sollte sie die notwendige(n) Zusatztablette(n) aus einer anderen Blisterpackung einnehmen.

#### Verschieben oder Verzögern einer Abbruchblutung

Um eine Abbruchblutung zu verzögern, sollte die Frau nach Einnahme der letzten Tablette aus der aktuellen Packung ohne tablettenfreie Pause sofort mit der Tabletteneinnahme aus der nächsten Blisterpackung Florentia 30 fortfahren. Die verlängerte Einnahme kann nach Wunsch fortgesetzt werden, bis alle Tabletten in der zweiten Blisterpackung verbraucht sind. Während der verlängerten Einnahme können Durchbruch- oder Schmierblutungen auftreten. Mit der regelmäßigen Einnahme von Florentia 30 wird nach der üblichen 7-tägigen tablettenfreien Pause begonnen.

Um den Wochentag, an dem die Abbruchblutung bei der Tabletteneinnahme aus der aktuellen Packung einsetzt, zu ändern, kann sie die bevorstehende tablettenfreie Pause um so viele Tage wie gewünscht verkürzen. Je kürzer die Pause desto höher das Risiko, dass keine Abbruchblutung einsetzt und dass während der Einnahme der Tabletten aus der zweiten Blisterpackung Durchbruch- oder Schmierblutungen auftreten (was auch beim Verschieben einer Periode der Fall sein kann). Die tablettenfreie Pause darf keinesfalls verlängert werden.

#### Kinder und Jugendliche

Es gibt keinen relevanten Nutzen von Florentia 30 bei Kindern und Jugendlichen vor der Pubertät.

Art der Anwendung  
Zum Einnehmen.

#### 4.3 Gegenanzeigen

Kombinationspräparate zur oralen Empfängnisverhütung dürfen bei Vorliegen einer der nachfolgend aufgeführten Bedingungen nicht eingenommen werden. Wenn einer dieser Fälle während der Anwendung von Kombinationspräparaten zur oralen Empfängnisverhütung zum ersten Mal eintritt, muss das Präparat 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 Lebererkrankungen, solange sich die Leberfunktionswerte noch nicht wieder normalisiert haben
  - Bestehende oder vorausgegangene Lebertumoren (gutartig oder bösartig)
  - Bekannte oder vermutete durch Sexualsteroid beeinflusste maligne Erkrankungen (z. B. der Geschlechtsorgane oder der Brüste)
  - Ungeklärte vaginale Blutungen
  - Gleichzeitige Anwendung von Johanniskraut (siehe Abschnitt 4.5)

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile

Florentia 30 ist kontraindiziert bei der gleichzeitigen Anwendung von Arzneimitteln, die Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir, Dasabuvir, Glecaprevir/Pibrentasvir und Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir enthalten (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

#### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

##### Warnhinweise

Die Eignung von Florentia 30 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 Florentia 30 beendet werden sollte.

##### 1. Kreislaufstörungen

##### Risiko für eine venöse Thromboembolie (VTE)

Die Anwendung jedes kombinierten hormonalen Kontrazeptivums (KHK) erhöht das Risiko für eine venöse Thromboembolie (VTE) im Vergleich zur Nichtanwendung.

**Arzneimittel, die Levonorgestrel, wie Florentia 30, Norgestim oder Norethisteron enthalten, sind mit dem sicherzustellen Risiko für eine VTE verbunden. Die Entscheidung, Florentia 30 anzuwenden, sollte nach einem Gespräch mit der Frau getroffen werden, bei dem sicherzustellen ist, dass sie Folgendes versteht: das Risiko für eine VTE bei Anwendung von Florentia 30, wie ihre vorliegenden individuellen Risikofaktoren dieses Risiko beeinflussen, und dass ihr Risiko für VTE in ihrem allerersten Anwendungsjahr am höchsten ist. Es gibt zudem Hinweise, dass das Risiko erhöht ist, wenn die Anwendung eines KHK nach einer Unterbrechung von 4 oder mehr Wochen wieder aufgenommen wird.**

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

Epidemiologische Studien mit Frauen, die niedrigdosierte (< 50 µg Ethinylestradiol) kombinierte orale Kontrazeptiva anwenden, ergaben, dass im Verlauf eines Jahres bei ca. 6 bis 12 von 10 000 Frauen eine VTE auftritt.

Es wird geschätzt, dass im Verlauf eines Jahres 6<sup>1</sup> von 10 000 Frauen, die ein levonorgestrelhaltiges KHK anwenden, eine VTE erleiden.

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.

Siehe Abbildung auf Seite 3

<sup>1</sup> Mittelwert der Spannweite 5–7 pro 10 000 Frauenjahre, auf der Grundlage eines relativen Risikos für levonorgestrelhaltiges KHK versus Nichtanwendung von ungefähr 2,3 bis 3,6



Äußerst selten wurde bei Anwenderinnen von oralen Kontrazeptiva 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 KHK kann deutlich ansteigen, wenn bei der Anwenderin zusätzliche Risikofaktoren bestehen, insbesondere wenn mehrere Risikofaktoren vorliegen (siehe Tabelle).

Florentia 30 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 das Risiko der Summe der einzelnen Faktoren übersteigt – in diesem Fall muss ihr Gesamtrisiko für eine VTE in Betracht gezogen werden. Wenn das Nutzen-Risiko-Verhältnis als ungünstig erachtet wird, darf ein KHK nicht verschrieben werden (siehe Abschnitt 4.3).

Es besteht kein Konsens über die mögliche Rolle von Varizen und oberflächlicher Thrombophlebitis bezüglich des Beginns oder Fortschreitens einer Venenthrombose.

Das erhöhte Risiko einer Thromboembolie in der Schwangerschaft und insbesondere während der 6-wöchigen Dauer des Wochenbetts muss berücksichtigt werden (Informationen zur „Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit“ siehe Abschnitt 4.6).

**Symptome einer VTE (tiefe Beinvenenthrombose oder Lungenembolie)**

Beim Auftreten von Symptomen ist den Anwenderinnen anzuraten, unverzüglich ärztliche Hilfe in Anspruch zu nehmen und das medizinische Fachpersonal darüber zu informieren, dass sie ein KHK anwenden.

Bei einer tiefen Beinvenenthrombose (TVT) können folgende Symptome auftreten:

- Unilaterale Schwellung des Beins und/oder Fußes oder entlang einer Beinvene
- Schmerz oder Druckschmerz im Bein, der möglicherweise nur beim Stehen oder Gehen bemerkt wird
- Erwärmung des betroffenen Beins; gerötete oder entfärbte Haut am Bein

Bei einer Lungenembolie (LE) können folgende Symptome auftreten:

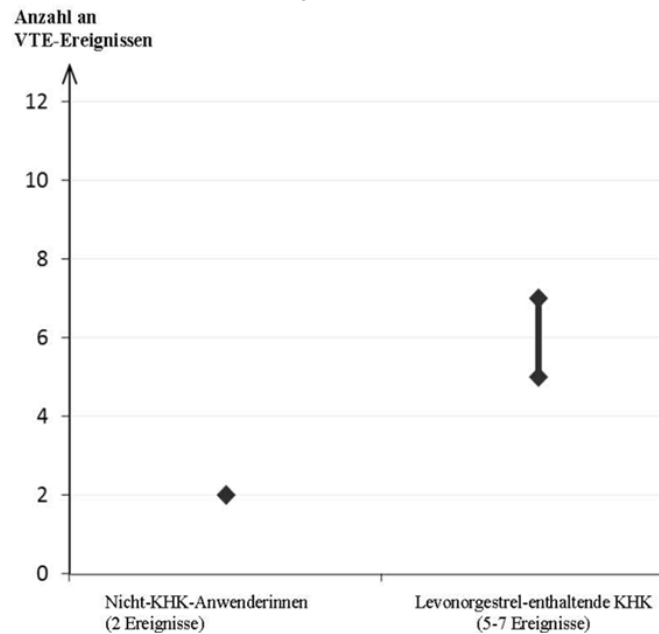
- Plötzliches Auftreten unerklärlicher Kurzatmigkeit oder schnellen Atmens
- Plötzlich auftretender Husten, möglicherweise in Verbindung mit Hämoptyse
- Stechender Brustschmerz
- Starke Benommenheit oder Schwindelgefühl
- Schneller oder unregelmäßiger Herzschlag

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

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

Tritt der Gefäßverschluss im Auge auf, können die Symptome von einem schmerzlo-

**Jährliche Anzahl an VTE-Ereignissen pro 10000 Frauen**



**Tabelle: Risikofaktoren für VTE**

Risikofaktor	Anmerkung
Adipositas (Body-Mass-Index über 30 kg/m <sup>2</sup> )	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 des Pflasters/der Tablette/des Rings (bei einer geplanten Operation mindestens vier Wochen vorher) zu unterbrechen und erst zwei Wochen nach der kompletten Mobilisierung wieder aufzunehmen. Es ist eine andere Verhütungsmethode anzuwenden, um eine ungewollte Schwangerschaft zu verhindern.  Eine antithrombotische Therapie muss erwogen werden, wenn Florentia 30 nicht vorab abgesetzt wurde.
Familiäre Vorbelastung (jede venöse Thromboembolie bei einem Geschwister oder Elternteil, insbesondere in relativ jungen Jahren, z. B. jünger als 50 Jahre)	Bei Verdacht auf eine genetische Prädisposition ist die Frau zur Beratung an einen Spezialisten zu überweisen, bevor eine Entscheidung über die Anwendung eines KHKs getroffen wird.
Andere Erkrankungen, die mit einer VTE verknüpft sind	Krebs, systemischer Lupus erythematodes, hämolytisch-urämisches Syndrom, chronisch-entzündliche Darmerkrankung (Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa) und Sichelzellerkrankheit
Zunehmendes Alter	Insbesondere älter als 35 Jahre

sen verschwommenen Sehen bis zu einem Verlust des Sehvermögens reichen. In manchen Fällen tritt der Verlust des Sehvermögens sehr plötzlich auf.

**Risiko für eine arterielle Thromboembolie (ATE)**

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

**Risikofaktoren für ATE**

Das Risiko für arterielle thromboembolische Komplikationen oder einen apoplektischen Insult bei Anwenderinnen von KHK erhöht sich bei Frauen, die Risikofaktoren aufweisen (siehe Tabelle auf Seite 4).

Florentia 30 ist kontraindiziert bei Frauen, die einen schwerwiegenden oder mehrere Risikofaktoren für eine ATE haben, die sie einem hohen Risiko für eine Arterienthrombose aussetzen (siehe Abschnitt 4.3). Weist eine Frau mehr als einen Risikofaktor auf, ist es möglich, dass der Anstieg des Risikos das Risiko der Summe der einzel-



Tabelle: Risikofaktoren für ATE

Risikofaktor	Anmerkung
Zunehmendes Alter	Insbesondere älter als 35 Jahre
Rauchen	Frauen ist anzuraten, nicht zu rauchen, wenn sie ein KHK anwenden möchten. Frauen über 35 Jahren, die weiterhin rauchen, ist dringend zu empfehlen, eine andere Verhütungsmethode anzuwenden.
Hypertonie	
Adipositas (Body-Mass-Index über 30 kg/m <sup>2</sup> )	Das Risiko nimmt mit steigendem BMI deutlich zu. Besonders wichtig bei Frauen mit zusätzlichen Risikofaktoren.
Familiäre Vorbelastung (jede arterielle Thromboembolie bei einem Geschwister oder Elternteil, insbesondere in relativ jungen Jahren, d. h. jünger als 50 Jahre)	Bei Verdacht auf eine genetische Prädisposition ist die Frau zur Beratung an einen Spezialisten zu überweisen, bevor eine Entscheidung über die Anwendung eines KHKs getroffen wird.
Migräne	Ein Anstieg der Häufigkeit oder des Schweregrads der Migräne während der Anwendung von KHK (die einem zerebrovaskulären Ereignis vorausgehen kann) kann ein Grund für ein sofortiges Absetzen sein.
Andere Erkrankungen, die mit unerwünschten Gefäßereignissen verknüpft sind	Diabetes mellitus, Hyperhomocysteinämie, Erkrankung der Herzklappen und Vorhofflimmern, Dyslipoproteinämie und systemischer Lupus erythematodes

nen Faktoren übersteigt – in diesem Fall muss ihr Gesamtrisiko betrachtet werden. Bei Vorliegen eines ungünstigen Nutzen-Risiko-Verhältnisses darf ein KHK nicht verschrieben werden (siehe Abschnitt 4.3).

**Symptome einer ATE**

Beim Auftreten von Symptomen ist den Frauen anzuraten, unverzüglich ärztliche Hilfe in Anspruch zu nehmen und das medizinische Fachpersonal darüber zu informieren, dass sie ein KHK anwenden.

Bei einem apoplektischen Insult können folgende Symptome auftreten:

- Plötzliches Taubheitsgefühl oder Schwäche in Gesicht, Arm oder Bein, besonders auf einer 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

2. Tumoren

*Gebärmutterhalskrebs*

In einigen epidemiologischen Studien wurde ein erhöhtes Risiko für Gebärmutterhalskrebs bei Langzeitanwenderinnen von KOK berichtet, aber es ist nach wie vor unklar, in welchem Ausmaß dies durch Auswirkungen von Sexualverhalten und anderen Faktoren, wie z. B. dem humanen Papillomavirus (HPV), beeinflusst werden kann.

*Brustkrebs*

Eine Metaanalyse von 54 epidemiologischen Studien hat ergeben, dass Frauen, die kombinierte orale Kontrazeptiva einnehmen, ein leicht erhöhtes relatives Risiko (RR = 1,24) für Brustkrebs aufweisen. Dieses erhöhte Risiko wurde im Lauf von 10 Jahren nach Absetzen des KOK allmählich geringer. Da Brustkrebs bei Frauen unter 40 Jahren nur selten vorkommt, ist der Anstieg in der Zahl der diagnostizierten Brustkrebsfälle bei gegenwärtigen und vergangenen Anwenderinnen von KOK im Vergleich mit dem Brustkrebsrisiko während der gesamten Lebenszeit gering. Diese Studien liefern keine Hinweise für einen kausalen Zusammenhang.

Das beobachtete Muster eines erhöhten Risikos kann damit zusammenhängen, dass Brustkrebs bei Anwenderinnen von KOK früher diagnostiziert wird, oder es kann auf die biologischen Wirkungen von KOK zurückzuführen sein oder eine Kombination beider sein. Die bei Anwenderinnen von KOK diagnostizierten Mammakarzinome tendie-

ren dazu, klinisch weniger fortgeschritten zu sein, als bei Nichtanwenderinnen.

*Lebertumoren*

Bei Anwenderinnen von KOK wurden in seltenen Fällen gutartige (z. B. Leberzelladenom, fokale noduläre Hyperplasie) und noch seltener bösartige Lebertumoren berichtet. Diese Tumoren haben in vereinzelten Fällen zu lebensbedrohlichen intraabdominalen Blutungen geführt. Bei Auftreten von starken Schmerzen im Oberbauch, Lebervergrößerung oder Anzeichen von intraabdominalen Blutungen bei Frauen, die KOK einnehmen, muss ein Lebertumor als Differentialdiagnose in Erwägung gezogen werden.

Die Anwendung von hochdosierten KOK (50 µg Ethinylestradiol) verringert das Risiko für endometrialen und ovarialen Krebs. Dies ist für niedriger dosierte KOK noch nicht belegt.

3. Andere Erkrankungen

*Depression*

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.

*Hypertriglyzeridämie*

Bei Frauen mit Hypertriglyzeridämie oder Hypertriglyzeridämie in der Familienanamnese kann unter Einnahme von KOK ein erhöhtes Risiko für Pankreatitis bestehen.

*Lebererkrankungen*

Akute oder chronische Leberfunktionsstörungen können eine Unterbrechung der KOK-Einnahme erforderlich machen, bis sich die Leberfunktionswerte wieder normalisiert haben.

*Hypertonie*

Obwohl bei vielen Frauen unter Einnahme von KOK leichte Blutdruckanstiege gemeldet wurden, sind klinisch bedeutende Blutdruckanstiege selten. Nur in diesen seltenen Fällen ist ein sofortiges Absetzen des KOK notwendig. Sollten, bei bereits vorhandener Hypertonie und der Einnahme von KOK, konstant oder signifikant erhöhte Blutdruckwerte nicht angemessen auf eine Behandlung mit blutdrucksenkenden Mitteln ansprechen, muss das KOK abgesetzt werden. Die KOK-Anwendung kann wieder in Betracht gezogen werden, wenn normotensive Werte mit der antihypertensiven Therapie erreicht werden können.

*Angioödem*

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

*Glucoseintoleranz/Diabetes*

Obwohl KOK einen Effekt auf die periphere Insulinresistenz und Glucosetoleranz haben können, gibt es keinen Beleg für eine Not-



wendigkeit das Therapieregime bei Diabetikerinnen, die niedrigdosierte KOK (die weniger als 0,05 mg Ethinylestradiol enthalten) anwenden, zu ändern. Dennoch sollten Diabetikerinnen sorgfältig überwacht werden, besonders in der frühen Phase der Anwendung von KOK.

*Sonstige*

Ein Rezidiv eines in einer vorausgegangenen Schwangerschaft oder während einer früheren Anwendung steroidaler Geschlechtshormone aufgetretenen cholestatischen Ikterus und/oder eines Cholestasebedingten Pruritus macht das Absetzen der KOK erforderlich.

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

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

Chloasma kann insbesondere bei Frauen mit Chloasma gravidarum in der medizinischen Anamnese auftreten. Frauen mit einer Veranlagung zu Chloasma sollten sich während der Einnahme von KOK nicht der Sonne oder ultravioletter Strahlung aussetzen.

**Ärztliche Untersuchung/Beratung**

Vor der Einleitung oder Wiederaufnahme der Behandlung mit Florentia 30 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 Florentia 30 im Vergleich zu anderen KHK, der Symptome einer VTE und ATE, der 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.

**Reduzierte Wirksamkeit**

Die Wirksamkeit von oralen Kontrazeptiva kann reduziert sein, wenn Tabletten vergessen wurden (siehe Abschnitt 4.2), Erbrechen oder Diarrhö auftritt (siehe Abschnitt 4.2) oder gleichzeitig andere Arznei-

mittel angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5).

**Reduzierte Zykluskontrolle**

Wie bei allen kombinierten oralen Kontrazeptiva kann es insbesondere in den ersten Monaten zu unregelmäßigen Blutungen (Schmier- oder Durchbruchblutungen) kommen. Die Untersuchung unregelmäßiger Blutungen sollte deshalb nach einer Adaptationsphase von ca. 3 Zyklen in Betracht gezogen werden.

Wenn es nach zuvor regelmäßigen Zyklen zu unregelmäßigen Blutungen kommt, sollten nichthormonelle Ursachen in Betracht gezogen werden und angemessene Diagnosemaßnahmen sind angezeigt, um bösartige Erkrankungen oder eine Schwangerschaft auszuschließen. Dies kann auch eine Kürettage mit einschließen.

Manchmal kann die Abbruchblutung im tablettenfreien Intervall gänzlich ausbleiben. Wenn die Tabletten gemäß den in Abschnitt 4.2 beschriebenen Anweisungen eingenommen wurden, ist eine Schwangerschaft unwahrscheinlich. Wenn die Tabletten aber vor der ersten ausbleibenden Abbruchblutung nicht weisungsgemäß eingenommen wurden oder wenn zwei Abbruchblutungen überfällig sind, sollte vor der weiteren Einnahme der KOK eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden.

**ALT-Erhöhen**

Während klinischer Studien mit Patienten, die gegen Hepatitis-C-Virusinfektionen (HCV) mit Arzneimitteln mit Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir mit oder ohne Ribavirin behandelt wurden, traten Transaminase (ALT)-Erhöhungen um mehr als das 5-Fache des oberen Normalwertes signifikant häufiger bei Frauen auf, die ethinylestradiolhaltige Arzneimittel wie kombinierte hormonale Kontrazeptiva (KHK) einnahmen. ALT-Erhöhungen wurden ebenso mit antiviralen HCV-Arzneimitteln beobachtet, die Glecaprevir/Pibrentasvir und Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir enthalten (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).

**Sonstige Bestandteile**

*Lactose und Saccharose*

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Florentia 30 nicht einnehmen. Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Saccharase-Isomaltase-Mangel sollten Florentia 30 nicht einnehmen.

*Natrium*

Florentia 30 enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Tablette, d.h., es ist nahezu „natriumfrei“.

**4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Hinweis: Die Fachinformationen von gleichzeitig verabreichten Arzneimitteln sollten zu Rate gezogen werden, um mögliche Wechselwirkungen zu identifizieren.

Wechselwirkungen zwischen kombinierten Kontrazeptiva und anderen Arzneimitteln

können zu einem Anstieg oder einer Verringerung der Plasmakonzentrationen des Estrogens und des Gestagens führen.

Die Verringerung der Plasmakonzentrationen des Estrogens und des Gestagens kann eine erhöhte Inzidenz von Zwischenblutungen zur Folge haben und kann die Wirksamkeit des kombinierten Kontrazeptivums herabsetzen.

Kontraindizierte Kombinationen

- Johanniskraut (siehe Abschnitt 4.3)  
Verringerte Plasmakonzentrationen des hormonalen Kontrazeptivums aufgrund der enzyminduzierenden Wirkung von Johanniskraut, mit dem Risiko der verminderten Wirksamkeit oder sogar Wirkungsverlust, welches schwerwiegende Folgen haben kann (Schwangerschaft)
- Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir (siehe Abschnitt 4.3)  
Erhöhte Hepatotoxizität

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Anwendung mit Arzneimitteln, die Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir, Dasabuvir mit oder ohne Ribavirin, Glecaprevir/Pibrentasvir und Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir enthalten, kann das Risiko von ALT-Erhöhungen steigern (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4). Florentia-30-Anwenderinnen müssen daher zu einer alternativen Verhütungsmethode wechseln (z.B. Verhütung mit einem reinen Gestagenpräparat oder nichthormonelle Methoden), bevor die Therapie mit diesen Arzneimitteln gestartet wird. Florentia 30 kann 2 Wochen, nachdem die Einnahme dieser Arzneimittel beendet wurde, wieder eingenommen werden.

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

- Einfluss anderer Arzneimittel auf Florentia 30

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

*Handhabung*

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

*Kurzzeitbehandlung*

Frauen, die mit enzyminduzierenden Arzneimitteln behandelt werden, sollten vorübergehend zusätzlich zum KOK eine Barrieremethode oder eine andere Verhütungsmethode anwenden. Die Barrieremethode muss während der gesamten Zeit der Behandlung mit der Begleitmedikation und noch 28 Tage nach deren Absetzen angewendet werden.

Falls die Arzneimittelbehandlung über das Ende der KOK-Packung mit 21 Tabletten hinausgeht, sollte sofort nach der vorherigen Packung des KOK, ohne tablettenfreies Intervall, mit der nächsten Packung begonnen werden.

Langzeitbehandlung

Bei Frauen unter längerfristiger Behandlung mit enzyminduzierenden Wirkstoffen wird die Anwendung einer anderen zuverlässigen, nicht-hormonalen Verhütungsmethode empfohlen.

In der Literatur wurden folgende Wechselwirkungen berichtet:

*Substanzen, die die Clearance von KOK erhöhen (verminderte Wirksamkeit der KOK durch Enzyminduktion), z. B.*

Barbiturate, Bosentan, Carbamazepin, Phenytoin, Primidon, Rifampicin und Arzneimittel zur Behandlung einer HIV-Infektion, wie Ritonavir, Nevirapin und Efavirenz, und möglicherweise auch Felbammat, Griseofulvin, Oxcarbazepin, Topiramid und Produkte, die das pflanzliche Heilmittel Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten.

*Substanzen mit variablen Wirkungen auf die Clearance von KOK*

Bei gleichzeitiger Verabreichung mit KOK können viele Kombinationen von HIV-Proteasehemmern und nicht-nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Hemmern inklusive Kombinationen mit HCV-Hemmern die Plasmakonzentrationen von Estrogenen oder Progestagenen erhöhen oder erniedrigen. Die Auswirkungen solcher Veränderungen können in manchen Fällen klinisch relevant sein.

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

- Wirkungen von Florentia 30 auf andere Arzneimittel

KOK können den Metabolismus bestimmter anderer Wirkstoffe beeinflussen. Demnach können die Plasma- und Gewebekonzentrationen entweder zunehmen (z. B. Ciclosporin) oder abnehmen (z. B. Lamotrigin).

- Andere Wechselwirkungen

Modafinil

Risiko der Verminderung der kontrazeptiven Wirkung während der Behandlung und für einen Zyklus nach dem Ende der Behandlung mit Modafinil aufgrund des Potenzials der Enzyminduktion. Normaldosiertes orales Kontrazeptivum oder andere Verhütungsmethode anwenden.

Vemurafenib

Risiko der Verringerung der Estrogen- und Gestagenkonzentrationen, mit dem sich daraus ergebenden Risiko des Wirkungsverlusts.

Perampanel

Perampanel-Dosen von oder größer als 12 mg/d: Risiko der verminderten kontrazeptiven Wirkung. Bevorzugt andere kontrazeptive Methode verwenden, vorzugsweise mechanisch.

Ulipristal

Risiko einer antagonistischen Beeinflussung der Wirkung des Gestagens. Nach dem Ende der Einnahme von Ulipristal dürfen kombinierte Kontrazeptiva für mindestens 12 Tage nicht eingenommen werden.

Rufinamid

Mäßige Verringerung der Ethinylestradiol-Konzentrationen. Bevorzugt andere kontrazeptive Methode verwenden, vorzugsweise mechanisch.

Etoricoxib

Erhöhte Ethinylestradiol-Konzentrationen unter Etoricoxib.

**Labortests**

Die Anwendung von empfängnisverhütenden Steroiden kann die Ergebnisse bestimmter Labortests, einschließlich der biochemischen Parameter für Leber-, Schilddrüsen-, Nebennieren- und Nierenfunktion; die Plasmaspiegel für (Transport-)Proteine, z. B. corticosteroidbindendes Globulin und Lipid-/Lipoprotein-Fractionen; Parameter für den Kohlenhydratstoffwechsel und Parameter für Koagulation und Fibrinolyse beeinflussen. Veränderungen bleiben in der Regel innerhalb des normalen Laborbereiches.

**4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**Schwangerschaft

Florentia 30 ist in der Schwangerschaft nicht angezeigt.

Wenn es während der Behandlung mit Florentia 30 zu einer Schwangerschaft kommt, sollte die Behandlung unverzüglich abgesetzt werden.

Ergebnisse umfangreicher epidemiologischer Studien zeigen weder ein erhöhtes Risiko für Geburtsdefekte bei Kindern von Frauen, die vor der Schwangerschaft KOK eingenommen hatten, noch teratogene bei unbeabsichtigter Einnahme eines oralen Kontrazeptivums in einem frühen Stadium der Schwangerschaft.

Das erhöhte VTE-Risiko in der Zeit nach der Geburt sollte bei einer erneuten Anwendung nach einer Anwendungspause beachtet werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Stillzeit

Die Laktation kann durch orale Kontrazeptiva beeinflusst werden, weil sie die Menge der Muttermilch verringern und ihre Zusammensetzung verändern können. Deshalb kann die Anwendung von kombinierten oralen Kontrazeptiva nicht allgemein empfohlen werden, solange die stillende Mutter ihr Baby nicht komplett abgestillt hat. Kleine Mengen empfängnisverhütender Steroide und/oder ihre Metaboliten können in die Muttermilch übergehen. Diese Mengen könnten das Kind beeinträchtigen. Wenn die Anwenderin stillen möchte, sollte ihr eine andere Verhütungsmethode empfohlen werden.

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

Es wurde keine Studie zur Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Bislang wurden

keine Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen bei Anwenderinnen von KOK beobachtet.

**4.8 Nebenwirkungen**

Die folgenden Nebenwirkungen wurden unter der Anwendung von Ethinylestradiol/Levonorgestrel berichtet:

Siehe Tabelle auf Seite 7

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Bei Anwenderinnen von KHK 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.

Die folgenden schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse wurden bei Frauen unter KOK berichtet, die in Abschnitt 4.3 und 4.4 diskutiert werden.

- Venöse thromboembolische Störungen
- Arterielle thromboembolische Störungen
- Hypertonie
- Gebärmutterhalskrebs
- Lebertumoren
- Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes: Chloasma, Erythema nodosum
- Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, Porphyrie, systemischer Lupus erythematoses, Herpes gestationis, Chorea minor (Sydenham), hämolytisch-urämisches Syndrom, cholestatischer Ikterus

Die Häufigkeit von Brustkrebsdiagnosen ist bei Anwenderinnen von KOK sehr leicht erhöht. Da Brustkrebs bei Frauen unter 40 Jahren nur selten vorkommt, ist die zusätzliche Fallzahl im Verhältnis zu dem Gesamtrisiko für Brustkrebs gering. Der ursächliche Zusammenhang mit KOK ist unbekannt. Weitere Informationen finden Sie in Abschnitt 4.3 und 4.4.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

**4.9 Überdosierung**

Symptome einer Überdosierung mit oralen Kontrazeptiva sind bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern unter 12 Jahren berichtet worden. Symptome einer Überdosierung können sich als Übelkeit, Erbrechen, Brustschmerzen, Schwindelgefühl, Abdominalschmerzen, Benommenheit/Müdigkeit und vaginalen Blutungen bei jungen Mädchen äußern. Es gibt kein Antidot; die weitere Behandlung sollte rein symptomatisch erfolgen.



Systemorganklasse (MedDRA-Version 17.1)	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1000, < 1/100)	Selten (≥ 1/10000, < 1/1000)	Sehr Selten (< 1/10000)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der ver- fügbaren Daten nicht abschätzbar)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)				Hepatozelluläres Karzinom, gutartige Lebertumoren (z. B. fokale noduläre Hyperplasie, Leberadenom)	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Vaginitis, einschließlich vaginale Candidiasis				
Erkrankungen des Immunsystems			Anaphylaktische Reaktionen mit sehr seltenen Fällen von Urtikaria, Angioödem, Kreislaufversagen, schwerwiegende Erkrankungen der Atemwege	Verschlimmerung eines disseminierten Lupus erythematodes	Verschlimmerung der Symptome eines hereditären und er- worbenen Angio- ödems
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Veränderter Appetit (Zunahme oder Ab- nahme)	Glucoseintoleranz	Verschlimmerung einer Porphyrrie	
Psychiatrische Erkrankungen	Stimmungsänderung, einschließlich Depression, veränderte Libido				
Erkrankungen des Nervensystems	Nervosität, Schwindelgefühl			Verstärkte Chorea	
Augenerkrankungen			Kontaktlinsen- unverträglichkeit	Optikus-Neuritis, Netzhautgefäß- thrombose	
Gefäßkrankungen		Hypertonie	Venöse Thromboem- bolie und arterielle Thromboembolie	Verschlimmerte Varizen	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit, Erbrechen, abdominale Schmerzen	Abdominale Krämpfe, Blähungen		Ischämische Kolitis	Entzündliche Darmerkrankung (Morbus Crohn, Colitis ulcerosa)
Leber- und Gallenerkrankungen			Cholestatischer Ikterus	Pankreatitis, Cholelithiasis, Cholestase	Leberzellerkrankung (z. B. Hepatitis, ano- male Leberfunktion)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzell- gewebes	Akne	Ausschläge, persistierendes Chloasma (Melasma), Hirsutismus, Alopezie	Erythema nodosum	Erythema multiforme	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege				Hämolytisch-urämi- sches Syndrom	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Brustschmerz, Brust schmerzempfindlich, Schwellung und Brustsekret, Dysme- norrhö, veränderter Menstruationszyklus, verändertes Ektropi- um und Vaginalse- kret, Amenorrhö				
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Flüssigkeitsretention/ Ödem, verändertes Gewicht (Zunahme oder Abnahme)				
Untersuchungen		Veränderungen der Serumlipidspiegel, einschließlich Hyper- triglyceridämie		Verringerung des Folatspiegels im Serum	



## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Sexualhormone und Modulatoren des Genitalsystems, Gestagene und Estrogene, fixe Kombinationen, ATC-Code: G03AA07

#### Wirkmechanismus

Die empfängnisverhütende Wirkung von Florentia 30 beruht auf der Wechselwirkung zwischen verschiedenen Faktoren, von denen die wichtigsten die Hemmung der Ovulation und Veränderungen des Endometriums und des Zervikalschleims sind.

Kombinierte orale Kontrazeptiva haben bei korrekter Einnahme eine Versagensquote von etwa 1 % pro Jahr. Die Versagensquote kann ansteigen, wenn Tabletten vergessen oder nicht korrekt eingenommen werden.

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 Einnahmezyklen.

### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

#### Levonorgestrel

##### Resorption

Levonorgestrel wird nach oraler Verabreichung von Florentia 30 schnell und nahezu vollständig absorbiert. Nach oraler Gabe wird der Spitzenplasmaspiegel von Levonorgestrel nach 30 bis 120 Minuten erreicht. Die Bioverfügbarkeit liegt bei ca. 100 % und Levonorgestrel unterliegt keinem First-Pass-Metabolismus.

##### Verteilung

Levonorgestrel bindet zu einem großen Teil an Albumin und SHBG (Sex Hormon Binding Globulin) in Plasma.

##### Biotransformation

Der Metabolismus erfolgt hauptsächlich über eine Reduzierung der  $\Delta 4$ -3-oxo-Gruppe und Hydroxylierung an Positionen  $2\alpha$ ,  $1\beta$  und  $16\beta$ , gefolgt von Konjugation. Die Mehrheit der im Blut zirkulierenden Metaboliten sind Sulfate von  $3\alpha$ ,  $5\beta$ -Tetrahydro-Levonorgestrel, während die Ausscheidung hauptsächlich in Form von Glucuroniden erfolgt. Ein Teil des ursprünglichen Levonorgestrels zirkuliert auch als  $17\beta$ -Sulfat. Die metabolische Clearance unterliegt einer ausgeprägten interindividuellen Schwankung, die teilweise die bei Patienten beobachtete starke Schwankung der Levonorgestrel-Konzentrationen erklären kann.

##### Elimination

Levonorgestrel wird mit einer mittleren  $T_{1/2}$  von ungefähr 36 Stunden im Steady-State eliminiert. Levonorgestrel und seine Metaboliten werden hauptsächlich mit dem Urin (40 % – 68 %) und zu ungefähr 16 % – 48 % im Fäzes ausgeschieden.

#### Ethinylestradiol

##### Resorption

Ethinylestradiol wird schnell und nahezu vollständig über den Gastrointestinaltrakt absorbiert und die Spitzenplasmaspiegel werden nach 60 bis 180 Minuten erreicht.

Nach präsystemischer Konjugation und First-Pass-Metabolismus beträgt die mittlere Bioverfügbarkeit 40 bis 45 %. Es kann davon ausgegangen werden, dass die Fläche unter der Kurve und  $C_{max}$  über die Zeit leicht ansteigen.

##### Verteilung

Ethinylestradiol ist zu 98,8 % an Plasma-protein und zwar fast vollständig an Albumin gebunden.

##### Biotransformation

Ethinylestradiol durchläuft präsystemische Konjugation in der Dünndarmschleimhaut und in der Leber. Hydrolyse der direkten Konjugate von Ethinylestradiol durch die Darmflora ergibt Ethinylestradiol, das reabsorbiert werden kann und so einen enterohepatischen Kreislauf hervorruft. Der primäre Metabolisierungsweg von Ethinylestradiol ist die durch Cytochrom-P-450 vermittelte Hydroxylierung, wobei die Hauptmetaboliten 2-OH-Ethinylestradiol und 2-Methoxy-Ethinylestradiol sind. 2-OH-Ethinylestradiol wird zu chemisch reaktiven Metaboliten weiter metabolisiert.

##### Elimination

Ethinylestradiol wird aus dem Plasma mit einer  $T_{1/2}$  von ungefähr 29 Stunden (26–33 Stunden) eliminiert, wobei die Plasma-Clearance zwischen 10–30 l/ Stunde schwankt. Die Ausscheidung von Konjugaten von Ethinylestradiol und seiner Metaboliten erfolgt mit dem Urin und dem Fäzes (Verhältnis 1 : 1).

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die akute Toxizität von Ethinylestradiol und Levonorgestrel ist gering. Aufgrund ausgeprägter Unterschiede zwischen Spezies besitzen die präklinischen Resultate nur einen eingeschränkten prädiktiven Wert für die Anwendung von Estrogenen beim Menschen.

In Versuchstieren zeigten Estrogene schon bei relativ niedrigen Dosen eine embryonale Wirkung; Fehlbildungen des Urogenitaltrakts und Feminisierung männlicher Föten wurden beobachtet. Levonorgestrel zeigte eine virilisierende Wirkung in weiblichen Föten. Reproduktionstoxikologische Studien an Ratten, Mäusen und Kaninchen lieferten keine Hinweise auf Teratogenität über die Wirkung auf die Geschlechtsdifferenzierung hinaus.

Präklinische Daten auf Basis von konventionellen Studien mit Toxizität bei wiederholter Dosis, Genotoxizität und karzinogenem Potenzial ergaben keine besonderen Risiken für den Menschen, die über die in anderen Abschnitten der Fachinformation hinausgehen.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kern  
Hochdisperses Siliciumdioxid  
Magnesiumstearat  
Talkum  
Maisstärke  
Lactose-Monohydrat

#### Überzug

Sucrose  
Talkum

Calciumcarbonat  
Titandioxid (E 171)  
Copovidon K90  
Macrogol 6000  
Hochdisperses Siliciumdioxid  
Povidon K30  
Carmellose-Natrium

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Aluminium-PVC/PVDC Blister

Packungsgrößen: 1 × 21, 3 × 21, 6 × 21 und 13 × 21 überzogene 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

Gedeon Richter Plc.  
Gyömrői út 19-21.  
1103 Budapest  
Ungarn

#### Örtlicher Vertreter

Gedeon Richter Pharma GmbH  
Ettore-Bugatti-Straße 6-14  
51149 Köln  
Tel.: 02203 9688-0  
Fax: 0180 3433366  
E-Mail: service@gedeonrichter.de  
www.gedeonrichter.de

## 8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

60250.00.00

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

Datum der Erteilung der Zulassung:  
7. August 2006  
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:  
6. Dezember 2007

## 10. STAND DER INFORMATION

08.2022

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55  
60329 Frankfurt