

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Levina STADA® 20 µg/100 µg Filmtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Eine Filmtablette enthält 20 Mikrogramm Ethinylestradiol und 100 Mikrogramm Levonorgestrel.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Eine Filmtablette enthält 36,56 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Filmtablette.

Weiß bis fast weiß, runde, bikonvexe Filmtablette.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Orale Kontrazeption.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Art der Anwendung:
Zum Einnehmen

Dosierung und Dauer der Anwendung:

Die Filmtabletten müssen jeden Tag, etwa zur gleichen Zeit, falls erforderlich mit etwas Flüssigkeit, in der auf der Blisterpackung angegebenen Reihenfolge eingenommen werden. Über 21 aufeinander folgende Tage muss jeweils 1 Filmtablette täglich eingenommen werden. Mit der Einnahme der Filmtabletten aus der nächsten Packung wird nach einer 7-tägigen Einnahmepause begonnen, in der es üblicherweise zu einer Abbruchblutung kommt. Diese beginnt in der Regel 2 bis 3 Tage nach Einnahme der letzten Filmtablette und kann noch andauern, wenn mit der Einnahme aus der nächsten Packung begonnen wird.

Beginn mit der Einnahme von Levina STADA®

Keine vorangegangene Anwendung von hormonalen Kontrazeptiva (im letzten Monat):

Mit der Einnahme sollte am 1. Tag des natürlichen Zyklus (d.h. am 1. Tag der Menstruationsblutung) begonnen werden.

Wechsel von einem kombinierten hormonalen Kontrazeptivum (kombiniertes orales Kontrazeptivum (KOK), Vaginalring, transdermales Pflaster):

Mit der Einnahme von Levina STADA® sollte vorzugsweise am Tag nach der Einnahme der letzten wirkstoffhaltigen Tablette des zuvor eingenommenen KOK begonnen werden, spätestens aber am Tag nach dem üblichen einnahmefreien Intervall, beziehungsweise am Tag nach der Einnahme der letzten wirkstofffreien Tablette (Placebo Tablette) des zuvor eingenommenen KOK. Wurde zuvor ein Vaginalring oder ein transdermales Pflaster verwendet, sollte vorzugsweise am Tag der Entfernung, spätestens aber am Tag der nächsten Anwendung mit der Einnahme begonnen werden.

Wechsel von einem Gestagenmonopräparat (Mini-Pille, Injektionspräparat, Implantat) oder von einem Progestogen-freisetzenden Intrauterinsystem (IUS):

Bei vorheriger Einnahme der Mini-Pille kann an jedem beliebigen Tag gewechselt werden, die Umstellung von einem Implantat muss am Tag der Entfernung und von einem Injektionspräparat zu dem Zeitpunkt erfolgen, an dem die nächste Injektion fällig wäre. In jedem Fall sollte während der ersten 7 Tage der Einnahme von Levina STADA® zusätzlich eine nicht-hormonale Verhütungsmethode (Barrieremethode) angewendet werden.

Nach einem Abort im ersten Trimenon:

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

Nach einer Geburt oder einem Abort im zweiten Trimenon:

Mit der Einnahme kann an den Tagen 21 bis 28 nach einer Geburt oder einem Abort im 2. Trimenon begonnen werden. Wenn später mit der Einnahme begonnen wird, sollte die Frau angewiesen werden, während der ersten 7 Einnahmetage zusätzlich eine nicht-hormonale Verhütungsmethode (Barrieremethode) anzuwenden. Wenn jedoch bereits Geschlechtsverkehr stattgefunden hat, muss vor Beginn der Einnahme eine Schwangerschaft ausgeschlossen oder die erste Menstruationsblutung abgewartet werden.

Zur Anwendung in der Stillzeit siehe Abschnitt 4.6.

Vorgehen bei vergessener Einnahme:

Wird die Filmtablette **innerhalb von 12 Stunden** nach dem üblichen Einnahmezeitpunkt eingenommen, ist der kontrazeptive Schutz nicht eingeschränkt. Die vergessene Filmtablette sollte in diesem Fall sofort eingenommen werden. Alle darauf folgenden Filmtabletten sind dann wieder zur gewohnten Zeit einzunehmen.

Wenn der übliche Einnahmezeitpunkt um **mehr als 12 Stunden** überschritten wird, ist der Konzeptionsschutz nicht mehr voll gewährleistet. Für das Vorgehen bei vergessener Einnahme gelten die folgenden zwei Grundregeln:

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

Daraus ergibt sich folgendes Vorgehen:

1. Woche:

Die Einnahme der letzten vergessenen Tablette sollte so schnell wie möglich nachgeholt werden, auch wenn dadurch 2 Tabletten zur gleichen Zeit eingenommen werden müssen. Die weitere Tabletteneinnahme erfolgt dann zur gewohnten Zeit. Zusätzlich soll jedoch während der nächsten 7 Tage eine nicht-hormonale Verhütungsmethode (z.B. Barrieremethode) angewendet werden. Wenn jedoch bereits Geschlechtsverkehr während

der letzten 7 Tage stattgefunden hat, sollte die Möglichkeit einer Schwangerschaft in Betracht gezogen werden. Je mehr Tabletten vergessen wurden und je näher deren Einnahmezeitpunkt vor dem regulären einnahmefreien Intervall liegt, desto höher ist das Risiko einer Schwangerschaft.

2. Woche:

Die Einnahme der letzten vergessenen Tablette sollte so schnell wie möglich nachgeholt werden, auch wenn dadurch 2 Tabletten zur gleichen Zeit eingenommen werden müssen. Die weitere Tabletteneinnahme erfolgt dann zur gewohnten Zeit. Vorausgesetzt, dass die Einnahme der Tabletten an den 7 Tagen vor der ersten vergessenen Tablette korrekt erfolgt ist, besteht keine Notwendigkeit, zusätzliche Maßnahmen zur Empfängnisverhütung anzuwenden. War dies nicht der Fall oder wurde mehr als 1 Tablette vergessen, soll die Anwendung zusätzlicher kontrazeptiver Maßnahmen über 7 Tage empfohlen werden.

3. Woche:

Aufgrund des bevorstehenden 7-tägigen einnahmefreien Intervalls ist ein voller Konzeptionsschutz nicht mehr gewährleistet. Jedoch lässt sich eine Herabsetzung der empfängnisverhütenden Wirkung durch eine Anpassung des Einnahmeschemas verhindern. Bei Einhaltung einer der beiden folgenden Vorgehensweisen besteht daher keine Notwendigkeit zusätzlicher kontrazeptiver Maßnahmen, vorausgesetzt, die Tabletteneinnahme an den 7 Tagen vor der ersten vergessenen Tablette erfolgte korrekt. Ist dies nicht der Fall, sollte die Anwenderin wie unter Punkt 1. beschrieben vorgehen und außerdem während der nächsten 7 Tage eine zusätzliche nicht-hormonale Verhütungsmethode (z.B. Barrieremethode) anwenden.

1. Die Anwenderin soll die Einnahme der letzten vergessenen Tablette so schnell wie möglich nachholen, auch wenn dies bedeutet, dass 2 Tabletten zur gleichen Zeit eingenommen werden. Die weitere Tabletteneinnahme erfolgt dann zur gewohnten Zeit. Mit der Einnahme aus der nächsten Blisterpackung wird direkt nach Aufbrauchen der aktuellen Blisterpackung begonnen, d.h. zwischen beiden Packungen liegt kein einnahmefreies Intervall. Es ist unwahrscheinlich, dass es bei der Anwenderin vor Aufbrauchen der zweiten Packung zu einer Abbruchblutung kommt, allerdings können noch während der Einnahme Schmier- und Durchbruchblutungen auftreten.
2. Es ist auch möglich, die Einnahme der Tabletten aus der aktuellen Blisterpackung abzubrechen. Die Anwenderin muss dann eine tabletteneinfreie Zeitspanne von bis zu 7 Tagen (einschließlich der Tage, an denen sie die Tabletten vergessen hat), einhalten und anschließend mit einer neuen Blisterpackung fortfahren.

Wenn die Anwenderin mehrere Tabletten vergessen hat und danach in der ersten normalen Einnahmepause keine Abbruchblutung eingetreten ist, muss die Möglichkeit einer Schwangerschaft in Betracht gezogen werden.

Verhalten bei gastrointestinalen Störungen:

Bei schweren gastrointestinalen Störungen (z.B. Erbrechen oder Durchfall) werden die Wirkstoffe möglicherweise nicht vollständig aufgenommen und es sollen zusätzliche empfangnisverhütende Maßnahmen angewendet werden. Falls es innerhalb von 3–4 Stunden nach der Tabletteneinnahme zu Erbrechen kommt, sollte eine neue (Ersatz-) Tablette so schnell wie möglich eingenommen werden. Diese neue Tablette sollte innerhalb von 12 Stunden nach der üblichen Einnahmezeit eingenommen werden.

Wenn mehr als 12 Stunden vergangen sind, gelten dieselben Anwendungshinweise wie bei vergessener Tabletteneinnahme, wie sie unter Abschnitt 4.2. „Vorgehen bei vergessener Einnahme“ beschrieben sind. Wenn die Anwenderin nicht von ihrem normalen Einnahmeschema abweichen möchte, muss sie die Ersatztablette(n) aus einer anderen Blisterpackung einnehmen.

Verschieben der Abbruchblutung:

Um die Menstruation hinauszuschieben, soll nach Aufbrauchen einer Blisterpackung Levina STADA® direkt ohne einnahmefreies Intervall mit der Einnahme aus dem nächsten Blister begonnen werden. Die Periode kann so lange wie gewünscht verzögert werden, maximal bis zum Ende der zweiten Blisterstreifen. Während dieser Zeit kann es zu Durchbruch- und Schmierblutungen kommen. Nach der regulären 7-tägigen Einnahmepause kann die Einnahme von Levina STADA® wie üblich fortgesetzt werden.

Um den Beginn der Menstruation auf einen anderen Wochentag zu verschieben, kann das nächste einnahmefreie Intervall um die gewünschte Zahl von Tagen verkürzt werden. Je kürzer das einnahmefreie Intervall, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit, dass die Abbruchblutung ausbleibt und während der Einnahme aus dem folgenden Blisterstreifen Durchbruch- bzw. Schmierblutungen auftreten (genau wie beim Hinauszögern der Menstruation).

4.3 Gegenanzeigen

Kombinierte orale Kontrazeptiva (KOK) sind in folgenden Fällen kontraindiziert. Sollte eine dieser Erkrankungen während der Einnahme des KOK auftreten, sollte das Arzneimittel sofort abgesetzt werden.

- bestehende oder vorausgegangene venöse Thrombose (tiefe Venenthrombose, Lungenembolie)
- bestehende oder vorausgegangene arterielle Thrombose (z.B. Myokardinfarkt) und deren Prodromalstadien (z.B. transitorisch ischämische Attacke, Angina pectoris)
- bestehender oder vorausgegangener zerebrovaskulärer Insult
- bestehende schwerwiegende oder mehrfache Risikofaktoren für die Entstehung einer arteriellen Thrombose
 - Diabetes mellitus mit Gefäßveränderungen
 - schwere Hypertonie
 - schwere Fettstoffwechselstörungen
- angeborene oder erworbene Prädisposition für venöse oder arterielle Thrombosen wie APC-Resistenz, Antithrombin-III-Mangel, Protein-C-Mangel, Protein-S-Mangel, Hyperhomocysteinämie und

Antiphospholipid-Antikörper (z.B. Anticardiolipin-Antikörper, Lupus-Antikoagulation)

- bestehende oder vorausgegangene Pankreatitis, wenn diese mit schwerer Hypertriglyzeridämie einhergeht
- bestehende oder vorausgegangene schwere Lebererkrankungen, so lange sich die Leberfunktionswerte nicht wieder normalisiert haben
- bestehende oder vorausgegangene Lebertumore (gutartig oder bösartig)
- bekannte oder vermutete sexualhormonabhängige, maligne Tumore (z.B. der Genitalorgane oder der Brust)
- diagnostisch nicht abgeklärte Genitalblutungen
- Migräne mit fokalen neurologischen Symptomen in der Vorgeschichte
- bestehende Überempfindlichkeiten gegen einen der Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile von Levina STADA®.

Levina STADA® ist kontraindiziert für die gleichzeitige Anwendung mit Arzneimitteln, die Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir enthalten (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Sollte eine der folgenden Erkrankungen oder Risikofaktoren vorliegen, muss der Nutzen von KOK gegen mögliche Risiken individuell für jede Anwenderin abgewogen und vor Beginn der Einnahme mit ihr besprochen werden. Bei Verschlechterung oder erstem Auftreten einer dieser Erkrankungen oder Risikofaktoren sollte sofort der behandelnde Arzt aufgesucht werden, der dann entscheidet, ob das Arzneimittel abgesetzt werden soll.

Gefäßerkrankungen

Die Anwendung eines kombinierten oralen Kontrazeptivums birgt ein erhöhtes Risiko venöser Thromboembolien (VTE) im Vergleich zur Nichtanwendung. Das zusätzliche Risiko ist während des ersten Jahres der erstmaligen Anwendung eines kombinierten oralen Kontrazeptivums am höchsten.

Epidemiologische Studien zeigten, dass die Inzidenz von VTE bei Frauen ohne bekannte Risikofaktoren für VTE, die kombinierte orale Kontrazeptiva mit niedrigem Estrogengehalt anwenden (<50 µg Ethinylestradiol), zwischen 20 Fällen pro 100.000 Frauenjahren (für Levonorgestrel-haltige KOK) und 40 Fällen pro 100.000 Frauenjahren (für Desogestrel/Gestoden-haltige KOK) liegt. Im Vergleich dazu beträgt die Inzidenz unter den Nichtanwenderinnen 5 bis 10 Fälle pro 100.000 Frauenjahre für Nichtverbraucher und 60 Fälle pro 100.000 Schwangerschaften. In 1–2% der Fälle verläuft eine VTE tödlich.

Epidemiologische Studien deuten ebenso auf einen Zusammenhang zwischen dem Gebrauch von KOK und einem erhöhten Risiko für arterielle Thromboembolien (Myokardinfarkt, transiente ischämische Attacken, Schlaganfall) hin.

Sehr selten wurde bei Anwenderinnen oraler Kontrazeptiva über das Auftreten von Thrombosen in anderen Blutgefäßen (z.B. in der

Leber-, Mesenterial-, Nieren-, Gehirn- oder Netzhautvenen oder Arterien) berichtet. Es besteht kein Konsens darüber, ob das Auftreten dieser Ereignisse in Zusammenhang mit der Einnahme von hormonalen Kontrazeptiva steht.

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

- ungewöhnliche, einseitige Schmerzen oder Schwellungen an den Beinen
- 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

Das Risiko **venöser** thromboembolischer Komplikationen bei Anwenderinnen von kombinierten oralen Kontrazeptiva ist weiterhin erhöht bei:

- zunehmendem Alter.
- einer positiven Familienanamnese (z.B. Auftreten von venösen Thromboembolien bei einem Geschwister- oder Elternteil in einem relativ jungen Alter). Wenn eine erbliche Prädisposition vermutet wird, soll eine fachärztliche Abklärung erfolgen, bevor über die Anwendung von Levina STADA® entschieden wird.
- längerfristiger Immobilisierung, größeren chirurgischen Eingriffen, operativen Eingriffen an den Beinen oder ausgedehnten Traumen. In diesen Situationen ist es ratsam, das orale Kontrazeptivum abzusetzen (im Falle eines geplanten chirurgischen Eingriffs mindestens 4 Wochen vorher) und mit der Einnahme erst wieder 2 Wochen nach vollständiger Mobilisierung zu beginnen. Es sollte eine Thromboseprophylaxe in Betracht gezogen werden, falls die „Pille“ nicht rechtzeitig abgesetzt worden ist.
- Adipositas (Body Mass Index ≥ 30 kg/m²).
- über die mögliche Bedeutung von Varizen und oberflächlicher Thrombophlebitis bei erstmaligem Auftreten oder progredientem Verlauf einer venösen Thrombose besteht kein Konsens.

Das Risiko **arterieller** thromboembolischer Komplikationen oder eines zerebrovaskulären Insults bei Anwenderinnen von kombinierten oralen Kontrazeptiva ist weiterhin erhöht bei:

- zunehmendem Alter.
- Raucherinnen (Frauen über 35 Jahren sollte dringend geraten werden, nicht zu rauchen, wenn sie ein Kombinationspräparat zur oralen Kontrazeption einnehmen möchten).

- Fettstoffwechselstörungen.
- Hypertonie.
- Migräne.
- Adipositas (Body Mass Index ≥ 30 kg/m²).
- einer positiven Familienanamnese (z.B. Auftreten von arteriellen Thromboembolien bei einem Geschwister- oder Elternteil in einem relativ jungen Alter). Wenn eine erbliche Prädisposition vermutet wird, soll eine fachärztliche Abklärung erfolgen, bevor über die Anwendung von Levina STADA® entschieden wird.
- Herzklappenerkrankungen.
- Vorhofflimmern.

Das Vorliegen eines schwerwiegenden Risikofaktors oder mehrerer Risikofaktoren für venöse oder arterielle Gefäßerkrankungen kann ebenfalls eine Gegenanzeige darstellen. Die Möglichkeit einer Antikoagulantientherapie sollte in Betracht gezogen werden. Die Anwenderinnen von KOK sind besonders darauf hinzuweisen, bei möglichen Symptomen einer Thrombose ihren Arzt aufzusuchen. Bei vermuteter oder bestätigter Thrombose ist das KOK abzusetzen. Wegen der Teratogenität der Antikoagulantientherapie (Kumarine) ist auf eine geeignete alternative Empfängnisverhütung umzustellen.

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

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

Eine zunehmende Häufigkeit oder Schwere von Migräneanfällen (die ein Prodrom eines zerebrovaskulären Insults darstellen können) kann ein Grund zum sofortigen Absetzen des kombinierten oralen Kontrazeptivums sein.

Tumorerkrankungen

Einige epidemiologische Studien weisen darauf hin, dass die langfristige Anwendung kombinierter oraler Kontrazeptiva (> 5 Jahre) mit einem erhöhten Risiko für Gebärmutterhalskrebs verbunden ist. Es besteht aber noch immer Unstimmigkeit darüber, in welchem Ausmaß dieser Befund auch auf das Sexualverhalten und auf andere Faktoren, wie z.B. das humane Papillomavirus (HPV), zurückzuführen ist.

Eine Metaanalyse 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 kombinierten oralen Kontrazeptiva allmählich zurück. Da Brustkrebs bei Frauen unter 40 Jahren selten auftritt, ist die Anzahl zusätzlicher Brustkrebserkrankungen bei ehemaligen oder momentanen Anwenderinnen oraler Kontrazeptiva gering im Vergleich zum Gesamtrisiko an Brustkrebs zu erkranken. Diese Studien zeigen jedoch keinen kausalen Zusammenhang. Das beobachtete erhöhte Risiko kann auf eine frühzeitigere Diagnose von Brustkrebs bei KOK-Anwen-

derinnen, die biologischen Effekte von KOK oder eine Kombination von beidem zurückzuführen sein.

Diagnostizierter Brustkrebs bei Anwenderinnen von KOK tendiert dazu, klinisch weniger fortgeschritten zu sein als der Krebs bei Nicht-Anwenderinnen.

In seltenen Fällen sind bei Anwenderinnen von kombinierten oralen Kontrazeptiva gutartige und noch seltener bösartige Lebertumore beobachtet worden. In Einzelfällen führten diese Tumore 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.

Mit der Anwendung höher dosierter KOK (50 µg Ethinylestradiol) ist das Risiko von Endometrium- und Ovarialkarzinomen reduziert. Ob dies auch für niedrig dosierte KOK zutrifft, ist noch nicht bestätigt.

Sonstige Erkrankungen

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

Obwohl bei vielen Anwenderinnen von kombinierten oralen Kontrazeptiva ein geringer Anstieg des Blutdrucks berichtet wurde, sind klinisch relevante Blutdruckerhöhungen selten. Nur in diesen seltenen Fällen ist der sofortige Abbruch der KOK-Einnahme gerechtfertigt. Wenn es bei einer bereits existierenden Hypertonie und der gleichzeitigen Einnahme eines oralen Kontrazeptivums zu ständig erhöhten Blutdruckwerten oder einer signifikanten Erhöhung des Blutdrucks kommt und in diesen Fällen eine antihypertensive Therapie keine Wirkung zeigt, muss das KOK abgesetzt werden. Wenn es angemessen erscheint, kann die Anwendung des KOK wieder begonnen werden, sobald sich die Blutdruckwerte unter der antihypertensiven Therapie normalisiert haben.

Die folgenden Erkrankungen sollen Berichten zufolge sowohl in der Schwangerschaft als auch unter Anwendung kombinierter oraler Kontrazeptiva auftreten bzw. sich verschlechtern. Jedoch konnte der Zusammenhang mit der Anwendung von KOK nicht bewiesen werden: cholestatischer Ikterus und/oder Pruritus, Cholelithiasis, Porphyrie, systemischer Lupus erythematodes, hämolytisch-urämisches Syndrom, Chorea Minor (Sydenham), Herpes gestationis, Otoklerose-bedingte Schwerhörigkeit.

Bei Frauen mit hereditärem Angioödem können exogen zugeführte Östrogene Symptome eines Angioödems auslösen oder verschlimmern.

Akute oder chronische Leberfunktionsstörungen können eine Unterbrechung der KOK-Einnahme erforderlich machen, bis sich die Leberfunktionswerte wieder normalisiert haben. Auch ein Rezidiv eines in einer vorausgegangenen Schwangerschaft oder während einer früheren Anwendung steroidaler Geschlechtshormone aufgetretenen

cholestatischen Ikterus und/oder eines Cholestase-bedingten Pruritus macht das Absetzen des KOK erforderlich.

Obwohl kombinierte orale Kontrazeptiva einen Einfluss auf die periphere Insulinresistenz und Glucosetoleranz haben können, liegen keinerlei Hinweise auf die Notwendigkeit einer Änderung des Therapieregimes bei Diabetikerinnen vor, die niedrig-dosierte KOK (< 0,05 mg Ethinylestradiol enthaltend) anwenden. Jedoch müssen Diabetikerinnen sorgfältig überwacht werden, insbesondere zu Beginn der Anwendung eines KOK.

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

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

Anstieg der ALT

Während klinischer Studien mit Patienten, deren Hepatitis-C-Virus-Infektionen (HCV) mit Arzneimitteln behandelt wurden, die Omnitaspvir/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 Ethinylestradiol-haltige kombinierte hormonelle Verhütungsmittel (KHK) verwendeten (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).

Ärztliche Untersuchung/Kontrolluntersuchungen

Vor der erstmaligen oder einer erneuten Verordnung von Levina STADA® muss eine ausführliche ärztliche Untersuchung (mit Erhebung der Familienanamnese) durchgeführt und eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden. Der Blutdruck sollte gemessen werden und eine körperliche Untersuchung unter Beachtung der Gegenanzeigen durchgeführt werden. (siehe Abschnitt 4.3 und 4.4).

Die Anwenderin sollte angewiesen werden, die Packungsbeilage sorgfältig zu lesen und die dort gegebenen Ratschläge zu befolgen. Die Häufigkeit und die Art der Untersuchungen sollte den gängigen Untersuchungsrichtlinien entsprechen und individuell auf die Frau abgestimmt werden.

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

Verminderte Wirksamkeit

Die kontrazeptive Wirksamkeit von Levina STADA® kann beeinträchtigt sein, wenn Tabletten vergessen werden (siehe Abschnitt 4.2), bei Erbrechen oder Durchfall (siehe Abschnitt 4.2), wenn gleichzeitig bestimmte andere Arzneimittel eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.5).

Unregelmäßige Blutungen

Bei allen KOK kann es, insbesondere in den ersten Monaten der Anwendung, zu unregelmäßigen Blutungen (Schmier- oder Durchbruchblutungen) kommen. Eine Beurteilung dieser Zwischenblutungen ist deshalb erst nach einer Umstellungsphase von ungefähr drei Zyklen sinnvoll.

Wenn diese unregelmäßigen Blutungen bestehen bleiben oder nach vormals regelmäßigen Zyklen auftreten, sollten nicht-hormonale Ursachen in Betracht gezogen und angemessene diagnostische Maßnahmen zum Ausschluss einer malignen Erkrankung oder einer Schwangerschaft eingeleitet werden. Dies kann auch eine Ausschabung einschließen.

Bei einigen Anwenderinnen kann die Abbruchblutung während der Einnahmepause ausbleiben. Wenn Levina STADA® wie in Abschnitt 4.2 beschrieben eingenommen wurde, ist eine Schwangerschaft unwahrscheinlich. Wenn die Einnahme jedoch vor der ersten ausgebliebenen Abbruchblutung nicht vorschriftsmäßig erfolgt ist oder die Abbruchblutung bereits zum zweiten Mal ausbleibt, muss eine Schwangerschaft mit Sicherheit ausgeschlossen werden, bevor die Anwendung des Kombinationspräparats zur oralen Kontrazeption fortgesetzt wird.

Vorsichtsmaßnahmen bei der Einnahme
 Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Levina STADA® nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die Fachinformationen der jeweils verordneten Arzneimittel sollten auf mögliche Wechselwirkungen mit Levina STADA® hin überprüft werden.

Einfluss anderer Arzneimittel auf Levina STADA®

Wechselwirkungen zwischen kombinierten oralen Kontrazeptiva und anderen Arzneimitteln können zur Beeinträchtigung der kontrazeptiven Wirkung und/oder zu Durchbruchblutungen führen.

Über die folgenden Wechselwirkungen wurde in der Literatur berichtet:

Leberstoffwechsel

Wechselwirkungen können auftreten mit Arzneimitteln, die Leberenzyme induzieren. Dies kann zu einer erhöhten Clearance von Sexualhormonen führen. Zu diesen Arzneimitteln gehören z.B. Phenytoin, Barbiturate, Primidon, Carbamazepin, Rifampicin, Bosentan und HIV-Medikamente (z.B. Ritonavir, Nevirapin) und möglicherweise auch Oxcarbazepin, Topiramate, Felbamate, Griseofulvin sowie Produkte, welche Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten. Die maximale Enzyminduktion wird im Allgemeinen nach ca. 10 Tagen beobachtet, kann aber zumindest 4 Wochen nach Absetzen der Medikation anhalten.

Beeinflussung des enterohepatischen Kreislaufs

Über ein Versagen der kontrazeptiven Wirkung wurde auch bei gleichzeitiger Einnahme von Levina STADA® und Antibiotika, wie

Penicillin und Tetracyclin, berichtet. Der Mechanismus dieses Effekts ist nicht bekannt.

Behandlungshinweis

Frauen unter Kurzzeitbehandlung mit einem der oben genannten Gruppen von Arzneimitteln oder anderen Wirkstoffen (Leberenzym-induzierende Arzneimittel) mit Ausnahme von Rifampicin und Griseofulvin, sollen vorübergehend während dieser Behandlung und 7 Tage nach deren Beendigung zusätzlich zum KOK eine nicht-hormonale Kontrazeptionsmethode (z.B. Barrieremethode) anwenden.

Frauen unter der Behandlung mit Rifampicin oder Griseofulvin sollten für die Dauer der Behandlung und für einen Zeitraum von 28 Tagen nach deren Beendigung zusätzlich zum KOK eine Barrieremethode anwenden.

Bei Frauen unter Langzeittherapie mit Leberenzym-induzierenden Arzneimitteln wird eine andere, nicht-hormonale Kontrazeptionsmethode empfohlen.

Frauen, die mit Antibiotika behandelt werden (mit Ausnahme von Rifampicin und Griseofulvin, siehe oben), sollen bis 7 Tage nach Beendigung der Einnahme eine Barrieremethode anwenden.

Wenn eine gleichzeitige Einnahme von Arzneimitteln und Levina STADA® über die letzte Tablette der Blisterpackung Levina STADA® hinaus erfolgt, sollte mit der nächsten Blisterpackung sofort und ohne die übliche Einnahmepause begonnen werden.

Bei gleichzeitiger Anwendung mit KOK kann Troleandromycin das Risiko einer hepatischen Cholestase erhöhen.

Einfluss von Levina STADA® auf andere Arzneimittel

Orale Kontrazeptiva können den Stoffwechsel anderer Arzneimittel beeinflussen. Folglich können Plasma- oder Gewebekonzentrationen entweder zunehmen (z.B. Cyclosporin) oder abnehmen (z.B. Lamotrigin).

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 Levina STADA® 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. Zwei Wochen nach Beendigung der Behandlung mit dieser Arzneimittelkombination kann mit Levina STADA® wieder begonnen werden.

Laboruntersuchungen

Die Anwendung von steroidalen Kontrazeptiva kann die Ergebnisse bestimmter Labortests beeinflussen, u.a. die biochemischen Parameter der Leber-, Schilddrüsen-, Nebennierenrinden- und Nierenfunktion sowie die Plasmaspiegel der (Träger-)Proteine (z.B. des kortikosteroidbindenden Globulins und der Lipid-/Lipoproteinfraktionen), die Parameter des Kohlenhydratstoffwechsels sowie die Gerinnungs- und Fibrinolyseparameter. Im Allgemeinen liegen diese Verän-

derungen jedoch innerhalb des Normbereichs.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Levina STADA® ist während der Schwangerschaft nicht indiziert.

Falls unter der Anwendung von Levina STADA® eine Schwangerschaft eintritt, ist das Arzneimittel sofort abzusetzen.

In umfangreichen epidemiologischen Untersuchungen fand sich weder ein erhöhtes Risiko für Missbildungen bei Kindern, deren Mütter vor der Schwangerschaft Kombinationspräparate zur oralen Kontrazeption eingenommen hatten, noch eine teratogene Wirkung bei versehentlicher Einnahme von kombinierten oralen Kontrazeptiva in der frühen Schwangerschaft.

Tierstudien zeigten unerwünschte Wirkungen während der Trächtigkeit und Laktation (siehe Abschnitt 5.3). Basierend auf diesen Tierversuchsdaten können unerwünschte Effekte aufgrund der hormonellen Wirkung der Wirkstoffe nicht ausgeschlossen werden. Allgemeine Erfahrungen mit Kombinationspräparaten zur oralen Kontrazeption während der Schwangerschaft ergaben jedoch keine Hinweise auf unerwünschte Wirkungen beim Menschen.

Die zur Anwendung der Kombination aus Levonorgestrel/Ethinylestradiol während der Schwangerschaft verfügbaren Daten sind zu begrenzt, um Schlussfolgerungen hinsichtlich negativer Auswirkungen von Levina STADA® auf die Schwangerschaft, die Gesundheit des Fetus oder des Neugeborenen zu ermöglichen. Bisher stehen keine relevanten, epidemiologischen Daten zur Verfügung.

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

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

Es wurde kein oder ein zu vernachlässigender Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen bei Anwenderinnen von kombinierten oralen Kontrazeptiva beobachtet.

4.8 Nebenwirkungen

Zu schwerwiegenden unerwünschten Wirkungen bei Anwenderinnen von kombinierten oralen Kontrazeptiva siehe Abschnitt 4.4.

Die folgenden Nebenwirkungen sind während der Anwendung von Levina STADA® beobachtet worden:

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

- Sehr häufig (≥ 1/10)
- Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)
- Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)
- Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)
- Sehr selten (< 1/10.000)
- Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Die sehr häufig auftretenden unerwünschten Nebenwirkungen (> 10%) bei der Einnahme von Levina STADA® sind Kopfschmerzen (inklusive Migräne) und Schmier- oder Zwischenblutungen. Die folgenden unerwünschten Nebenwirkungen wurden bei

der Einnahme von kombinierten oralen Kontrazeptiva mit den Wirkstoffen Ethinylestradiol/Levonorgestrel beobachtet:

Siehe Tabelle

Die folgenden schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse wurden bei der Einnahme von kombinierten oralen Kontrazeptiva berichtet (siehe auch Abschnitt 4.4):

- venöse thromboembolische Erkrankungen
- arterielle thromboembolische Erkrankungen
- Hypertonie
- Lebertumore
- Auftreten oder Verschlechterung von Zuständen für welche ein Zusammenhang mit der Einnahme von kombinierten

oralen Kontrazeptiva nicht endgültig nachgewiesen ist: Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, Epilepsie, Migräne, Uterusmyom, Porphyrie, systemischer Lupus erythematodes, Herpes gestationis, Chorea minor (Sydenham), hämolytisch-urämisches Syndrom, cholestatischer Ikterus

- Chloasma
- bei akuten und chronischen Lebererkrankungen sollten kombinierte orale Kontrazeptiva so lange nicht eingenommen werden, bis sich die Leberfunktionswerte normalisiert haben
- bei Frauen mit hereditärem Angioödem können exogene Östrogene die Krankheitssymptome induzieren oder verschlechtern

Organsystem	Häufigkeit von unerwünschten Nebenwirkungen				
	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Vaginitis, einschließlich Candidiasis				
Erkrankungen des Immunsystems			allergische Reaktionen	Angioödem, anaphylaktische Reaktionen	Verschlechterung eines systemischen Lupus erythematodes, Herpes gestationis
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Änderungen des Appetits (gesteigert/verringert)	Glucose-Intoleranz		
Psychiatrische Erkrankungen	Stimmungsschwankungen, einschließlich Depression, Veränderungen der Libido				
Erkrankungen des Nervensystems	Nervosität, Schwindel				Verschlechterung einer Chorea minor (Sydenham)
Augenerkrankungen			Kontaktlinsenunverträglichkeit		Sehnervenentzündung (kann zu teilweisen/kompletten Verlust des Sehvermögens führen)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen	Bauchkrämpfe, Blähungen, Durchfall			ischämische Colitis, Verschlechterung von chronisch-entzündlichen Darm-erkrankungen (Morbus Crohn und Colitis ulcerosa)
Leber- und Gallenerkrankungen			cholestatischer Ikterus		Pankreatitis einschließlich schwerer Hypertriglyceridämie, Gallenblasenerkrankungen, einschließlich Gallensteine (kombinierte orale Kontrazeptiva können das Auftreten einer Gallenblasenerkrankung verursachen oder den Verlauf einer bereits vorhandenen Gallenblasenerkrankung erschweren)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Akne	Urtikaria, Hautausschlag, Chloasma, Hirsutismus, Alopezie	Erythema nodosum	Erythema multiforme	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Brustschmerzen, Empfindlichkeit der Brust, Brustvergrößerung, Brustdrüsensekretion, Dysmenorrhoe, Änderungen des Menstruationsflusses, Änderungen der zervikalen Umwandlungszone und der zervikalen Sekretion, Amenorrhoe				

Fortsetzung Tabelle

Organsystem	Häufigkeit von unerwünschten Nebenwirkungen				
	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Flüssigkeitsretention				Verschlechterung variköser Venen, hämolytisch-urämisches Syndrom, Otosklerose, Verschlechterung einer Porphyrie
Untersuchungen	Gewichtsveränderungen (Zu- oder Abnahme)	Blutdruckerhöhung, Veränderungen der Blutfettwerte, einschließlich Hypertriglyceridämie			
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)				hepatozelluläre Karzinome, benigne Lebertumore (z.B. focal noduläre Hyperplasie, Leberadenom)	

Die Häufigkeit der Diagnose von Brustkrebs-erkrankungen ist unter Anwenderinnen oraler Kontrazeptiva leicht erhöht. Da Brustkrebs bei Frauen unter 40 Jahren selten auftritt, ist die Anzahl zusätzlicher Brustkrebs-erkrankungen gering im Vergleich zum Gesamtrisiko für Brustkrebs. Ein Zusammenhang mit der Einnahme kombinierter oraler Kontrazeptiva ist unbekannt. Weitere Informationen siehe 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, jedem Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: www.bfarm.de

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es gibt bisher keine Erfahrungen zu einer Überdosierung mit Levina STADA®. Basierend auf allgemeinen Erfahrungen mit kombinierten oralen Kontrazeptiva können mögliche Symptome einer Überdosierung umfassen: Übelkeit, Erbrechen und bei jungen Mädchen leichte vaginale Blutungen. Es gibt keine Gegenmittel. Die Behandlung erfolgt symptomatisch.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Levina STADA® ist ein kombiniertes orales Kontrazeptivum und enthält Ethinylestradiol (EE) und Levonorgestrel (LNG).

Ethinylestradiol

Ethinylestradiol ist ein 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. Ethinylestradiol fördert das Wachstum der Ductus lactiferi und hemmt die Laktation. Ethinylestradiol stimuliert die extrazelluläre Flüssigkeitsretention und beeinflusst Parameter des Fett- und Kohlenhydratstoffwechsels, der Hämostase, des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems sowie die Serumbindungsproteine.

Levonorgestrel

Levonorgestrel hat eine progestative Wirkung auf die sekretorische Umwandlung des Endometrium. Levonorgestrel unterbricht die Gonadotropinsekretion im Hypophysenvorderlappen. Zusätzlich hat Levonorgestrel antiöstrogene und geringe androgene Effekte.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Ethinylestradiol

Resorption

Ethinylestradiol wird nach oraler Einnahme rasch und vollständig resorbiert. Maximale Serumkonzentrationen von etwa 33 pg/ml werden ca. 1 bis 2 Stunden nach Einnahme einer Einzeldosis erreicht. Die absolute Bioverfügbarkeit als Ergebnis der präsystemischen Konjugation und des *First-Pass* Leberstoffwechsels ist etwa 60%. Die gleichzeitige Einnahme von Nahrung reduziert die Bioverfügbarkeit bei 25% der untersuchten Probanden, während bei den anderen keine Veränderung festgestellt wurde.

Verteilung

Ethinylestradiol-Serumspiegel sinken in zwei Phasen. Die terminale Phase ist durch eine Halbwertszeit von ca. 24 Stunden gekennzeichnet. Ethinylestradiol wird überwiegend (etwa 98,5%), aber unspezifisch an Serumalbumin gebunden und induziert einen Anstieg der Serumkonzentrationen von SHBG und kortikosteroidbindendem Globulin (CBG). Das scheinbare Verteilungsvolumen von Ethinylestradiol wurde mit 5 L/kg ermittelt.

Stoffwechsel

Ethinylestradiol wird durch präsystemische Konjugation in der Schleimhaut des Dünndarms und in der Leber abgebaut. Ethinylestradiol wird primär durch aromatische Hydroxylierung metabolisiert; dabei werden verschiedene hydroxylierte und methylierte Metabolite gebildet, die als freie Metaboliten oder als Glucuronid- oder Sulfat-Konjugate im Serum nachweisbar sind. Die metabolische Clearance von Ethinylestradiol beträgt etwa 5 mL/min/kg.

Elimination

Ethinylestradiol wird nicht in unveränderter Form ausgeschieden. Die Metaboliten werden über den Urin und die Galle in einem Verhältnis von 4:6 ausgeschieden. Die Halbwertszeit der Metabolitenausscheidung beträgt etwa 1 Tag.

Fließgleichgewicht (Steady State)

Steady-State-Bedingungen werden während der zweiten Hälfte des Therapiezyklus erreicht, und die Serumspiegel von Ethinylestradiol steigen etwa um den Faktor 2,0–2,3.

Levonorgestrel

Resorption

Levonorgestrel wird nach oraler Einnahme rasch und vollständig resorbiert, maximale Levonorgestrel-Serumkonzentrationen von etwa 4–6 ng/ml werden ca. 2 Stunden nach Einnahme erreicht. Die Bioverfügbarkeit beträgt fast 90%.

Verteilung

Levonorgestrel ist an Serumalbumin und sexualhormonbindendes Globulin (SHBG) gebunden. Nur 1,1% der Gesamtkonzentration des Arzneimittels im Serum liegen als freies Steroid vor, etwa 65% sind spezifisch an SHBG und 35% sind unspezifisch an Albumin gebunden. Der durch Ethinylestradiol induzierte Anstieg von SHBG beeinflusst die relative Verteilung von Levonorgestrel in verschiedenen Proteinfractionen. Die Induktion des bindenden Proteins verursacht einen Anstieg der SHBG-gebundenen Fraktion und eine Abnahme der albumin-gebundenen Fraktion. Das scheinbare Verteilungsvolumen von Levonorgestrel beträgt nach einer einmaligen Dosis 129 L.

Stoffwechsel

Levonorgestrel wird vornehmlich durch Reduktion an der $\Delta 4$ -3-oxo-Gruppe und Hydroxylierung an den Positionen 2 α , 1 β und 16 β und anschließende Konjugation verstoffwechselt. Die Mehrzahl der Metabolite, 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 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 Levonorgestrel-Serumspiegel 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%–68%) und zu ca. 16%–48% mit den Faeces ausgeschieden.

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 embryolethalen Effekt und, in hohen Dosen, eine virilisierende Wirkung auf weibliche Föten. Reproduktionstoxikologische Untersuchungen bei Ratten, Mäusen und Kaninchen zeigten keinen Hinweis auf eine teratogene Wirkung.

Präklinische Daten für Ethinylestradiol und Levonorgestrel aus konventionellen Studien zur chronischen Toxizität, Genotoxizität und zum karzinogenen Potenzial zeigen keine relevanten Risiken für den Menschen, außer denen, die bereits in anderen Abschnitten dieser Fachinformation beschrieben sind.

6. Pharmazeutische Angaben**6.1 Liste der sonstigen Bestandteile****Tablettenkern:**

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

Tablettenüberzug:

Hypromellose (3 cps), Macrogol 4000, Titan-dioxid (E 171).

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

PVC/PVDC Aluminium-Bliesterpackungen oder PP/COC/PP Aluminium-Bliesterpackungen.

Originalpackungen mit 21, 63 (3 x 21) und 126 (6 x 21) Filmtabletten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. Inhaber der Zulassung

STADAPHARM GmbH
Stadastraße 2–18
61118 Bad Vilbel
Telefon: 06101 603-0
Telefax: 06101 603-3888
Internet: www.stada.de

8. Zulassungsnummer

82220.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung

16. Dezember 2010

10. Stand der Information

Juli 2017

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin