

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Leios®
Überzogene Tabletten
Wirkstoffe: Ethinylestradiol 20 µg und
Levonorgestrel 100 µg

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 überzogene Tablette enthält 100 µg
Levonorgestrel und 20 µg Ethinylestradiol

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Lactose und Sucrose

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Überzogene Tablette

Weiß, runde, konvexe, überzogene Tablette

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Kontrazeption für Frauen

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Bei bekannter oder vermuteter Schwangerschaft darf die Einnahme von Leios nicht begonnen oder fortgesetzt werden.

Dosierung und Art der Anwendung

Täglich 1 Tablette an 21 aufeinander folgenden Tagen. Die Einnahme sollte jeden Tag etwa zur gleichen Zeit, falls erforderlich mit etwas Flüssigkeit, erfolgen.

Mit der Einnahme der Tabletten aus der nächsten Packung wird nach einer 7-tägigen Einnahmepause begonnen, in der es üblicherweise zu einer Entzugsblutung kommt.

Diese beginnt in der Regel 2 bis 3 Tage nach Einnahme der letzten Tablette und kann noch andauern, wenn mit der Einnahme aus der nächsten Packung begonnen wird.

Beginn der Einnahme von Leios

Keine vorangegangene Einnahme von hormonalen Kontrazeptiva im letzten Monat

Mit der Einnahme wird am 1. Tag des Zyklus (1. Tag der Monatsblutung) begonnen. Wenn die Einnahme zwischen Tag 2 und 5 begonnen wird, sollte zusätzlich während der ersten 7 Tage der Tabletteneinnahme eine nicht hormonale Methode zur Kontrazeption angewendet werden.

Wechsel von einem anderen Kombinationspräparat zur hormonalen Kontrazeption (kombiniertes orales Kontrazeptivum [KOK], Vaginalring, transdermales Pflaster)

Je nach Art des zuvor angewendeten KOK soll die Einnahme von Leios entweder am Tag nach dem üblichen Tabletten-freien Intervall, das auf die Anwendung der letzten wirkstoffhaltigen Tablette folgt, oder am Tag nach der Einnahme der letzten wirkstofffreien Tablette des zuvor eingenommenen KOK begonnen werden. Wurde zuvor ein Vaginalring oder ein transdermales Pflaster verwendet, so soll mit der Einnahme von Leios am Tag nach dem üblichen Ring- be-

ziehungweise Pflaster-freien Intervall begonnen werden.

Wechsel von einem Gestagenmono- präparat (Minipille, Injektionspräparat, Implantat, Intrauterinsystem [IUS])

Bei vorheriger Einnahme der Minipille kann an jedem beliebigen Tag gewechselt werden, die Umstellung von einem Implantat oder IUS muss am Tag der Entfernung und von einem Injektionspräparat zu dem Zeitpunkt erfolgen, an dem die nächste Injektion fällig wäre. In jedem Fall ist während der ersten 7 Tage der Einnahme von Leios zusätzlich die Anwendung einer nicht hormonalen Verhütungsmethode (Barrieremethode) erforderlich.

Nach einem Abort im ersten Trimenon

Es kann sofort mit der Einnahme von Leios begonnen werden. In diesem Fall sind keine zusätzlichen empfängnisverhütenden Maßnahmen erforderlich.

Nach einer Geburt oder einem Abort im zweiten Trimenon (zur Anwendung in der Stillzeit siehe Abschnitt 4.6)

Da in dem unmittelbar auf eine Entbindung folgenden Zeitraum das Risiko thromboembolischer Ereignisse erhöht ist, sollte die Einnahme oraler Kontrazeptiva nicht früher als 28 Tage nach einer Geburt bei nicht stillenden Frauen oder nach einem Abort im zweiten Trimenon begonnen werden. Während der ersten 7 Einnahmetage soll zusätzlich eine nicht hormonale Verhütungsmethode angewendet werden. Wenn bereits Geschlechtsverkehr stattgefunden hat, muss vor Beginn der Einnahme eine Schwangerschaft ausgeschlossen oder die erste Monatsblutung abgewartet werden.

Dauer der Anwendung

Leios kann so lange angewendet werden, wie eine hormonale Methode der Kontrazeption gewünscht wird und die Vorteile einer hormonalen Kontrazeption die gesundheitlichen Risiken überwiegen (zu regelmäßigen Kontrolluntersuchungen siehe Abschnitt 4.4).

Vorgehen bei vergessener Einnahme

Die kontrazeptive Wirksamkeit kann vermindert sein, wenn die regelmäßige Einnahme von Leios versäumt wird.

Wird die Einnahme **innerhalb von 12 Stunden** nach dem üblichen Einnahmezeitpunkt nachgeholt, ist der Konzeptionsschutz nicht eingeschränkt. Alle darauf folgenden Tabletten sollen wieder zur gewohnten Zeit eingenommen werden.

Wenn der Einnahmezeitpunkt **um mehr als 12 Stunden** überschritten wird, ist der Konzeptionsschutz nicht mehr voll gewährleistet. Die Wahrscheinlichkeit einer Schwangerschaft ist umso höher, je näher die vergessene Tablette an dem einnahmefreien Intervall liegt.

Wenn die auf die vergessene Einnahme folgende übliche Entzugblutung ausbleibt, muss eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden, bevor mit einer neuen Blisterpackung begonnen wird.

Für das Vorgehen bei vergessener Einnahme gelten die folgenden zwei Grundregeln:

1. Die Einnahme der Tabletten darf nicht länger als 7 Tage unterbrochen werden.
2. Eine regelmäßige Einnahme der Tabletten über mindestens 7 Tage ist erforderlich, um wirkungsvoll die Hypothalamus-Hypophysen-Ovar-Achse zu unterdrücken.

Daraus ergibt sich folgendes Vorgehen:

Die Einnahme der letzten vergessenen Tablette soll so schnell wie möglich nachgeholt werden, auch wenn dadurch 2 Tabletten an einem Tag eingenommen werden müssen. Die weitere Tabletteneinnahme erfolgt dann zur gewohnten Zeit. Zusätzlich soll während der nächsten 7 Tage eine nicht hormonale Verhütungsmethode angewendet werden.

Wenn nur in Woche 2 einmalig eine Tablette vergessen wurde, müssen keine zusätzlichen empfängnisverhütenden Maßnahmen angewendet werden.

Wurde mehr als eine Tablette vergessen, soll bis zum Auftreten der nächsten üblichen Entzugsblutung zusätzlich eine nicht hormonale Verhütungsmethode angewendet werden.

Wenn weniger als 7 Tage zwischen der vergessenen Einnahme und der letzten Tablette der aktuellen Packung liegen, muss am Tag nach der Einnahme der letzten Tablette dieser Packung mit der Einnahme aus der nächsten Blisterpackung begonnen werden (keine Einnahmepause). Es wird dabei wahrscheinlich nicht zur üblichen Entzugsblutung bis zum Aufbrauchen dieser zweiten Packung kommen. Es können aber gehäuft Durchbruch- bzw. Schmierblutungen auftreten.

Alternativ kann die Einnahme weiterer Tabletten abgebrochen und die Einnahmepause vorgezogen werden. Nach einer Pause von bis zu 7 Tagen, einschließlich jener Tage, an denen die Einnahme vergessen wurde, wird die Einnahme der Tabletten aus der nächsten Packung fortgesetzt.

Verhalten bei Erbrechen oder Durchfall

Bei Erbrechen oder schwerem Durchfall innerhalb der ersten 4 Stunden nach der Einnahme von Leios werden die Wirkstoffe möglicherweise nicht vollständig aufgenommen und es sollten zusätzliche empfängnisverhütende Maßnahmen angewendet werden. Weiterhin gelten dieselben Anwendungshinweise wie bei vergessener Tabletten-Einnahme (siehe auch Abschnitte 4.4 und 4.5). 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 Kontrazeptionsmethoden angewendet und der Arzt informiert werden.

Verschieben der Entzugsblutung

Um die Entzugsblutung hinauszuschieben, sollte die Anwenderin direkt ohne Einnahmepause mit der Tabletteneinnahme aus der nächsten Packung Leios fortfahren. Die Entzugsblutung kann so lange hinausgeschoben werden wie gewünscht, maximal

bis die zweite Packung aufgebraucht ist. Während dieser Zeit kann es gehäuft zu Durchbruch- oder Schmierblutungen kommen. Nach der darauf folgenden regulären 7-tägigen Einnahmepause kann die Einnahme von Leios wie üblich fortgesetzt werden.

4.3 Gegenanzeigen

Kombinierte orale Kontrazeptiva (KOK) sind in folgenden Fällen kontraindiziert:

- bestehende oder vorausgegangene venöse Thrombose (tiefe Venenthrombose, Lungenembolie),
- bestehende oder vorausgegangene arterielle Thrombose (z. B. Myokardinfarkt) und deren Prodromalstadien (z. B. transitorisch ischämische Attacke und Angina pectoris),
- bekannte Prädisposition für venöse oder arterielle Thrombosen wie APC- Resistenz, Antithrombin-III-Mangel, Protein-C-Mangel, Protein-S-Mangel oder eine andere thrombogene Koagulopathie, eine thrombogene Valvulopathie oder thrombogene Herzrhythmusstörungen,
- bestehende oder vorausgegangene zerebrovaskuläre Erkrankung,
- Raucherinnen (siehe Abschnitt 4.4),
- nicht kontrollierte Hypertonie,
- Diabetes mellitus mit Gefäßveränderungen,
- Migräne mit fokalen neurologischen Symptomen, wie z. B. Aura, in der Vorgeschichte,
- bestehende oder vorausgegangene Pankreatitis, wenn diese mit schwerer Hypertriglyceridämie einhergeht,
- bestehende oder vorausgegangene Lebererkrankungen, solange sich die Leberfunktion nicht normalisiert hat (auch Dubin-Johnson und Rotor-Syndrom),
- bestehende oder vorausgegangene Lebertumoren,
- bekannte oder vermutete sexualhormonabhängige, maligne Tumoren (z. B. der Mamma oder des Endometriums),
- nicht abgeklärte vaginale Blutungen,
- nicht abgeklärte Amenorrhoe,
- Leios ist kontraindiziert für die gleichzeitige Anwendung mit Arzneimitteln, die Ombitasvir/ Paritaprevir/ Ritonavir und Dasabuvir enthalten (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5),
- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Das Vorliegen eines schwerwiegenden Risikofaktors oder mehrerer Risikofaktoren für venöse oder arterielle Gefäßerkrankungen kann, abhängig von Typ und Schweregrad, eine Kontraindikation darstellen (siehe Abschnitt 4.4).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Gründe für die sofortige Beendigung der Einnahme von Leios (zusätzlich zu den unter 4.3 genannten Gegenanzeigen):

- eingetretene Schwangerschaft oder Verdacht darauf
- erste Anzeichen von Venenentzündungen bzw. Anzeichen für eine mögliche Thrombose (auch Netzhautthrombose), Embolie oder Myokardinfarkt (siehe unter „Schwerwiegende Nebenwirkungen von KOK“),
- ständig erhöhter Blutdruck auf Werte über 140/90 mmHg. Die neuerliche Einnahme von KOK kann erwogen werden, sobald sich die Blutdruckwerte unter antihypertensiver Behandlung normalisiert haben.
- geplante Operation (mindestens 4 Wochen vorher) und/oder längere Immobilisation (z. B. nach Unfällen). Die Einnahme sollte frühestens 2 Wochen nach vollständiger Remobilisierung wieder aufgenommen werden.
- erstmaliges Auftreten oder Verschlechterung einer Migräne
- wenn Kopfschmerzen ungewohnt häufig, anhaltend oder stark auftreten beziehungsweise sich plötzlich fokale neurologische Symptome entwickeln (mögliche erste Anzeichen eines Schlaganfalls)
- starke Oberbauchschmerzen, Lebervergrößerung oder Anzeichen einer intraabdominellen Blutung (mögliche Hinweise auf einen Lebertumor)
- Auftreten von Ikterus, Hepatitis, generalisiertem Pruritus, Cholestase sowie auffälligen Leberfunktionswerten. Bei eingeschränkter Leberfunktion werden Steroidhormone vermindert metabolisiert.
- akute Entgleisung eines Diabetes mellitus

- Neu- oder Wiederauftreten einer Porphyrie

Erkrankungen/Risikofaktoren, die eine besondere ärztliche Überwachung erfordern:

- Herz- und Nierenerkrankungen, da der Wirkstoff Ethinylestradiol zu einer Flüssigkeitsretention führen kann
- oberflächliche Phlebitiden, stark ausgeprägte Neigung zu Varikosis, periphere Durchblutungsstörungen, da diese mit dem Auftreten von Thrombosen vergesellschaftet sein können
- Blutdruckanstieg (auf über 140/90 mmHg)
- Fettstoffwechselstörungen. Levonorgestrel, der Gestagenanteil in Leios, kann zu einer Erhöhung der Lipoproteine mit geringer Dichte (LDL) führen. Die Dosierung einer bestehenden lipidsenkenden Therapie ist gegebenenfalls zu ändern. Bei Anwenderinnen mit Fettstoffwechselstörungen kann Ethinylestradiol, der Estrogenanteil, zu starken Erhöhungen der Plasmatriglyceride und nachfolgend zu Pankreatitis und anderen Komplikationen führen (siehe Abschnitt 4.3). Bei Frauen mit unkontrollierter Dyslipidämie sollten alternative Verhütungsmethoden in Betracht gezogen werden.

- Sichelzellenanämie
- vorausgegangene Lebererkrankungen
- Gallenblasenerkrankungen
- Migräne
- Depressionen
- verminderte Glukosetoleranz/Diabetes mellitus. Da KOK die periphere Insulinresistenz und die Glukosetoleranz beeinflussen können, ändert sich möglicherweise die erforderliche Dosis von Insulin oder anderen Antidiabetika.
- Raucherinnen
- Epilepsie. Bei einer Zunahme epileptischer Anfälle unter Leios sollte die Anwendung anderer kontrazeptiver Methoden in Betracht gezogen werden.
- Chorea minor (Sydenham)
- chronisch-entzündliche Darmerkrankungen (Morbus Crohn und Colitis ulcerosa),
- hämolytisch-urämisches Syndrom
- Uterus myomatosus
- Otosklerose
- längere Immobilisierung (siehe auch unter „Gründe für die sofortige Beendigung der Einnahme“)
- Adipositas
- Lupus erythematodes
- Frauen ab 40 Jahre (siehe unter „Schwerwiegende Nebenwirkungen von KOK“)

Schwerwiegende Nebenwirkungen von KOK

Die Einnahme von KOK ist mit einem erhöhten Risiko verschiedener, schwerwiegender Erkrankungen wie Herzinfarkt, Thromboembolie, transitorisch ischämische Attacke, Schlaganfall und Leberneoplasie verbunden. Das Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko ist bei Vorliegen anderer Risikofaktoren wie erhöhter Blutdruck, Hyperlipidämie, Übergewicht und Diabetes noch zusätzlich erhöht.

Rauchen erhöht das Risiko zum Teil schwerwiegender kardiovaskulärer Nebenwirkungen von hormonellen Kontrazeptiva. Dieses Risiko nimmt mit zunehmendem Alter und Zigarettenkonsum zu. Frauen, die älter sind als 30 Jahre, sollen deshalb nicht rauchen, wenn sie hormonelle Kontrazeptiva anwenden. Wenn auf das Rauchen nicht verzichtet wird, sollten andere Verhütungsmethoden angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Thromboembolische Erkrankungen und andere Gefäßerkrankungen

A) Herzinfarkt

Die Einnahme oraler Kontrazeptiva wird mit einem erhöhten Herzinfarktrisiko in Verbindung gebracht. Dieses Risiko besteht vor allem bei Frauen mit anderen Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen.

B) Zerebrovaskuläre Erkrankungen

KOK erhöhen sowohl das relative als auch das absolute Risiko zerebrovaskulärer Ereignisse (ischämischer und hämorrhagischer Schlaganfall). Dieses Risiko ist am

größten bei Frauen über 35 Jahren mit Bluthochdruck, die zusätzlich rauchen.

Zu den Risikofaktoren für arterielle thromboembolische Komplikationen gehören:

- Rauchen
- zunehmendes Alter
- Fettstoffwechselstörungen
- Adipositas
- Hypertonie
- Diabetes mellitus
- Herzklappenerkrankung
- Vorhofflimmern
- bestimmte erbliche oder erworbene Thrombophilien (eine familiäre Vorbelastung, z. B. arterielle Thrombosen bei Geschwistern oder Eltern in verhältnismäßig jungen Jahren, kann darauf hinweisen)
- Migräne, insbesondere Migräne mit fokalen neurologischen Symptomen

Wenn Risikofaktoren für kardio- oder zerebrovaskuläre Erkrankungen vorliegen, sind KOK mit Vorsicht anzuwenden (siehe auch unter „Gründe für die sofortige Beendigung der Einnahme“ und „Erkrankungen/Risikofaktoren, die eine besondere ärztliche Überwachung erfordern“ sowie Abschnitt 4.3).

C) Venöse Thrombosen und Thromboembolie (VTE)

Die Anwendung eines KOK birgt ein erhöhtes VTE-Risiko im Vergleich zur Nichtanwendung. Das zusätzliche Risiko ist während des ersten Jahres der 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 Frauenjahre geschätzt wird. In 1 bis 2 % der Fälle führt eine VTE zum Tode.

Das absolute VTE-Risiko (Inzidenz) durch levonorgestrelhaltige KOK mit 30 µg Ethinylestradiol liegt bei etwa 20 Fällen pro 100.000 Frauen-Anwendungsjahre.

Über ein 2- bis 4-fach erhöhtes relatives Risiko für postoperative thromboembolische Komplikationen bei Anwendung oraler Kontrazeptiva wurde berichtet. Das relative Risiko für venöse Thrombosen ist bei Frauen mit entsprechender Prädisposition doppelt so hoch wie bei Frauen ohne Prädisposition. Wenn möglich, sollte die Einnahme oraler Kontrazeptiva mindestens vier Wochen vor einer geplanten Operation sowie bei längerer Immobilisierung unterbrochen und frühestens zwei Wochen nach vollständiger Mobilisierung wieder begonnen werden (siehe auch unter „Gründe für die sofortige Beendigung der Einnahme“).

Das Risiko venöser thromboembolischer Komplikationen bei Anwendung von KOK ist weiterhin erhöht:

- bei zunehmendem Alter
- bei bestimmten angeborenen/erworbenen Thrombophilien (eine positive Familienanamnese, z. B. eine venöse Thromboembolie bei einem der Geschwister oder einem Elternteil in relativ jungen Jahren, kann darauf hindeuten)

- bei Adipositas (Body Mass Index ≥ 30 kg/m²)
- in den ersten vier Wochen nach einer Geburt oder einer Fehlgeburt im 2. Trimenon (siehe auch Abschnitt 4.2)

Über die Bedeutung von Varizen und oberflächlicher Phlebitis bei erstmaligem Auftreten oder progredientem Verlauf einer venösen Thrombose besteht kein Konsens.

Weitere Erkrankungen, bei denen die Blutgefäße beteiligt sein können, sind unter anderem systemischer Lupus erythematoses, hämolytisch-urämisches Syndrom und chronisch-entzündliche Darmerkrankungen (Morbus Crohn und Colitis ulcerosa).

Symptome einer venösen oder arteriellen Thrombose können sein:

- ungewöhnliche Schmerzen 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
- 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.

Tumorerkrankungen

Mamma

Eine Metaanalyse von 54 epidemiologischen Studien hat ein leicht erhöhtes Brustkrebs-Risiko (RR 1,24) für Frauen ergeben, die aktuell kombinierte orale Kontrazeptiva (KOK) anwenden. Dieses erhöhte Risiko geht innerhalb von 10 Jahren nach Absetzen der KOK allmählich wieder auf das altersentsprechende Grundrisiko zurück. Da Brustkrebs bei Frauen unter 40 Jahren selten auftritt, ist die Anzahl zusätzlicher Brustkrebserkrankungen bei Anwenderinnen von KOK oder solchen, die früher KOK eingenommen haben, gering im Vergleich zum Gesamtrisiko, an Brustkrebs zu erkranken.

Zervix

Einige epidemiologische Studien weisen darauf hin, dass die Langzeitanwendung hormonaler Kontrazeptiva bei Frauen, die mit dem humanen Papillomavirus (HPV) infiziert sind, einen Risikofaktor für die Entwicklung eines Zervixkarzinoms darstellt. Es ist jedoch bislang nicht geklärt, in welchem Ausmaß dieses Ergebnis durch andere Faktoren (z. B. Unterschiede in der Anzahl an Sexualpartnern oder in der An-

wendung mechanischer Verhütungsmethoden) beeinflusst wird (siehe auch unter „Ärztliche Untersuchung/Beratung“).

Leber

Sehr selten wurde über benigne Leberadenome und fokale noduläre Hyperplasien bei Anwendung von KOK berichtet. In Einzelfällen rupturierten diese und führten zu lebensbedrohlichen intraabdominellen Blutungen. Differentialdiagnostisch sollte an einen Lebertumor gedacht werden, wenn bei Frauen, die kombinierte orale Kontrazeptiva anwenden, starke Schmerzen im Oberbauch, Lebervergrößerung oder Zeichen intraabdomineller Blutungen auftreten.

Studien haben ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Leberzellkarzinomen bei Langzeitanwendung von KOK gezeigt; allerdings ist dieser Tumor extrem selten.

Sonstige Erkrankungen

Bluthochdruck

Über eine Erhöhung des Blutdrucks bei Anwendung von KOK wurde berichtet, besonders bei älteren Frauen und länger dauernder Einnahme. Studien haben gezeigt, dass die Häufigkeit von Bluthochdruck mit dem Gestagengehalt zunimmt. Frauen mit Hypertonie-bedingten Krankheiten in der Vorgeschichte oder bestimmten Nierenerkrankungen sollte geraten werden, eine andere Verhütungsmethode anzuwenden (siehe unter „Gründe für die sofortige Beendigung der Einnahme“ und „Erkrankungen/Risikofaktoren, die eine besondere ärztliche Überwachung erfordern“ sowie Abschnitt 4.3).

Depressionen

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.

Chloasma

Insbesondere bei Frauen mit anamnestisch bekanntem Chloasma gravidarum kann es zu einem Chloasma kommen. Bei Chloasma-Neigung sind daher unter der Anwendung von KOK Sonnenlicht und UV-Strahlung zu meiden.

Unregelmäßige Blutungen

Durchbruch- oder Schmierblutungen wurden bei Anwenderinnen von KOK beobachtet, insbesondere in den ersten drei Monaten der Einnahme. Die Art und Dosis des Gestagens kann hierfür von Bedeutung sein. Bei anhaltenden Blutungsunregelmäßigkeiten oder erneutem Auftreten nach zuvor regelmäßigen Zyklen sollten nicht hormonale Ursachen in Betracht gezogen und, wie bei jeder ungewöhnlichen vaginalen Blutung, geeignete diagnostische Maßnahmen ergriffen werden zum Ausschluss einer malignen Erkrankung und einer Schwangerschaft.

Wenn beides ausgeschlossen wurde, kann Leios weiter eingenommen oder zu einem anderen Präparat gewechselt werden. Wenn das KOK nicht regelmäßig eingenommen wurde oder in Kombination mit bestimmten anderen Arzneimitteln, können Zwischenblutungen auftreten, die Hinweis auf eine reduzierte kontrazeptive Wirksamkeit sein können (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5).

Bei einigen Anwenderinnen kann die Entzugsblutung während der Einnahmepause ausbleiben. Wenn Leios vor der ersten ausbleibenden Entzugsblutung nicht gemäß den Anweisungen im Abschnitt 4.2 eingenommen wurde oder die Entzugsblutung in zwei aufeinander folgenden Zyklen ausbleibt, muss vor der weiteren Anwendung eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden.

Nach dem Absetzen von hormonalen Kontrazeptiva kann es längere Zeit dauern, bis wieder ein normaler Zyklus abläuft. Bei einigen Frauen kann es zu Amenorrhoe (möglicherweise mit Anovulation) oder Oligomenorrhoe kommen, insbesondere wenn diese Zyklusstörungen früher schon aufgetreten waren.

Cholestase

Bei Frauen mit durch kombinierte orale Kontrazeptiva bedingter Cholestase in der Vorgeschichte oder bei Frauen mit Cholestase während einer früheren Schwangerschaft ist eher damit zu rechnen, dass unter der Einnahme von kombinierten oralen Kontrazeptiva diese Erkrankung auftritt. Wenn diese Patientinnen ein kombiniertes orales Kontrazeptivum erhalten, müssen sie sorgfältig überwacht werden und, wenn die Erkrankung wieder auftritt, muss die Anwendung des oralen Kontrazeptivums beendet werden.

Lebererkrankungen

Es liegen Berichte über Leberschäden bei Anwendung von KOK vor. Die Schwere eines Leberschadens kann gemindert werden, wenn eine durch das Arzneimittel verursachte Leberschädigung frühzeitig erkannt und das Arzneimittel abgesetzt wird. Wenn eine Leberschädigung diagnostiziert wird, sollten die Patientinnen die Einnahme ihres KOK beenden, eine nicht hormonale Kontrazeptionsmethode anwenden und ihren Arzt konsultieren.

Anstieg der ALT

Während klinischer Studien mit Patienten, deren Hepatitis-C-Virus-Infektionen (HCV) mit Arzneimitteln behandelt wurden, die Ombitasvir/ Paritaprevir/ Ritonavir und Dasabuvir mit oder ohne Ribavirin enthielten, traten Erhöhungen der Transaminase (ALT) bis über das 5-Fache des oberen normalen Grenzwertes (Upper Limit of Normal, ULN) signifikant häufiger bei Frauen auf, die ethinylestradiolhaltige kombinierte hormonelle Verhütungsmittel (KHK) verwendeten (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).

Augenerkrankungen

Bei der Anwendung von KOK wurde über Fälle von Thrombosen der Retinagefäße berichtet, die zu einem teilweisen oder auch vollständigen Verlust des Sehvermögens führen können. Bei entsprechenden Anzeichen oder Symptomen wie z. B. Ver-

änderungen des Sehvermögens, Hervortreten des Bulbus, Doppelsehen, Papillödem oder Gefäßveränderungen der Retina sind kombinierte orale Kontrazeptiva abzusetzen und die Ursache unverzüglich zu ermitteln.

Angioödem

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

Verminderte Wirksamkeit

Die kontrazeptive Wirksamkeit von Leios kann beeinträchtigt sein,

- wenn Tabletten vergessen werden,
- bei Erbrechen oder Durchfall (siehe Abschnitt 4.2),
- wenn gleichzeitig bestimmte andere Arzneimittel eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.5).

Wenn KOK und Johanniskraut gleichzeitig eingenommen werden, wird eine zusätzliche nicht hormonale Verhütungsmethode empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Ärztliche Untersuchung/Beratung

Vor der ersten bzw. neuerlichen Einnahme von kombinierten oralen Kontrazeptiva sollte eine vollständige Anamnese (einschließlich Familienanamnese) und eine gründliche und vollständige medizinische Untersuchung erfolgen; diese sollte sich an den Gegenanzeigen (Abschnitt 4.3) und Warnhinweisen (Abschnitt 4.4) orientieren und auch während der KOK-Anwendung regelmäßig wiederholt werden. Der Umfang und die Häufigkeit dieser Kontrollen sollten individuell festgelegt werden. Es empfehlen sich halbjährliche, mindestens aber einmal jährliche Kontrollen.

Insbesondere sollten dabei die folgenden Untersuchungen durchgeführt werden: Blutdruckmessung, Untersuchung der Mammæ, des Abdomens und der Beckenorgane einschließlich Zervixzytologie sowie Bestimmung relevanter Laborparameter.

Die Anwenderinnen sollten darüber informiert werden, dass dieses Präparat nicht vor HIV-Infektionen und anderen sexuell übertragbaren Krankheiten schützt.

Wichtige Informationen über bestimmte sonstige Bestandteile von Leios

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkungen von Ethinylestradiol und Levonorgestrel, den Wirkstoffen von Leios, mit anderen Arzneimitteln können die Serumkonzentrationen der beiden Sexualsteroiden erhöhen oder erniedrigen.

Erniedrigte Serumkonzentrationen von Ethinylestradiol/Levonorgestrel können zu vermehrten Durchbruchblutungen und Zyklusstörungen führen und die kontrazeptive

Wirksamkeit von Leios herabsetzen; erhöhte Ethinylestradiol-Levonorgestrelspiegel im Serum können zu vermehrtem Auftreten und verstärkter Ausprägung von Nebenwirkungen führen.

Folgende Wirkstoffe können die Serumkonzentration der in Leios enthaltenen Sexualsteroiden erniedrigen:

- alle Mittel, die die gastrointestinale Motilität erhöhen, z. B. Metoclopramid
- Wirkstoffe, die mikrosomale Enzyme in der Leber induzieren, wie z. B. Rifampicin, Rifabutin, Barbiturate, Antiepileptika (wie Barbexacon, Carbamazepin, Phenytoin, Primidon, Oxcarbazepin, Topiramid und Felbamat), Griseofulvin, Modafinil, einige Proteaseinhibitoren (z. B. Ritonavir), Johanniskraut (*Hypericum perforatum*)

Bei gleichzeitiger Therapie mit diesen Wirkstoffen und Leios sollte während der Behandlung und die ersten 7 Tage danach zusätzlich eine nicht hormonale Kontrazeptionsmethode angewendet werden. Für Wirkstoffe, die über eine Induktion hepatisch-mikrosomaler Enzyme die Serumkonzentration der Sexualsteroiden erniedrigen, ist bis zu 28 Tagen nach deren Absetzen eine nicht hormonale Verhütungsmethode zusätzlich anzuwenden. Wenn die gleichzeitige Einnahme von Arzneimitteln mit diesen Wirkstoffen über die letzte Tablette in der Blisterpackung hinausgeht, soll nach der letzten Tablette der angebrochenen Packung ohne die übliche Einnahmepause sofort mit der neuen Packung begonnen werden.

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

Folgende Wirkstoffe können die Serumkonzentration der in Leios enthaltenen Sexualsteroiden erhöhen:

- Wirkstoffe, die die Sulfatierungen von Ethinylestradiol in der Magen-Darm-Wand hemmen, z. B. Ascorbinsäure oder Paracetamol
- Atorvastatin (Erhöhung der AUC von Ethinylestradiol um 20%)
- Wirkstoffe, die die mikrosomalen Enzyme in der Leber hemmen, wie Imidazol-Antimykotika (z. B. Fluconazol), Indinavir und Troleandomycin.

Ethinylestradiol/Levonorgestrel kann die Metabolisierung anderer Wirkstoffe beeinflussen:

- über die Hemmung hepatisch-mikrosomaler Enzyme mit der Folge erhöhter Serumkonzentrationen von Wirkstoffen wie z. B. Diazepam (und einigen anderen Benzodiazepinen), Ciclosporin, Theophyllin und Glukokortikoide
- über die Induktion der hepatischen Glukuronidierung mit der Folge erniedrigter Serumkonzentrationen z. B. von Clofibrat, Paracetamol, Morphin, Lorazepam (sowie einigen anderen Benzodiazepinen) und Lamotrigin

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

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

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

Labortests

Unter Anwendung von KOK können die Ergebnisse bestimmter Labortests verändert werden, einschließlich derer zur Bestimmung der Leber-, Nebennierenrinden- und Schilddrüsenfunktion, der Plasmaspiegel von Trägerproteinen (z. B. SHBG und Lipoproteine), Parameter des Kohlenhydratstoffwechsels, der Gerinnung und der Fibrinolyse, und die Serum-Folsäurespiegel können vermindert sein. Art und Ausmaß sind zum Teil abhängig von der Dosis der angewendeten Hormone.

Pharmakodynamische Gegenanzeigen

Die gleichzeitige Anwendung mit Arzneimitteln, die Ombitasvir/ Paritaprevir/ Ritonavir und Dasabuvir mit oder ohne Ribavirin enthalten, kann das Risiko von ALT-Erhöhungen steigern (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4). Deshalb müssen Leios Anwenderinnen auf eine alternative Verhütungsmethode (z. B. Verhütungsmittel, die nur ein Progestin enthalten oder nicht hormonelle Methoden) wechseln, bevor sie mit der Behandlung mit dieser Arzneimittelkombination beginnen. 2 Wochen nach Beendigung der Behandlung mit dieser Arzneimittelkombination kann mit Leios wieder begonnen werden.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Leios darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden.

Vor Beginn der Anwendung des Arzneimittels ist eine Schwangerschaft auszuschließen. Tritt unter der Anwendung eine Schwangerschaft ein, ist das Arzneimittel sofort abzusetzen.

Daten aus einer begrenzten Anzahl exponierter Schwangerschaften zeigen für Levonorgestrel allein keine nachteiligen Wirkungen auf den Fetus.

Tierexperimentelle Studien haben Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Unerwünschte hormonelle Wirkungen auf die Entwicklung des Urogenitaltraktes sind nicht völlig auszuschließen, jedoch haben die meisten zur Zeit vorliegenden epidemiologischen Studien, die hinsichtlich einer unbeabsichtigten Exposition des Fetus mit Estrogen/Gestagen-Kombinationen relevant sind, keine teratogenen oder fetotoxischen Wirkungen gezeigt.

Stillzeit

Das Arzneimittel sollte nicht in der Stillzeit angewendet werden, da die Milchproduktion reduziert sein kann und geringe Wirkstoffmengen in die Milch übergehen. Bei gestillten Kindern wurden Nebenwirkungen

wie Gelbsucht und Brustvergrößerung berichtet.

Wenn möglich, sollten bis zum vollständigen Abstillen des Kindes nicht hormonale Kontrazeptionsmethoden angewendet werden.

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Die Einnahme von kombinierten oralen Kontrazeptiva ist verbunden mit einem erhöhten Risiko für:

- arterielle und venöse thromboembolische Erkrankungen (z. B. venöse Thrombosen, Lungenembolien, zerebrovaskuläre Ereignisse [ischämischer und hämorrhagischer Schlaganfall, transitorisch ischämische Attacke], Herzinfarkt)
- gutartige Lebertumoren (z. B. fokale noduläre Hyperplasie und hepatische Adenome)
- intraepitheliale zervikale Neoplasien und Zervixkarzinom
- die Diagnose von Brustkrebs

Nähere Angaben siehe Abschnitt 4.4.

Die häufigsten ($\geq 1/10$) mit der Anwendung von Leios verbundenen Nebenwirkungen sind Kopfschmerz (einschließlich Migräne), Schmier- und Zwischenblutungen.

Weiterhin wurden die folgenden Nebenwirkungen unter Anwendung von Ethinylestradiol/Levonorgestrel-haltigen kombinierten oralen Kontrazeptiva beobachtet.

Bei den Häufigkeitsangaben werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

- Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)
- Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$)
- Selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$)
- Sehr selten ($< 1/10.000$)

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Häufig: Vaginitis, einschließlich Candidiasis

Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)

Sehr selten: hepatozelluläre Karzinome

Erkrankungen des Immunsystems

Selten: allergische Reaktionen, Urtikaria, Angioödem, schwere anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktionen mit Atem- und Kreislaufsymptomen

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Gelegentlich: Änderungen des Appetits (Zunahme oder Abnahme), Glukoseintoleranz

Psychiatrische Erkrankungen

Häufig: Stimmungsschwankungen, einschließlich Depression; Änderungen der Libido

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Nervosität, Benommenheit, Schwindel

Augenerkrankungen

Selten: Kontaktlinsenunverträglichkeit

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen

Gelegentlich: Bauchkrämpfe, Blähungen

Leber- und Gallenerkrankungen

Selten: Cholestatischer Ikterus

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Akne

Gelegentlich: Ausschlag, Chloasma (Melasma), möglicherweise persistierend, Hirsutismus, Alopezie

Selten: Erythema nodosum

Sehr selten: Erythema multiforme

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Häufig: Brustschmerzen, Empfindlichkeit der Brüste, Brustvergrößerung, Brustdrüsensekretion, Dysmenorrhoe, Änderungen des Menstruationsflusses, Änderungen der zervikalen Umwandlungszone und Sekretion, Amenorrhoe

Allgemeine Erkrankungen

Häufig: Flüssigkeitsretention/Ödeme

Untersuchungen

Häufig: Gewichtsveränderungen (Zunahme oder Abnahme)

Gelegentlich: Blutdruckerhöhung, Veränderungen der Serumlipidspiegel, einschließlich Hypertriglyzeridämie

Selten: Abnahme der Serumfolsäurespiegel (Serumfolsäurespiegel können durch KOK-Therapie vermindert sein. Im Falle einer Schwangerschaft, die kurz nach Absetzen des oralen Kontrazeptivums eintritt, können erniedrigte Serumfolsäurespiegel von klinischer Relevanz sein.)

Weiterhin wurden unter Anwendung kombinierter oraler Kontrazeptiva folgende Nebenwirkungen berichtet. Die Häufigkeit dieser Nebenwirkungen lässt sich aus den Berichten nicht berechnen.

- Sehnervenentzündung (kann zu teilweisem oder vollständigem Verlust des Sehvermögens führen), Thrombose der Retinengefäße
- Verschlechterung einer Varikosis
- Pankreatitis bei gleichzeitig bestehender, schwerer Hypertriglyceridämie
- ischämische Kolitis
- Leberschaden (z. B. Hepatitis, Leberfunktionsstörung)
- Gallenblasenerkrankung, einschließlich Gallensteine (KOK können zum Auftreten einer Gallenblasenerkrankung führen oder eine vorbestehende Gallenblasenerkrankung verschlechtern)

- Hämolytisch-urämisches Syndrom
- Herpes gestationis
- Otoklerose
- Verschlechterung eines systemischen Lupus erythematodes
- Verschlechterung einer Porphyrie
- Verschlechterung einer Chorea minor (Sydenham)
- Verschlechterung einer Depression
- Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen (Morbus Crohn und Colitis ulcerosa)

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: <http://www.bfarm.de> anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome einer Überdosierung mit oralen Kontrazeptiva bei Erwachsenen und Kindern können umfassen: Übelkeit, Erbrechen, Brustspannen, Benommenheit, Bauchschmerzen, 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: Orale Estrogen-Gestagen-Kombinationskontrazeptiva, ATC-Code: G03AA07

Leios-Tabletten sind ein Kombinationspräparat zur oralen Kontrazeption (KOK) und enthalten Ethinylestradiol (EE) und Levonorgestrel.

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 die 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.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Levonorgestrel

Resorption

Levonorgestrel wird nach oraler Gabe rasch und vollständig resorbiert. Maximale Levonorgestrel-Serumkonzentrationen 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 Sexualhormon-bindendes Globulin (SHBG) gebunden. Nur 1,1% der Gesamtkonzentration des Arzneimittels im Serum liegen als freies Steroid vor, etwa 65% sind an SHBG spezifisch und etwa 35% an Albumin nicht spezifisch gebunden. Der durch Ethinylestradiol induzierte Anstieg von SHBG beeinflusst die relative Verteilung von Levonorgestrel in verschiedenen Proteinfractionen. Die Induktion des bindenden Proteins verursacht einen Anstieg der SHBG-gebundenen Fraktion und eine Abnahme der albumingebundenen Fraktion. Das scheinbare Verteilungsvolumen von Levonorgestrel beträgt nach einer einmaligen Dosis 129 l.

Biotransformation

Levonorgestrel wird vornehmlich durch Reduktion an der $\Delta 4$ -3-oxo-Gruppe und Hydroxylierung an Position 2 α , 1 β und 16 β und anschließende Konjugation verstoffwechselt. Die Mehrzahl der Metaboliten, die im Blut zirkulieren, sind Sulfate des 3 α , 5 β -Tetrahydrolevonorgestrels, während die Ausscheidung vorwiegend in Form von Glukuroniden erfolgt. Ein Teil des unveränderten Levonorgestrels zirkuliert auch als 17 β -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 zwei Phasen. Die terminale Phase ist durch eine Halbwertszeit von etwa 25 Stunden gekennzeichnet. Levonorgestrel und seine Metaboliten werden hauptsächlich mit dem Urin (40 bis 68%) und zu ca. 16 bis 48% mit den Faeces ausgeschieden.

Fließgleichgewicht (Steady-state)

Während der kontinuierlichen Anwendung von Leios steigen die Levonorgestrel-Spiegel im Serum etwa um das Dreifache und erreichen während der zweiten Hälfte des Behandlungszyklus ihr Fließgleichgewicht

(Steady-state). Die Pharmakokinetik von Levonorgestrel wird beeinflusst durch die SHBG-Spiegel im Serum, die während der Anwendung von Estradiol um das 1,5- bis 1,6-fache erhöht sind. Deshalb sind beim Fließgleichgewicht die Clearance-Rate aus dem Serum und das Verteilungsvolumen leicht vermindert (0,7 ml/min/kg bzw. etwa 100 l).

Ethinylestradiol

Resorption

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 etwa 45% führt (interindividuelle Schwankung etwa 20–65%).

Verteilung

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

Biotransformation

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 Metaboliten 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 zwei Phasen, die durch Halbwertszeiten von etwa 1 Stunde bzw. 10 bis 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 Leios steigt die Ethinylestradiol-Konzentration im Serum etwa um das Zweifache. Aufgrund der täglichen Anwendung und der variablen Halbwertszeit in der terminalen Phase der Serum-Clearance wird das Fließgleichgewicht nach etwa 1 Woche erreicht.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Das Toxizitätsprofil von Ethinylestradiol und Levonorgestrel ist gut bekannt.

Wegen ausgeprägter Speziesunterschiede besitzen tierexperimentelle Untersuchungsergebnisse mit Estrogenen nur einen beschränkten prädiktiven Wert für die Anwendung beim Menschen.

Bei Versuchstieren zeigte Ethinylestradiol bereits in relativ geringer Dosierung einen embryolethalen Effekt; Missbildungen des Urogenitaltrakts und Feminisierung männlicher Feten wurden beobachtet. Levonorgestrel zeigte im Tierexperiment einen em-

byroletalen Effekt und, in hohen Dosen, eine virilisierende Wirkung auf weibliche Feten. Reproduktionstoxikologische Studien in Ratten, Mäusen und Kaninchen erbrachten keinen Hinweis auf eine teratogene Wirkung.

Basierend auf den konventionellen Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität, und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen außer denen, die bereits in anderen Abschnitten der Fachinformation beschrieben sind.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat, Maisstärke, Povidon 30, Povidon 90, Magnesiumstearat, Talkum, Sucrose, Macrogol 6000, Calciumcarbonat, Montanglycolwachs.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

36 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Packung mit 21 überzogenen Tabletten in einem Blister
 Packung mit 3 × 21 überzogenen Tabletten in je einem Blister
 Packung mit 4 × 21 überzogenen Tabletten in je einem Blister
 Packung mit 6 × 21 überzogenen Tabletten in je einem Blister

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

PFIZER PHARMA PFE GmbH
 Linkstr. 10
 10785 Berlin
 Tel.: 0800 8535555
 Fax: 0800 8545555

8. ZULASSUNGSNUMMER

6175656.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
 20. Oktober 1977
 Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
 19. Januar 2009

10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2018

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt