

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Levonorgestrel STADA® 1,5 mg Tabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede Tablette enthält 1,5 mg Levonorgestrel.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Jede Tablette enthält 154 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Tablette

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

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Levonorgestrel STADA® 1,5 mg wird angewendet als Notfallkontrazeption innerhalb von 72 Stunden nach ungeschütztem Geschlechtsverkehr oder im Fall des Versagens einer Kontrazeptionsmethode.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

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 darf nicht später als 72 Stunden (3 Tage) danach eingenommen werden.

Levonorgestrel STADA® 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. Falls das Erbrechen länger andauert, ist die Wirksamkeit von Levonorgestrel nicht gewährleistet. Die Patientin sollte daher einen Arzt aufsuchen.

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).

Es wird empfohlen, nach Anwendung einer Notfallkontrazeption ein lokal anzuwendendes Verhütungsmittel zu benutzen (Kondom, Spermizid, Portiokappe), bis die nächste Menstruationsblutung einsetzt. Die Anwendung von Levonorgestrel STADA® stellt keine Gegenanzeige für die Fortführung einer regelmäßigen hormonalen Kontrazeption dar.

Kinder und Jugendliche

Es gibt keinen relevanten Gebrauch von Levonorgestrel bei Kindern im präpubertären Alter für die Indikation der Notfallkontrazeption.

Art der Anwendung

Orale Einnahme.

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Notfallkontrazeption ist eine im **Ausnahmefall** anzuwendende Methode. Sie sollte unter keinen Umständen eine regelmäßige Kontrazeptionsmethode ersetzen. Eine Notfallkontrazeption verhindert nicht in jedem Fall das Eintreten einer Schwangerschaft, insbesondere dann nicht, wenn der Zeitpunkt des ungeschützten Verkehrs unsicher ist.

Im Zweifel, bei um mehr als 5 Tage verspäteten Menstruationsblutungen, bei abnormen Blutungen zum erwarteten Zeitpunkt der Menstruationsblutungen oder bei möglichen Symptomen einer Schwangerschaft ist unbedingt ein Schwangerschaftstest zum Ausschluss einer Schwangerschaft durchzuführen.

Begrenzte und nicht eindeutige Daten legen nahe, dass bei einem höheren Körpergewicht oder Body-Mass-Index (BMI) die Wirksamkeit von Levonorgestrel 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.

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 Levonorgestrel STADA® nach dem zweiten Geschlechtsverkehr eine Schwangerschaft nicht verhindert.

Falls eine Schwangerschaft nach Behandlung mit Levonorgestrel STADA® eintritt, sollte eine ektope Schwangerschaft ausgeschlossen werden. Das absolute Risiko einer ektope Schwangerschaft ist niedrig, da Levonorgestrel den Eisprung und eine Befruchtung verhindert. Eine ektope Schwangerschaft kann sich trotz Auftretens einer uterinen Blutung weiterentwickeln. Levonorgestrel wird deshalb nicht für Patientinnen empfohlen, bei denen das Risiko einer ektope Schwangerschaft besteht (anamnestisch bekannte Salpingitis oder ektope Schwangerschaft).

Levonorgestrel wird nicht für Patientinnen mit schwerer Leberfunktionsstörung empfohlen. Schwere Malabsorptionssyndrome wie Morbus Crohn können die Wirksamkeit von Levonorgestrel STADA® einschränken.

Nach Einnahme von Levonorgestrel wurde über thromboembolische Ereignisse berich-

tet. Die Möglichkeit des Auftretens eines solchen thromboembolischen Ereignisses sollte bei Frauen mit anderen vorbestehenden Risikofaktoren, insbesondere Hinweisen auf eine Thrombophilie in der eigenen oder Familiengeschichte, bedacht werden.

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

Eine wiederholte Anwendung innerhalb eines Menstruationszyklus sollte wegen der unerwünscht 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.

Begleitende Anwendung von Levonorgestrel mit Arzneimitteln, die Ulipristalacetat enthalten, wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Das Arzneimittel enthält Lactose-Monohydrat. Patientinnen mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Levonorgestrel STADA® 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 Phenobarbital und Primidon), Phenytoin, Carbamazepin, pflanzliche Arzneimittel, die *Hypericum perforatum* (Johanniskraut) enthalten, Rifampicin, Ritonavir, Rifabutin und Griseofulvin. Die Wirksamkeit von Levonorgestrel kann bei gleichzeitiger Einnahme dieser Wirkstoffe herabgesetzt werden.

Für Frauen, die innerhalb der letzten 4 Wochen enzyminduzierende Arzneimittel einge-

nommen 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-Rezeptor-Modulator, der mit der progestationalen Aktivität von Levonorgestrel interagieren könnte. Daher wird die begleitende Anwendung von Levonorgestrel mit Arzneimitteln, die Ulipristalacetat enthalten, nicht empfohlen.

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Levonorgestrel STADA® führt nicht zu einem Abbruch einer bestehenden Schwangerschaft.

Begrenzte Daten aus epidemiologischen Studien haben gezeigt, dass Gestagene keine Missbildungen bei einem Fetus verursachen, wenn im Fall eines Versagens des Kontrazeptivums eine Schwangerschaft weiterbesteht.

Levonorgestrel STADA® sollte nicht von Frauen eingenommen werden, bei denen der Verdacht auf eine Schwangerschaft besteht bzw. bei denen eine Schwangerschaft bekannt ist.

Bei Einnahmen von Dosen über 1,5 mg Levonorgestrel liegen keine klinischen Erfahrungen über die Folgen für das Kind vor.

Stillzeit

Levonorgestrel tritt in die Muttermilch über. Daher wird empfohlen, unmittelbar vor der Einnahme von Levonorgestrel zu stillen und den auf die Anwendung von Levonorgestrel folgenden Stilltermin für mindestens 8 Stunden zu verschieben.

Fertilität

Levonorgestrel erhöht die Möglichkeit des Auftretens von Zyklusstörungen, was manchmal zu einer früheren oder späteren Ovulation führen kann. Diese Störungen können zu einer Veränderung des Zeitpunkts der Konzeption führen, allerdings liegen bisher hierzu keine Langzeitdaten vor. Ein schnelles Wiedereinstellen der Fertilität nach Behandlung mit Levonorgestrel zur Notfallverhütung ist wahrscheinlich. Daher sollte eine regelmäßige Kontrazeption nach der Anwendung von Levonorgestrel fortgeführt oder so bald wie möglich begonnen werden, um eine dauerhafte Schwangerschaftsverhütung zu gewährleisten. Tierexperimentelle Studien haben in hohen Dosen eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Systemorganklasse	Häufigkeit von Nebenwirkungen	
	Sehr häufig (≥ 10)	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen Schwindel	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit Unterbauchschmerz	Diarrhoe ¹ Erbrechen
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Gebärmutter Schmerzen Spannungsgefühl in der Brust Verspätete Menstruation ⁴ stärkere Menstruation ² Blutungen ¹	Dysmenorrhoe ³
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Müdigkeit ¹	

- * Studie 1 (n = 544): veröffentlicht in Contraception, 2002, 66: 269 – 273
- * Studie 2 (n = 1359): veröffentlicht in Lancet, 2002, 360: 1803 – 10
- * Studie 3 (n = 1117): veröffentlicht in Lancet, 2010, 375: 555 – 62
- * Studie 4 (n = 840): veröffentlicht in Obstetrics and Gynecology, 2006, 108: 1089 – 1097
- ¹ in Studie 1 nicht berichtet
- ² in Studie 2 nicht berichtet
- ³ in Studie 1 oder 2 nicht berichtet
- ⁴ Verspätung wird definiert als über 7 Tage

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen durchgeführt. Wenn jedoch nach Einnahme von Levonorgestrel STADA® Müdigkeit und Schwindel auftreten, sollte auf das Führen eines Fahrzeugs und das Bedienen von Maschinen verzichtet werden.

4.8 Nebenwirkungen

Siehe Tabelle

Diese Nebenwirkungen verschwinden im Allgemeinen innerhalb von 48 Stunden nach Einnahme von Levonorgestrel. 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.

Überempfindlichkeitsreaktionen wie Rachen/Gesichts-Ödeme und Hautreaktionen wurden nach Einnahme von Levonorgestrel berichtet.

Nach Markteinführung wurden Fälle thromboembolischer Ereignisse 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 hoher Dosen oraler Kontrazeptiva wurden keine schwerwiegenden Wirkungen berichtet. Eine Überdosierung kann Übelkeit verursachen und es kann eine Entzugsblutung auftreten. Es gibt keine spezifischen Gegenmittel, eine Behandlung sollte symptomatisch erfolgen.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Sexualhormone und Modulatoren des Genitalsystems, Notfallkontrazeptiva.
ATC-Code: G03AD01

Wirkmechanismus

Der primäre Wirkmechanismus ist eine Ovulationsblockade und/oder die verspätete Ovulation durch die Unterdrückung des Luteinisierenden Hormon- (LH) Peaks. Levonorgestrel interferiert mit dem Ovulationsprozess nur, wenn es vor dem Anstieg des LH-Spiegels verabreicht wird. Levonorgestrel hat keinen Notfallverhütungseffekt, wenn es später im Zyklus verabreicht wird.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

In klinischen Studien variierte der Anteil an verhinderten Schwangerschaften nach Einnahme von Levonorgestrel zwischen 52% (Glasier, 2010) und 85 % (Von Hertzen, 2002) der erwarteten Schwangerschaften. Die Wirksamkeit scheint mit der seit dem Geschlechtsverkehr vergangenen Zeit abzunehmen.

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 auf Seite 3), 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 Meta-

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

BMI (kg/m ²)	Unter- gewichtig 0 – 18,5	Normal 18,5 – 25	Über- gewichtig 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

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

BMI (kg/m ²)	Unter- gewichtig 0 – 18,5	Normal 18,5 – 25	Über- gewichtig 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

analysen 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.

Es wird nicht erwartet, dass Levonorgestrel bei dem verwendeten Dosierungsschema signifikante Modifikationen der Blutgerinnungsfaktoren sowie des Lipid- und Kohlenhydrat-Stoffwechsels verursacht.

Kinder und Jugendliche

In einer prospektiven Beobachtungsstudie konnte gezeigt werden, dass nach der Gabe von 305 Levonorgestrel Notfallkontrazeptiv-Tabletten 7 Frauen dennoch schwanger wurden, woraus eine Versagensrate von 2,3% resultiert. Die Versagensrate bei Frauen unter 18 Jahren (2,6% oder 4/153) war vergleichbar mit derer mit einem Alter von 18 Jahren oder älter (2,0% oder 3/152).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Oral verabreichtes Levonorgestrel wird rasch und nahezu vollständig resorbiert.

Verteilung

Nach der Einnahme einer Tablette Levonorgestrel 1,5 mg wurden maximale Levonorgestrelspiegel im Serum von 18,5 ng/ml 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 an Serumalbumin und an sexualhormonbindendes Globulin (SHBG) gebunden. Lediglich ca. 1,5% liegen als freies Steroid vor, 65% sind spezifisch an SHBG gebunden. Die absolute Bioverfügbarkeit von Levonorgestrel beträgt annähernd 100% der verabreichten Dosis. Etwa 0,1% der von der Mutter aufgenommenen Dosis kann über die Muttermilch an den Säugling weitergegeben werden.

Biotransformation

Die Biotransformation unterliegt den bekannten Abbauwegen des Steroidmetabo-

lismus. Levonorgestrel wird in der Leber hydroxiliert.

Es sind keine pharmakologisch aktiven Metaboliten bekannt.

Elimination

Die Exkretion der Metaboliten von Levonorgestrel, als Glucuronidkonjugate, erfolgt zu etwa gleichen Teilen mit dem Urin und Stuhl.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Nicht-klinische Daten lassen über die in anderen Abschnitten der SPC enthaltenen Informationen hinaus keine spezielle Gefährdung für den Menschen erkennen.

Untersuchungen am Tier zeigten für Levonorgestrel in hohen Dosen Virilisierungsercheinungen von weiblichen Feten.

Weitere Studien zur Reproduktionstoxikologie sowie zur Genotoxizität und chronischen Toxizität zeigten keine relevanten Risiken für den Menschen außer denen, die bereits in anderen Kapiteln der Fachinformation beschrieben sind.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat
Maisstärke
Povidon K-25
Hochdisperses Siliciumdioxid
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/ PVDC- Aluminium-Blisterpackung. Die Blisterpackung ist in einer Faltschachtel verpackt. Originalpackung mit 1 Tablette.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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 603-259
Internet: www.stada.de

8. Zulassungsnummer(n)

86857.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/ Verlängerung der Zulassung

Datum der Erteilung der Zulassung:
06. 03. 2014

10. Stand der Information

Oktober 2016

11. Verkaufsabgrenzung

Apothekenpflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin