

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Levonoraristo 1,5 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält 1,5 mg Levonorgestrel.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

1 Tablette enthält 154 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Runde, weiße bis cremefarbene, 8,00 mm, unbeschichtete flache Tabletten mit Prägung „145“ auf der einen Seite und ohne Prägung auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Notfallkontrazeption innerhalb von 72 Stunden nach ungeschütztem Geschlechtsverkehr oder im Fall des Versagens einer Kontrazeptionsmethode.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Behandlung erfordert die Einnahme einer Tablette. Die Wirksamkeit der Methode ist umso höher, je frühzeitiger die Behandlung nach Stattfinden des ungeschützten Geschlechtsverkehrs eingeleitet wird. Daher muss die Tablette so bald wie möglich – vorzugsweise innerhalb von 12 Stunden nach dem ungeschützten Geschlechtsverkehr – und nicht später als 72 Stunden (3 Tage) danach eingenommen werden.

Levonoraristo kann zu jedem Zeitpunkt des Menstruationszyklus eingenommen werden.

Tritt innerhalb von drei Stunden nach Einnahme der Tablette Erbrechen auf, sollte unverzüglich eine weitere Tablette eingenommen werden.

Es wird empfohlen, nach Anwendung einer Notfallkontrazeption ein lokales Verhütungsmittel anzuwenden (Kondom, Spermizid, Portiokappe), bis die nächste Monatsblutung beginnt. Die Anwendung von Levonoraristo stellt keine Gegenanzeige für die Fortführung einer regelmäßigen hormonalen Kontrazeption dar.

Frauen, die enzyminduzierende Arzneimittel innerhalb der letzten 4 Wochen eingenommen haben und eine Notfallkontrazeption benötigen, wird empfohlen, eine nicht-hormonale Notfallkontrazeption zu verwenden, d. h. eine Kupferspirale, oder eine doppelte Dosis Levonorgestrel (d. h. 2 Tabletten zusammen eingenommen) einzunehmen, wenn diese Frauen keine Kupferspirale verwenden können oder möchten (siehe Abschnitt 4.5)

Kinder und Jugendliche:

Die Verwendung von Levonoraristo wird bei Kindern nicht empfohlen.

Für Frauen unter 16 Jahren liegen nur sehr begrenzte Daten vor.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die gleichzeitige Anwendung von Levonoraristo und Arzneimitteln, die Ulipristalacetat enthalten, wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Die Notfallkontrazeption stellt eine **vereinzelte** anzuwendende Methode dar. Sie sollte unter keinen Umständen eine Standard-Kontrazeptionsmethode ersetzen. Eine Notfallkontrazeption verhindert das Eintreten einer Schwangerschaft nicht in jedem Fall, insbesondere wenn Ungewissheit über den Zeitpunkt des ungeschützten Geschlechtsverkehrs besteht. Im Zweifelsfall (Menstruationsblutung um mehr als 5 Tage zu spät oder abnorme Blutungen am erwarteten Zeitpunkt der Menstruation oder Symptome einer Schwangerschaft) ist es unerlässlich, eine Schwangerschaft mit Hilfe eines Schwangerschaftstests auszuschließen.

Wenn die Frau vor mehr als 72 Stunden im selben Menstruationszyklus bereits ungeschützten Geschlechtsverkehr hatte, kann eine Empfängnis stattgefunden haben. Es ist daher möglich, dass die Anwendung von Levonoraristo nach dem zweiten Geschlechtsverkehr eine Schwangerschaft nicht verhindert.

Begrenzte und nicht eindeutige Daten legen nahe, dass bei einem höheren Körpergewicht oder Body-Mass-Index (BMI) die Wirksamkeit von Levonoraristo verringert sein kann (siehe Abschnitt 5.1). Bei allen Frauen sollte, unabhängig vom Körpergewicht der Frau oder ihrem Body-Mass-Index (BMI), das Notfallkontrazeptivum schnellstmöglich nach einem ungeschützten Geschlechtsverkehr eingenommen werden.

Falls eine Schwangerschaft nach Behandlung mit Levonoraristo eintritt, sollte die Möglichkeit einer ektopen Schwangerschaft in Betracht gezogen werden. Das absolute Risiko einer ektopen Schwangerschaft ist wahrscheinlich niedrig, da Levonoraristo den Eisprung und eine Befruchtung verhindert. Eine ektope Schwangerschaft kann auch bei Auftreten uteriner Blutungen fortbestehen. Levonoraristo wird deshalb nicht für Patientinnen empfohlen, bei denen das Risiko einer ektopen Schwangerschaft besteht (anamnestisch bekannte Salpingitis oder ektoper Schwangerschaft).

Levonoraristo wird nicht für Patientinnen mit schwerer Leberfunktionsstörung empfohlen. Schwere Malabsorptionssyndrome, wie Morbus Crohn, können die Wirksamkeit von Levonoraristo einschränken

Nach Einnahme von Levonoraristo wurde über thromboembolische Ereignisse berichtet. Die Möglichkeit des Auftretens eines thromboembolischen Ereignisses sollte bei Frauen mit anderen vorbestehenden Risiko-

faktoren, insbesondere Hinweise auf eine Thrombophilie in der eigenen oder Familiengeschichte, berücksichtigt werden.

Nach Einnahme von Levonoraristo tritt die Menstruationsblutung im Allgemeinen in normaler Stärke und zum erwarteten Zeitpunkt auf. Zuweilen kann sie einige wenige Tage früher oder später einsetzen. Es wird empfohlen, einen Arzt aufzusuchen, um eine regelmäßige Kontrazeptionsmethode zu beginnen bzw. anzupassen. Tritt nach der Anwendung einer regelmäßigen hormonalen Kontrazeption innerhalb des nächsten auf die Einnahme von Levonoraristo folgenden einnahmefreien Zeitraums keine Menstruationsperiode auf, sollte eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden.

Eine wiederholte Anwendung innerhalb eines Menstruationszyklus sollte wegen der unerwünschten hohen Hormonbelastung für die Patientin und der Möglichkeit schwerer Zyklusstörungen unterbleiben. Frauen, die wiederholt um eine Notfallkontrazeption ersuchen, sollte geraten werden, die Anwendung von Langzeit-Kontrazeptionsmethoden zu erwägen.

Der Einsatz einer Notfallkontrazeption ersetzt nicht die notwendigen Vorsichtsmaßnahmen zum Schutz vor sexuell übertragbaren Erkrankungen.

Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit seltenen erblichen Unverträglichkeiten wie Galactoseintoleranz, Lapp-Laktase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Kombinationen, die in Betracht gezogen werden müssen:

Der Metabolismus von Levonorgestrel ist bei gleichzeitiger Anwendung von Leberenzyminduktoren beschleunigt, hauptsächlich durch CYP3A4-Enzyminduktoren. Es wurde festgestellt, dass die gleichzeitige Anwendung von Efavirenz die Plasmaspiegel von Levonorgestrel (AUC) um ungefähr 50 % verringert.

Zu den Arzneimitteln, von denen vermutet wird, dass sie eine ähnliche Fähigkeit haben die Plasmaspiegel von Levonorgestrel zu verringern, gehören Barbiturate (einschließlich Primidon), Phenytoin, Carbamazepin, pflanzliche Arzneimittel, die *Hypericum perforatum* (Johanniskraut) enthalten, Rifampicin, Ritonavir, Rifabutin und Griseofulvin. Die Wirksamkeit von Levonoraristo kann bei gleichzeitiger Einnahme dieser Arzneimittel herabgesetzt werden.

Für Frauen, die innerhalb der letzten 4 Wochen enzyminduzierende Arzneimittel eingenommen haben und die eine Notfallkontrazeption benötigen, sollte die Anwendung einer nicht-hormonalen Notfallkontrazeption (d. h. eine Kupferspirale) in Erwägung gezogen werden. Für Frauen, die keine Kupferspirale verwenden können oder möchten, ist die Einnahme einer doppelten Dosis Levonorgestrel (z. B. 3000 Mikrogramm innerhalb von 72 Stunden nach dem ungeschützten Verkehr) eine Alternative, obwohl

diese spezielle Kombination (eine doppelte Dosis Levonorgestrel während der gleichzeitigen Einnahme eines Enzyminduktors) nicht untersucht worden ist.

Ulipristalacetat ist ein Progesteron-Rezeptormodulator, der die Gestagenaktivität von Levonorgestrel beeinflussen kann. Deshalb wird die gleichzeitige Einnahme von Levonorgestrel und Arzneimitteln, die Ulipristalacetat enthalten, nicht empfohlen.

Levonorgestrel-haltige Arzneimittel können das Risiko der Ciclosporintoxizität aufgrund der möglichen Hemmung des Ciclosporin-metabolismus erhöhen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Dieses Arzneimittel kann nicht zu einem Abbruch einer bereits bestehenden Schwangerschaft führen.

Epidemiologische Studien haben gezeigt, dass Gestagene keine Missbildungen bei einem Fetus verursachen, wenn im Fall eines Versagens dieses Kontrazeptivums eine Schwangerschaft weiter besteht.

Bei Einnahme von Dosen über 1,5 mg Levonorgestrel liegen keine Erkenntnisse über die Folgen für das Kind vor.

Stillzeit

Levonorgestrel wird in die Muttermilch ausgeschieden. Daher wird empfohlen, unverzüglich vor der Einnahme von Levonoraristo 1,5 mg zu stillen und den auf die Anwendung von Levonoraristo folgenden Stilltermin für mindestens 8 Stunden zu verschieben.

Fertilität

Nach der Behandlung mit Levonoraristo Notfall-Kontrazeption ist es wahrscheinlich, dass Sie bald wieder fruchtbar sind, weshalb nach der Anwendung von Levonoraristo eine andere Methode der Empfängnisverhütung fortgesetzt oder so schnell wie möglich eingeleitet werden sollte, um einen kontinuierlichen Schutz vor einer Schwangerschaft zu gewährleisten.

Die klinischen Daten nach dem Gebrauch von Levonorgestrel zeigen keine Auswirkungen auf die Fruchtbarkeit beim Menschen. In Tierstudien wurden ebenfalls keine Hinweise auf schädliche Auswirkungen bei Tieren gefunden (siehe Abschnitt 5.3).

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

Es liegen keine Studien zum Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen vor. Wenn bei den Frauen jedoch nach der Einnahme von Levonoraristo Müdigkeit und Schwindel auftreten, sollte auf das Führen eines Fahrzeugs und das Bedienen von Maschinen verzichtet werden.

4.8 Nebenwirkungen

Die oben stehende Tabelle zeigt die Häufigkeit von Nebenwirkungen in klinischen Studien* nach der Verabreichung von Levonoraristo.

* Studie 1 (n = 544):
Contraception, 2002, 66, 269–273

Körpersystem	Häufigkeit der Nebenwirkungen	
	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindel Kopfschmerzen	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit Schmerzen im Unterbauch	Durchfall ¹
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Spannungsgefühl der Brust Verspätete Menstruation ³ Stärkere Menstruation ² Blutungen ¹	Erbrechen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Müdigkeit ¹	

¹ in Studie 1 nicht berichtet

² in Studie 2 nicht berichtet

³ Verspätung wird definiert als über 7 Tage.

Studie 2 (n = 1359):
Lancet 2002, 360 : 1803–10

Diese Nebenwirkungen klingen im Allgemeinen innerhalb von 48 Stunden nach Einnahme von Levonoraristo wieder ab. Spannungsgefühl in der Brust, Schmier- und unregelmäßige Blutungen werden bei bis zu 30 % der Patientinnen berichtet und können bis zur nächsten Menstruationsblutung, die verspätet eintreten kann, andauern.

Es gibt Berichte über Überempfindlichkeitsreaktionen der Haut nach Einnahme von Levonoraristo.

Nach Markteinführung wurden Fälle von thromboembolischen Ereignissen berichtet (siehe Abschnitt 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, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Nach Einnahme großer Dosen oraler Kontrazeptiva wurden keine Fälle von schwerwiegenden Nebenwirkungen berichtet. Eine Überdosierung kann Übelkeit verursachen und es kann eine Entzugsblutung auftreten. Es gibt kein spezifisches Gegenmittel, eine Behandlung sollte symptomatisch erfolgen.

Tabelle 1: Metaanalyse von drei WHO-Studien (Von Hertzen *et al.*, 1998 und 2002; Dada *et al.*, 2010)

BMI (kg/m ²)	Untergewichtig 0–18,5	Normal 18,5–25	Übergewichtig 25–30	Adipös ≥30
N gesamt	600	3952	1051	256
N Schwangerschaften	11	39	6	3
Schwangerschaftsrate	1,83 %	0,99 %	0,57 %	1,17 %
Konfidenzintervall	0,92–3,26	0,70–1,35	0,21–1,24	0,24–3,39

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Notfallkontrazeptiva
ATC-Code: G03AD01.

Der primäre Wirkmechanismus besteht in der Blockade und/oder Verzögerung des Eisprungs über Unterdrückung des Peaks des luteinisierenden Hormons (LH). Levonorgestrel beeinflusst die ovulatorischen Prozesse nur, wenn es vor dem Beginn des LH-Anstiegs verabreicht wird. Levonorgestrel hat keine Notfallkontrazeptive Wirkung, wenn es später im Zyklus verabreicht wird. In klinischen Studien variiert der Anteil der vermiedenen Schwangerschaften nach dem Einsatz von Levonorgestrel zwischen 52 % (Glasier 2010) und 85 % (von Hertzen, 2002) der zu erwartenden Schwangerschaften.

Es liegen nur begrenzte und nicht eindeutige Daten zur kontrazeptiven Wirksamkeit bei einem hohen Körpergewicht/hohen BMI vor. Bei drei WHO-Studien wurde kein Trend hinsichtlich einer verringerten Wirksamkeit bei einem höheren Körpergewicht/BMI beobachtet (Tabelle 1), wohingegen in zwei anderen Studien (Creinin *et al.*, 2006 und Glasier *et al.*, 2010) bei einem höheren Körpergewicht oder BMI eine verringerte kontrazeptive Wirksamkeit beobachtet wurde (Tabelle 2 auf Seite 3). Bei beiden Metaanalysen blieb eine Einnahme zu einem Zeitpunkt von mehr als 72 Stunden nach dem ungeschützten Geschlechtsverkehr (d. h. eine Off-Label-Anwendung von Levonorgestrel) unberücksichtigt. Dies galt auch für Frauen, die weiterhin ungeschützten Geschlechtsverkehr hatten.

Tabelle 2: Metaanalyse der Studien Creinin *et al.*, 2006 und Glasier *et al.*, 2010

BMI (kg/m ²)	Untergewichtig 0 – 18,5	Normal 18,5 – 25	Übergewichtig 25 – 30	Adipös ≥ 30
N gesamt	64	933	339	212
N Schwangerschaften	1	9	8	11
Schwangerschaftsrate	1,56 %	0,96 %	2,36 %	5,19 %
Konfidenzintervall	0,04 – 8,40	0,44 – 1,82	1,02 – 4,60	2,62 – 9,09

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Oral verabreichtes Levonorgestrel wird schnell und fast vollständig resorbiert.

Verteilung

Nach der Einnahme einer Tablette Levonoraristo wird der maximale Serumspiegel von 18,5 ng/ml Levonorgestrel nach 2 Stunden erreicht. Nach Erreichen der maximalen Serumspiegel fiel die Konzentration von Levonorgestrel mit einer mittleren Halbwertszeit von ca. 26 Stunden ab.

Levonorgestrel wird sowohl an Albumin als auch an Sexualhormon-bindendes Globulin (SHBG) gebunden. Nur etwa 1,5 % der Gesamtserumspiegel liegen als freies Steroid vor, aber 65 % sind spezifisch an SHBG gebunden. Die absolute Bioverfügbarkeit von Levonorgestrel beträgt nahezu 100 % der verabreichten Dosis.

Etwa 0,1 % der mütterlichen Dosis kann über die Milch auf den Säugling übertragen werden.

Biotransformation

Die Biotransformation erfolgt über die bekannten Steroid-Stoffwechselwege, Levonorgestrel wird in der Leber hydroxyliert. Es sind keine pharmakologisch aktiven Metaboliten bekannt.

Elimination

Die Exkretion der Metaboliten von Levonorgestrel erfolgt in etwa gleichen Teilen mit dem Urin und Stuhl.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Daten zeigen kein spezielles Anwendungsrisiko für den Menschen, welches über die Informationen hinausgeht, die in den anderen Abschnitten der Fachinformation erwähnt werden. Tierversuche mit hochdosiertem Levonorgestrel haben Virilisierungserscheinungen bei weiblichen Feten gezeigt.

Präklinische Studien an Mäusen zeigten keine Wirkung auf die Fruchtbarkeit der Nachkommen der behandelten Muttertiere. Zwei Studien über die Auswirkungen auf die Entwicklung des Präembryos vor der Implantation zeigten, dass Levonorgestrel in vitro keine nachteiligen Auswirkungen auf die Reproduktion oder das Wachstum der Maus-Präembryos hatte.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat
 Maisstärke
 Povidon K-25 (E 1201)
 Hochdisperses Siliciumdioxid (E 551)
 Magnesiumstearat (Ph.Eur.) (E 572)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses und spezielles Zubehör für den Gebrauch, die Anwendung oder die Implantation

PVC/PVDC-Aluminium-Bliesterpackung mit einer Tablette [N1]. Die Bliesterpackung ist in einer Faltschachtel verpackt.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Aristo Pharma GmbH
 Wallenroder Straße 8–10
 13435 Berlin
 Tel.: + 49 30 71094-4200
 Fax: + 49 30 71094-4250

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

87131.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

06.03.2014

10. STAND DER INFORMATION

10/2016

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Apothekenpflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin