

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Leanova AL 0,02 mg/0,1 mg Filmtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede Filmtablette enthält 0,02 mg Ethinyl-estradiol und 0,1 mg Levonorgestrel.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Jede Tablette enthält 89,38 mg Lactose. Der Filmüberzug enthält Allurarot-Aluminium-Komplex und Phospholipide aus Sojabohnen.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe unter Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Filmtablette.
Rosafarbene, runde Tablette mit einem Durchmesser von ca. 5,7 mm.

4. Klinische Angaben**4.1 Anwendungsgebiete**

Orale Kontrazeption

Bei der Entscheidung, Leanova AL zu verschreiben, sollten die aktuellen, individuellen Risikofaktoren der einzelnen Frauen, insbesondere im Hinblick auf venöse Thromboembolien (VTE), berücksichtigt werden. Auch sollte das Risiko für eine VTE bei Anwendung von Leanova AL mit dem anderer kombinierter hormonaler Kontrazeptiva (KHK) verglichen werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Art der Anwendung: Zum Einnehmen

Dosierung

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

Beginn mit der Einnahme von Leanova ALKeine vorangegangene Einnahme von oralen Kontrazeptiva (im letzten Monat)

Mit der Tabletteneinnahme ist am 1. Tag des natürlichen Zyklus (d.h. am 1. Tag der Menstruationsblutung) zu beginnen. Wenn die Einnahme zwischen Tag 2 und 5 begonnen wird, wird während der ersten 7 Tage der Tabletteneinnahme eine zusätzliche empfängnisverhütende Maßnahme (Barrieremethode) empfohlen.

Wechsel von einem anderen hormonellen Kombinationspräparat (kombiniertes orales Kontrazeptivum (KOK), Vaginalring, transdermales Pflaster)

Die Frau sollte mit der Einnahme von Leanova AL vorzugsweise am Tag nach der

Einnahme der letzten wirkstoffhaltigen Tablette des bisherigen KOK beginnen, aber spätestens am Tag nach dem üblichen einnahmefreien Intervall, das auf die Einnahme der letzten wirkstoffhaltigen Tablette folgt, oder am Tag nach der Einnahme der letzten wirkstofffreien Tablette (Placebo-Tablette) des zuvor eingenommenen KOK. Wurde zuvor ein Vaginalring oder transdermales Pflaster verwendet, sollte vorzugsweise am Tag der Entfernung aber spätestens am Tag der nächsten Anwendung mit der Einnahme von Leanova AL begonnen werden.

Wechsel von einem Gestagenmonopräparat (Mini-Pille, Injektionspräparat, Implantat) oder von einem Progestogen-freisetzenden 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 erfolgen, die von einem Injektionspräparat zu dem Zeitpunkt, an dem die nächste Injektion fällig wäre). Jedoch ist in allen Fällen während der ersten 7 Tage der Tabletteneinnahme von Leanova AL eine zusätzliche empfängnisverhütende Maßnahme (Barrieremethode) erforderlich.

Nach einem Abort im ersten Trimenon

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

Nach einer Geburt oder einem Abort im zweiten Trimenon

Einnahme während der Stillzeit siehe Abschnitt 4.6.

Da in dem unmittelbar auf eine Geburt folgenden Zeitraum das Risiko für thromboembolische Ereignisse erhöht ist, sollte die Einnahme 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 ist zusätzlich eine nicht-hormonale Verhütungsmethode anzuwenden. Wenn jedoch bereits Geschlechtsverkehr stattgefunden hat, muss vor Beginn der Einnahme eine Schwangerschaft ausgeschlossen oder die erste Menstruationsblutung abgewartet werden.

Dauer der Anwendung

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

Vorgehen bei vergessener Tabletteneinnahme

Leanova AL enthält eine niedrige Dosierung der beiden Hormone und demzufolge ist die Spanne der kontrazeptiven Wirksamkeit eng, wenn eine Tablette vergessen wurde.

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 darauffolgenden Filmtabletten sind dann wieder zur gewohnten Zeit einzunehmen.

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

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

Entsprechend können für die tägliche Praxis folgende Empfehlungen gegeben werden:

1. Woche

Die Anwenderin sollte die letzte vergessene Tablette einnehmen, sobald sie merkt, dass sie diese vergessen hat, selbst wenn dies bedeutet, dass sie 2 Tabletten zur gleichen Zeit einnimmt. Die weitere Tabletteneinnahme erfolgt dann zur gewohnten Zeit. In den nächsten 7 Tagen soll jedoch zusätzlich eine nicht-hormonale Verhütungsmethode, z.B. ein Kondom, angewendet werden. Wenn in den vorausgegangenen 7 Tagen Geschlechtsverkehr stattgefunden hat, sollte die Möglichkeit einer Schwangerschaft in Betracht gezogen werden. Das Risiko einer Schwangerschaft ist umso höher, je mehr Tabletten vergessen wurden und je näher dies zeitlich am regulären einnahmefreien Intervall liegt.

2. Woche

Die Anwenderin sollte die letzte vergessene Tablette einnehmen, sobald sie bemerkt, dass sie diese vergessen hat, auch wenn dies bedeutet, dass 2 Tabletten zur gleichen Zeit einzunehmen sind. Die weitere Einnahme der Tabletten erfolgt dann zur üblichen 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 ge-

wohnen 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 Durchbruch- bzw. Schmierblutungen auftreten.

- Es ist auch möglich, die Einnahme der Tabletten aus der aktuellen Blisterpackung abzubrechen. Die Anwenderin muss dann eine tablettenfreie Zeitspanne von bis zu 7 Tagen (einschließlich der Tage, an denen sie die Tablette 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 werden die Wirkstoffe möglicherweise nicht vollständig aufgenommen und es sollten zusätzliche empfangnisverhütende Maßnahmen angewendet werden.

Falls es innerhalb von 3–4 Stunden nach der Einnahme der Tablette zu Erbrechen oder schwerem Durchfall kommt, gelten dieselben Anwendungshinweise wie bei vergessener Tabletteneinnahme, wie sie unter Abschnitt 4.2: „Vorgehen bei vergessener Einnahme“ beschrieben sind (siehe auch Abschnitt 4.4). Wenn die Anwenderin nicht von ihrem normalen Einnahmerhythmus abweichen möchte, muss sie die Ersatztablette(n) aus einer anderen Blisterpackung einnehmen. Bei anhaltenden oder wiederkehrenden gastrointestinalen Störungen sollten zusätzlich nicht-hormonale Verhütungsmethoden angewendet und der Arzt informiert werden.

Verschieben des Termins der Periode und Veränderung des Wochentags des Periodenbeginns

Um die Menstruation hinauszuschieben, soll nach Aufbrauchen einer Blisterpackung Leanova AL direkt ohne einnahmefreies Intervall mit der Einnahme aus der nächsten Packung begonnen werden. Die Einnahme kann so lange wie gewünscht verzögert werden, maximal bis zum Ende des zweiten Blisterstreifens. Während dieser Zeit kann es zu Durchbruch- oder Schmierblutungen kommen. Nach der regulären 7-tägigen Einnahmepause kann die Einnahme 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 die Wahrscheinlichkeit, dass die Abbruchblutung ausbleibt und während der Einnahme aus der folgenden Blisterstreifen Durchbruch- bzw. Schmierblutungen auftreten (genau wie beim Hinauszögern der Menstruation).

4.3 Gegenanzeigen

Kombinierte orale Kontrazeptiva (KOK) dürfen bei Vorliegen einer der folgenden Bedingungen nicht angewendet werden. Wenn einer dieser Umstände während der Anwendung des KOK zum ersten Mal auftritt, muss das Arzneimittel sofort abgesetzt werden.

- Bestehende Schwangerschaft oder Verdacht darauf
- Vorliegen einer oder Risiko für eine venöse Thromboembolie (VTE)
 - Venöse Thromboembolie – bestehende VTE (auch unter Therapie mit Antikoagulantien) oder VTE in der Vorgeschichte (z.B. tiefe Venenthrombose [TVT] oder Lungenembolie [LE])
 - Bekannte erbliche oder erworbene Prädisposition für eine venöse Thromboembolie, wie z.B. APC-Resistenz (einschließlich Faktor-V-Leiden), Antithrombin-III-Mangel, Protein-C-Mangel oder Protein-S-Mangel
 - Größere Operationen mit längerer Immobilisierung (siehe Abschnitt 4.4)
 - Hohes Risiko für eine venöse Thromboembolie aufgrund mehrerer Risikofaktoren (siehe Abschnitt 4.4)
- Vorliegen einer oder Risiko für eine arterielle Thromboembolie (ATE)
 - Arterielle Thromboembolie – bestehende ATE, ATE in der Vorgeschichte (z.B. Myokardinfarkt) oder Erkrankung im Prodromalstadium (z.B. Angina pectoris)
 - Zerebrovaskuläre Erkrankung – bestehender Schlaganfall, Schlaganfall oder prodromale Erkrankung (z.B. transitorische ischämische Attacke [TIA]) in der Vorgeschichte
 - Bekannte erbliche oder erworbene Prädisposition für eine arterielle Thromboembolie, wie z.B. Hyperhomocysteinämie und Antiphospholipid-Antikörper (Anticardiolipin-Antikörper, Lupusantikoagulans)
 - Migräne mit fokalen neurologischen Symptomen in der Vorgeschichte
 - Hohes Risiko für eine arterielle Thromboembolie aufgrund mehrerer Risikofaktoren (siehe Abschnitt 4.4) oder eines schwerwiegenden Risikofaktors wie:
 - Diabetes mellitus mit Gefäßschädigung
 - Schwere Hypertonie
 - Schwere Dyslipoproteinämie
 - Rauchen (siehe Abschnitt 4.4)
- Bestehende oder vorausgegangene Pankreatitis, wenn diese mit schwerer Hypertriglyzeridämie einhergeht
- Schwere bestehende oder vorausgegangene Lebererkrankung, solange sich die Leberfunktionswerte nicht wieder normalisiert haben (einschließlich Dubin-Johnson-Syndrom und Rotor-Syndrom)
- Bestehende oder vorausgegangene Lebertumoren (gutartig oder bösartig)
- Bekannte oder vermutete sexualhormonabhängige maligne Tumoren (z.B. der Genitalorgane oder der Brust)
- Diagnostisch nicht abgeklärte vaginale Blutungen
- Amenorrhö unbekannter Ursache
- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe Levonorgestrel und Ethinylestradiol, gegen Soja, Erdnuss oder einen der in

Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile

- Leanova AL ist kontraindiziert für die gleichzeitige Anwendung mit Arzneimitteln, die Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir, Dasabuvir, Glecaprevir/Pibrentasvir oder Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir enthalten (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Warnhinweise

Die Eignung von Leanova AL sollte mit der Frau besprochen werden, falls eine der im Folgenden aufgeführten Erkrankungen oder Risikofaktoren vorliegt.

Bei einer Verschlechterung oder dem ersten Auftreten einer dieser Erkrankungen oder Risikofaktoren ist der Anwenderin anzuraten, sich an Ihren Arzt zu wenden, um zu entscheiden, ob die Anwendung von Leanova AL beendet werden sollte.

Gefäßerkrankungen

Das Vorhandensein eines schwerwiegenden Risikofaktors oder mehrerer Risikofaktoren für venöse bzw. arterielle Erkrankungen kann ebenfalls eine Kontraindikation darstellen. Auch die Möglichkeit einer gerinnungshemmenden Therapie sollte in Betracht gezogen werden. KOK-Anwenderinnen sollten ausdrücklich darauf hingewiesen werden, bei möglichen Thrombosesymptomen ihren Arzt zu kontaktieren. Bei Verdacht auf eine Thrombose oder bei bestätigter Thrombose sollte die Anwendung von KOK beendet werden. Wegen der Teratogenität der gerinnungshemmenden Therapie (Cumarine) sollte eine adäquate alternative Kontrazeption begonnen werden.

Das erhöhte Risiko einer Thromboembolie während des Wochenbetts muss berücksichtigt werden (siehe Abschnitt 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit).

Risiko für eine venöse Thromboembolie (VTE)

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

Arzneimittel, die Levonorgestrel, Norgestimat oder Norethisteron enthalten, sind mit dem geringsten Risiko für eine VTE verbunden. Die Entscheidung, Leanova AL anzuwenden, sollte nur nach einem Gespräch mit der Frau getroffen werden, bei dem sicherzustellen ist, dass sie Folgendes versteht:

- das Risiko für eine VTE bei Anwendung von Leanova AL,
- wie ihre vorliegenden individuellen Risikofaktoren dieses Risiko beeinflussen,
- und dass ihr Risiko für VTE in ihrem allerersten Anwendungsjahr am höchsten ist.

Es gibt zudem Hinweise, dass das Risiko erhöht ist, wenn die Anwendung eines KHK nach einer Unterbrechung von 4 oder mehr Wochen wieder aufgenommen wird.

Ungefähr 2 von 10.000 Frauen, die kein KHK anwenden und nicht schwanger sind, erleiden im Verlauf eines Jahres eine VTE. Bei einer einzelnen Frau kann das Risiko jedoch in Abhängigkeit von ihren zugrundeliegenden Risikofaktoren bedeutend höher sein.

Ungefähr 6¹ von 10.000 Frauen, die ein Levonorgestrel-haltiges KHK anwenden, erleiden im Verlauf eines Jahres eine VTE.

Die Anzahl an VTE pro Jahr unter niedrig dosierten KHK ist geringer als die erwartete Anzahl während der Schwangerschaft oder in der Zeit nach der Geburt.

VTE verlaufen in 1–2% der Fälle tödlich.

Siehe Abbildung

Äußerst selten wurde bei Anwenderinnen von KHK über eine Thrombose in anderen Blutgefäßen berichtet, wie z.B. in Venen und Arterien von Leber, Mesenterium, Nieren, Gehirn oder Retina.

Risikofaktoren für VTE

Das Risiko für venöse thromboembolische Komplikationen bei Anwenderinnen von KHK kann deutlich ansteigen, wenn bei der Anwenderin zusätzliche Risikofaktoren bestehen, insbesondere wenn mehrere Risikofaktoren vorliegen (siehe Tabelle).

Leanova AL ist kontraindiziert, wenn bei einer Frau mehrere Risikofaktoren gleichzeitig bestehen, die sie insgesamt einem hohen Risiko für eine Venenthrombose aussetzen (siehe Abschnitt 4.3). Weist eine Frau mehr als einen Risikofaktor auf, ist es möglich, dass der Anstieg des Risikos das Risiko der Summe der einzelnen Faktoren übersteigt – in diesem Fall muss ihr Gesamtrisiko für eine VTE in Betracht gezogen werden. Wenn das Nutzen/Risiko-Verhältnis als ungünstig erachtet wird, darf ein KHK nicht verschrieben werden (siehe Abschnitt 4.3).

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

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

Symptome einer VTE (tiefe Beinvenenthrombose und Lungenembolie)

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

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

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

Bei einer Lungenembolie (LE) können folgende Symptome auftreten:

- plötzliches Auftreten unerklärlicher Kurzatmigkeit oder schnellen Atmens;
- plötzlich auftretender Husten möglicherweise in Verbindung mit Hämoptyse;
- stechender Brustschmerz;

Jährliche Anzahl an VTE-Ereignissen pro 10.000 Frauen

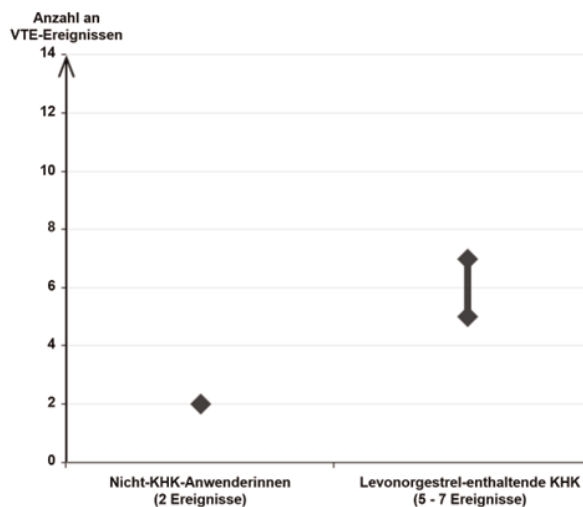


Tabelle: Risikofaktoren für VTE

Risikofaktor	Anmerkung
Adipositas (Body-Mass-Index über 30 kg/m ²)	Das Risiko nimmt mit steigendem BMI deutlich zu. Besonders wichtig, wenn weitere Risikofaktoren vorliegen.
Längere Immobilisierung, größere Operationen, jede Operation an Beinen oder Hüfte, neurochirurgische Operation oder schweres Trauma Hinweis: Eine vorübergehende Immobilisierung einschließlich einer Flugreise von > 4 Stunden Dauer kann ebenfalls einen Risikofaktor für eine VTE darstellen, insbesondere bei Frauen mit weiteren Risikofaktoren.	In diesen Fällen ist es ratsam, die Anwendung der Tablette/des Pflasters/des Rings (bei einer geplanten Operation mindestens vier Wochen vorher) zu unterbrechen und erst zwei Wochen nach der kompletten Mobilisierung wieder aufzunehmen. Es ist eine andere Verhütungsmethode anzuwenden, um eine ungewollte Schwangerschaft zu verhindern. Eine antithrombotische Therapie muss erwogen werden, wenn Leanova AL nicht vorab abgesetzt wurde.
Familiäre Vorbelastung (jede venöse Thromboembolie bei einem Geschwister oder Elternteil, insbesondere in relativ jungen Jahren, z.B. jünger als 50 Jahre).	Bei Verdacht auf eine genetische Prädisposition ist die Frau zur Beratung an einen Spezialisten zu überweisen, bevor eine Entscheidung über die Anwendung eines KHKs getroffen wird.
Andere Erkrankungen, die mit einer VTE verknüpft sind.	Krebs, systemischer Lupus erythematodes, hämolytisches urämisches Syndrom, chronisch entzündliche Darmerkrankung (Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa) und Sichelzellerkrankheit
Zunehmendes Alter	Insbesondere älter als 35 Jahre

- starke Benommenheit oder Schwindelgefühl;
- schneller oder unregelmäßiger Herzschlag.

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

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

Tritt der Gefäßverschluss im Auge auf, können die Symptome von einem schmerzlosen verschwommenen Sehen bis zu einem Verlust des Sehvermögens reichen. In manchen Fällen tritt der Verlust des Sehvermögens sehr plötzlich auf.

Risiko für eine arterielle Thromboembolie (ATE)

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

Risikofaktoren für ATE

Das Risiko für arterielle thromboembolische Komplikationen oder einen apoplektischen Insult bei Anwenderinnen von KHK erhöht sich bei Frauen, die Risikofaktoren aufweisen (siehe Tabelle). Leanova AL ist kontraindiziert bei Frauen, die einen schwerwiegenden oder mehrere Risikofaktoren für eine ATE haben, die sie einem hohen Risiko für eine Arterienthrombose aussetzen (siehe Abschnitt 4.3). Weist eine Frau mehr als einen Risikofaktor auf, ist es möglich, dass

¹ Mittelwert der Spannweite 5–7 pro 10.000 Frauenjahre, auf der Grundlage eines relativen Risikos für Levonorgestrel-haltige KHK versus Nichtanwendung von ungefähr 2,3 bis 3,6

der Anstieg des Risikos das Risiko der Summe der einzelnen Faktoren übersteigt. In diesem Fall muss ihr Gesamtrisiko betrachtet werden. Bei Vorliegen eines ungünstigen Nutzen/Risiko-Verhältnis darf ein KHK nicht verschrieben werden (siehe Abschnitt 4.3).

Siehe Tabelle

Symptome einer ATE

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

Bei einem apoplektischen Insult können folgende Symptome auftreten:

- plötzliche Taubheitsgefühl oder Schwäche in Gesicht, Arm oder Bein, besonders auf einer Körperseite;
- plötzliche Gehschwierigkeiten, Schwindelgefühl, Gleichgewichtsverlust oder Koordinationsstörungen;
- plötzliche Verwirrtheit, Sprech- oder Verständnisschwierigkeiten;
- plötzliche Sehstörungen in einem oder beiden Augen;
- plötzliche, schwere oder länger anhaltende Kopfschmerzen unbekannter Ursache;
- Verlust des Bewusstseins oder Ohnmacht mit oder ohne Krampfanfall.

Vorübergehende Symptome deuten auf eine transitorische ischämische Attacke (TIA) hin.

Bei einem Myokardinfarkt (MI) können folgende Symptome auftreten:

- Schmerz, Unbehagen, Druck, Schweregefühl, Enge- oder Völlegefühl in Brust, Arm oder unterhalb des Sternums;
- in den Rücken, Kiefer, Hals, Arm, Magen ausstrahlende Beschwerden;
- Völlegefühl, Indigestion oder Erstickungsgefühl;
- Schwitzen, Übelkeit, Erbrechen oder Schwindelgefühl;
- extreme Schwäche, Angst oder Kurzatmigkeit;
- schnelle oder unregelmäßige Herzschläge.

Tumoren

Einige epidemiologische Studien weisen darauf hin, dass die langfristige Anwendung von KOK 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, basierend auf 54 epidemiologischen Studien, ergab, dass Frauen, die derzeit KOK einnehmen, ein geringfügig erhöhtes Brustkrebsrisiko (RR = 1,24) aufweisen. Dieses erhöhte Risiko geht innerhalb von 10 Jahren nach Absetzen der KOK allmählich zurück. Da Brustkrebs bei Frauen unter 40 Jahren relativ selten auftritt, ist die Anzahl zusätzlicher Brustkrebsfälle bei ehemaligen oder momentanen Anwenderinnen oraler Kontrazeptiva klein im Vergleich zum Gesamtrisiko für Brustkrebs. Diese Studien liefern keinen Nachweis der Ursachen.

Tabelle: Risikofaktoren für ATE

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

Das beobachtete erhöhte Risiko ist möglicherweise auf eine frühzeitigere Diagnose des Brustkrebses bei Anwenderinnen, die biologischen Wirkungen der KOK oder auch eine Kombination von beiden zurückzuführen. Die bei Anwenderinnen diagnostizierten Tumoren scheinen in einem früheren klinischen Stadium zu sein als die bei Nicht-Anwenderinnen diagnostizierten Tumoren.

In seltenen Fällen sind bei Anwenderinnen von KOK gutartige und noch seltener bösartige Lebertumoren beobachtet worden. In Einzelfällen führten diese Tumoren zu lebensbedrohlichen intraabdominellen Blutungen. Wenn starke Oberbauchbeschwerden, eine Lebervergrößerung oder Anzeichen einer intraabdominellen Blutung bei Anwenderinnen oraler Kontrazeptiva auftreten, soll ein Lebertumor in die differentialdiagnostischen Überlegungen einbezogen werden.

Sonstige Erkrankungen

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

Obwohl bei vielen Frauen, die KOK anwenden, ein geringer Blutdruckanstieg berichtet wurde, sind klinisch relevante Blutdruck-erhöhungen selten. Nur in diesen seltenen Fällen ist der sofortige Abbruch der KOK-Einnahme gerechtfertigt. Bisher konnte kein systemischer Zusammenhang zwischen der Einnahme von KOKs und einer klinischen Hypertonie begründet werden. 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 eines KOK auftreten bzw. sich verschlechtern, jedoch konnte der Zusammenhang mit der Anwendung von KOKs nicht bewiesen werden: cholestatischer Ikterus und/oder Pruritus, Cholelithiasis, Porphyrie, systemischer Lupus erythematoses, hämolytisch-urämisches Syndrom, Sydenham-Chorea, Herpes gestationis, otosklerosebedingte Schwerhörigkeit.

Exogene Estrogene können Symptome eines hereditären oder erworbenen 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 KOK einen Einfluss auf die periphere Insulinresistenz und Glukosetoleranz haben können, liegen keinerlei Hinweise auf die Notwendigkeit einer Änderung des Therapieregimes bei Diabetikerinnen vor, die niedrig dosierte KOK (<0,05 mg Ethinylestradiol) anwenden. Diabetikerinnen müssen jedoch sorgfältig überwacht werden, insbesondere in der ersten Zeit der Anwendung eines KOK.

Bei Anwendung von KOK wurde über eine Verschlechterung endogener Depressio-

nen, 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 KOK nicht direkt der Sonne oder ultraviolettem Licht aussetzen.

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.

Ärztliche Untersuchung/Beratung

Vor der Einleitung oder Wiederaufnahme der Behandlung mit Leanova AL muss eine vollständige Anamnese (inklusive Familienanamnese) erhoben und eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden. Der Blutdruck sollte gemessen und eine körperliche Untersuchung durchgeführt werden, die sich an den Gegenanzeigen (siehe Abschnitt 4.3) und Warnhinweisen (siehe Abschnitt 4.4) orientiert.

Es ist wichtig, die Frau auf die Informationen zu venösen und arteriellen Thrombosen hinzuweisen, einschließlich des Risikos von Leanova AL im Vergleich zu anderen KHK, die Symptome einer VTE und ATE, die bekannten Risikofaktoren und darauf, was im Falle einer vermuteten Thrombose zu tun ist.

Die Anwenderin ist zudem anzuweisen, die Packungsbeilage sorgfältig zu lesen und die darin gegebenen Ratschläge zu befolgen. Die Häufigkeit und Art der Untersuchungen sollte den gängigen Untersuchungsleitlinien entsprechen und individuell auf die Frau abgestimmt werden.

Die Anwenderinnen sind darüber aufzuklären, dass hormonale Kontrazeptiva nicht vor HIV-Infektionen (AIDS) und anderen sexuell übertragbaren Krankheiten schützen.

Verminderte Wirksamkeit

Die Wirksamkeit von KOK kann beeinträchtigt sein, wenn Tabletten vergessen werden (siehe Abschnitt 4.2), bei Erbrechen oder Durchfall oder 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-hormonelle Ursachen in Betracht gezogen werden und angemessene diagnostische Maßnahmen zum Ausschluss von Malignität

oder Schwangerschaft eingeleitet werden. Eine Ausschabung kann notwendig sein.

Es ist möglich, dass es bei einigen Anwenderinnen im einnahmefreien Intervall zu keiner Abbruchblutung kommt. Wenn das KOK 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 bereits zum zweiten Mal die Abbruchblutung ausbleibt, muss eine Schwangerschaft mit Sicherheit ausgeschlossen werden, bevor die Anwendung des KOK fortgesetzt wird.

Sonstige Bestandteile

Allurarot-Aluminium-Komplex kann allergische Reaktionen hervorrufen.

Leanova AL enthält Indigocarmin-Aluminiumsalz, welches allergische Reaktionen auslösen kann.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Leanova AL nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Hinweis: Die Fachinformationen der jeweils gleichzeitig verordneten Arzneimittel sollten auf mögliche Wechselwirkungen hin überprüft werden.

Einfluss anderer Arzneimittel auf Leanova AL

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

Vorgehensweise

Eine Enzyminduktion kann bereits nach wenigen Tagen der Behandlung beobachtet werden. Der maximale enzyminduzierende Effekt wird üblicherweise innerhalb weniger Wochen beobachtet. Nach Beendigung der Therapie kann der enzyminduzierende Effekt noch bis zu 4 Wochen anhalten.

Kurzzeitbehandlung

Frauen, die mit einem dieser Arzneimittel behandelt werden, sollten vorübergehend eine Barrieremethode oder eine andere Verhütungsmethode zusätzlich zu dem KOK anwenden. Die Barrieremethode muss während der gesamten Dauer der gleichzeitigen Anwendung der Arzneimittel und bis zu 28 Tage nach Absetzen der Behandlung verwendet werden. Wenn eines dieser Arzneimittel auch dann noch weiter eingenommen werden muss, wenn eine Blisterpackung des KOK aufgebraucht ist, sollte direkt ohne das übliche einnahmefreie Intervall mit der Einnahme aus der nächsten Blisterpackung des KOK begonnen werden.

Langzeitbehandlung

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

Die folgenden Wechselwirkungen wurden in der Literatur beschrieben.

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

Rifampicin, Rifabutin, Barbiturate, Antiepileptika (wie Barbexaclon, Carbamazepin, Phenytoin, Primidon, Oxcarbazepin, Topiramid und Felbamid), Griseofulvin, Modafinil und einige Proteaseinhibitoren (z.B. Ritonavir). Pflanzliche Präparate, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten, sollen nicht gleichzeitig mit Leanova AL angewendet werden, da sie die kontrazeptive Wirksamkeit von Leanova AL reduzieren können. Über Durchbruchblutungen und unbeabsichtigte Schwangerschaften wurde berichtet. Der enzyminduzierende Effekt kann bis zu 2 Wochen nach Beendigung der Behandlung mit Johanniskraut anhalten.

Substanzen mit unterschiedlicher Wirkung auf die Clearance von KOK, wie z.B.: Ritonavir, Nevirapin

Viele HIV/HCV-Proteaseinhibitoren (z.B. Indinavir) und nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Hemmer können bei gleichzeitiger Verabreichung mit KOK die Plasmakonzentrationen von Estrogenen und Gestagenen erhöhen oder senken. Diese Veränderungen können in einigen Fällen klinisch relevant sein.

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

Substanzen, die die Clearance von KOK vermindern (Enzyminhibitoren):

- 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%)
- Die gleichzeitige Anwendung von starken und moderaten CYP3A4-Inhibitoren, wie Imidazol-Antimykotika (z.B. Itraconazol, Voriconazol, Fluconazol), Verapamil, Makrolide (z.B. Clarithromycin, Erythromycin, Troleandomycin), Diltiazem und Grapefruitsaft, kann den Plasmaspiegel des Estrogens oder des Gestagens oder von beiden erhöhen.

Für Etoricoxib in Dosierungen von 60 bis 120 mg/Tag wurde gezeigt, dass es die Plasmakonzentrationen von Ethinylestradiol 1,4- oder 1,6fach erhöht, wenn gleichzeitig KOK genommen werden, die 0,035 mg Ethinylestradiol enthalten.

Reduzierte Resorption

Arzneimittel, die die gastrointestinale Motilität erhöhen, wie z.B. Metoclopramid, können die Resorption von Hormonen verringern.

Einfluss von Leanova AL auf andere Arzneimittel

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

Levonorgestrel/Ethinylestradiol kann die Metabolisierung bestimmter 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, Melatonin, Tizanidin und Glukokortikoiden.
- über die Induktion der hepatischen Glucuronidierung mit der Folge erniedrigter Serumkonzentrationen z.B. von Clofibrat, Morphin, Lorazepam (sowie einigen anderen Benzodiazepinen) und Lamotrigin.

In vitro ist Ethinylestradiol ein reversibler Inhibitor von CYP2C19, CYP1A1 und CYP1A2 sowie ein Mechanismus-basierter Inhibitor von CYP3A4/5, CYP2C8 und CYP2J2. In klinischen Studien führte die Anwendung eines hormonalen Kontrazeptivums, das Ethinylestradiol enthält, zu keinem oder nur zu einem schwachen Anstieg der Plasmakonzentrationen von CYP3A4-Substraten (z.B. Midazolam), während die Plasmakonzentrationen von CYP1A2-Substraten schwach (z.B. Theophyllin) oder mäßig (z.B. Melatonin und Tizanidin) erhöht sein konnten.

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

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Während klinischer Studien mit Patienten, deren Hepatitis-C-Virus-Infektionen (HCV) mit Arzneimitteln behandelt wurden, die Omnitaspir/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 Kontrazeptiva (KHK) verwendeten. Außerdem wurden ALT-Erhöhungen auch bei Frauen beobachtet, die ethinylestradiolhaltige Arzneimittel wie KHK verwendeten und mit Glecaprevir/Pibrentasvir oder mit Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.3). Deshalb müssen Leanova AL-Anwenderinnen auf eine alternative Verhütungsmethode (z.B. Verhütungsmittel, die nur ein Progestin enthalten oder nicht-hormonelle Methoden) wechseln, bevor sie mit der Behandlung mit diesen Arzneimitteln beginnen. Zwei Wochen nach Beendigung der Behandlung mit diesen Arzneimitteln kann mit Leanova AL wieder begonnen werden.

Labortests

Die Anwendung von steroidal Kontrazeptiva kann die Ergebnisse bestimmter Labortests beeinflussen, u.a. die biochemischen Parameter der Leber-, Schilddrüsen-, Nebennieren- und Nierenfunktion sowie die Plasmaspiegel der (Träger-)Proteine (z.B. des kortikosteroidbindenden Globulins und der Lipid-/Lipoprotein-Fraktionen), die Para-

meter des Kohlenhydratstoffwechsels sowie die Gerinnungs- und Fibrinolyseparameter, und die Serum-Folsäurespiegel können vermindert sein. Art und Ausmaß sind zum Teil abhängig von der Dosis der angewendeten Hormone.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**Schwangerschaft**

Leanova AL ist während der Schwangerschaft nicht indiziert.

Falls unter der Anwendung von Leanova AL eine Schwangerschaft eintritt, 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 zurzeit vorliegenden epidemiologischen Studien, die hinsichtlich einer unbeabsichtigten Exposition des Fetus mit Gestagen/Estrogen-Kombinationen relevant sind, keine teratogenen oder fetotoxischen Wirkungen gezeigt.

Das erhöhte VTE-Risiko in der Zeit nach der Geburt sollte vor der erneuten Anwendung von Leanova AL nach einer Anwendungspause bedacht werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Stillzeit

KOK können die Laktation beeinflussen, da sie die Menge der Muttermilch vermindern und ihre Zusammensetzung verändern können. Kleine Mengen der kontrazeptiven Steroide und/oder ihrer Metaboliten können in die Muttermilch ausgeschieden werden. Bei gestillten Kindern wurden Nebenwirkungen wie Gelbsucht und Brustvergrößerung berichtet.

Wenn möglich sollten bis zum vollständigen Abstillen des Kindes nicht-hormonale Verhütungsmethoden angewendet werden.

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

Leanova AL hat keinen oder vernachlässigbaren 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, transitorische ischämische Attacke], Herzinfarkt),
- gutartige Lebertumoren (z.B. fokale noduläre Hyperplasie, hepatische Adenome),
- intraepitheliale zervikale Neoplasien und Zervixkarzinom,
- Mammakarzinom.

Nähere Angaben siehe Abschnitt 4.4.

Die häufigsten ($\geq 1/10$) mit der Anwendung von Ethinylestradiol/Levonorgestrel-haltigen kombinierten oralen Kontrazeptiva verbundenen Nebenwirkungen sind Kopfschmerzen (einschließlich Migräne), Schmier- und Zwischenblutungen.

Über die folgenden Nebenwirkungen wurde unter Anwendung von Ethinylestradiol/Levonorgestrel berichtet:

Siehe Tabelle auf Seite 7

Weiterhin wurden die folgenden schwerwiegenden Nebenwirkungen bei Frauen unter Anwendung von KOK berichtet und werden in Abschnitt 4.4 beschrieben:

- Optikusneuritis (kann zu teilweisem oder vollständigem Verlust des Sehvermögens führen), Thrombose einer Netzhautvene,
- Verschlechterung einer Varikose,
- Pankreatitis bei gleichzeitig bestehender, schwerer Hypertriglyzeridämie,
- 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,
- Otosklerose,
- Verschlechterung eines systemischen Lupus erythematoses,
- Verschlechterung einer Porphyrie,
- Verschlechterung einer Chorea minor (Chorea Sydenham),
- Verschlechterung einer Depression,
- chronisch-entzündliche Darmerkrankungen (Morbus Crohn und Colitis ulcerosa).

Wechselwirkungen

Durchbruchblutungen und/oder Versagen der kontrazeptiven Wirkung können aufgrund von Wechselwirkungen von KOK mit anderen Arzneimitteln (enzyminduzierende Arzneimittel) auftreten (siehe Abschnitt 4.5).

Sonstige Bestandteile

Phospholipide aus Sojabohnen können allergische Reaktionen hervorrufen.

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

Es gab keine Berichte über schwerwiegende Nebenwirkungen durch Überdosierung. Symptome, die durch Überdosierung verursacht werden können, sind Übelkeit, Erbrechen und bei jungen Mädchen leichte vagi-

Systemorganklasse	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)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Vaginitis, einschließlich Candidiasis			
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)					hepatozelluläre Karzinome
Erkrankungen des Immunsystems				Allergische Reaktionen, Angioödem*, schwere anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktionen mit Atem- und Kreislaufsymptomen	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			Änderungen des Appetits (Zunahme oder Abnahme), Glucoseintoleranz		
Psychiatrische Erkrankungen		Stimmungsschwankungen, einschließlich Depression; Änderungen der Libido			
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen (inkl. Migräne)	Nervosität, Benommenheit, Schwindel			
Augenerkrankungen				Kontaktlinsenunverträglichkeit	
Gefäßerkrankungen				Venöse Thromboembolie (VTE), Arterielle Thromboembolie (ATE)	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen	Bauchkrämpfe, Blähungen, Durchfall		
Leber- und Gallenerkrankungen				Cholestatischer Ikterus	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		Akne	Hautausschlag, Chloasma (Melasma) möglicherweise persistierend, Hirsutismus, Alopezie, Urtikaria	Erythema nodosum, Erythema multiforme	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse		Druckempfindlichkeit der Brust, Brustschmerzen, Brustdrüsensekretion, Dysmenorrhoe, Änderungen des Menstruationsflusses, Änderungen der zervikalen Transformationszone und zervikalen Sekretion, Amenorrhoe	Brustschwellung		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Flüssigkeitsretention/ Ödeme			
Untersuchungen		Gewichtsveränderungen (Zunahme oder Abnahme)	Blutdruckerhöhung, Veränderungen der Serumlipidspiegel, einschließlich Hypertriglyzeridämie	Abnahme der Serumfolsäurespiegel**	

* Exogene Estrogene können Symptome eines hereditären oder erworbenen Angioödems auslösen oder verschlimmern.

** 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.

nale 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

Die kontrazeptive Wirkung der KOK beruht auf der Wechselwirkung verschiedener Faktoren. Die wichtigsten dieser Faktoren sind die Hemmung der Ovulation und die Veränderungen des Zervikalschleims.

Klinische Prüfungen wurden an 1.477 Frauen zwischen 18 und 49 Jahren durchgeführt. Der aus diesen Prüfungen errechnete Pearl Index lag bei 0,84 basierend auf 13 Behandlungszyklen pro Jahr.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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 unspezifisch an Serumalbumin gebunden und induziert einen Anstieg der Serumkonzentrationen von SHBG. Das scheinbare Verteilungsvolumen von Ethinylestradiol beträgt 2,8–8,6 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 dem enterohepatischen Kreislauf.

Elimination

Die Serumspiegel von Ethinylestradiol sinken in zwei Phasen, die durch Halbwertszeiten von etwa 1 Stunde bzw. 10–20 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. Die Halbwertszeit beträgt etwa 1 Tag.

Fließgleichgewicht (*Steady State*)

Nach der kontinuierlichen Anwendung von Leanova AL steigt die Ethinylestradiol-Konzentration im Serum etwa um das Zweifache. Auf Grund der täglichen Anwendung und der variablen Halbwertszeit in der terminalen Phase der Serum-Clearance wird das Fließgleichgewicht nach etwa 1 Woche erreicht.

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 unspezifisch gebunden. Der durch Ethinylestradiol induzierte Anstieg von SHBG beeinflusst die relative Verteilung von Levonorgestrel in verschiedenen Proteinfraktionen. 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 der $\Delta 4$ -3-Oxogruppe und Hydroxylierung an Position 2 α , 1 β und 16 β und anschließender 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 Glucuroniden 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 Leanova AL 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 1,6fache 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).

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 eine embryonale Wirkung. Missbildungen des Urogenitaltrakts und Feminisierung männlicher Feten wurden beobachtet. Levonorgestrel zeigte in Tierversuchen eine embryonale Wirkung und, in hohen Dosen, eine virilisierende Wirkung auf weibliche Feten.

Reproduktionstoxikologische Studien an Ratten, Mäusen und Kaninchen erbrachten keinen Hinweis auf eine teratogene Wirkung.

Präklinische Studien (zur allgemeinen Toxizität, Genotoxizität, zum kanzerogenen Potenzial und zur Reproduktionstoxizität) ergaben keine Hinweise auf weitere Effekte, als diejenigen, die bereits durch das bekannte Hormonprofil von Ethinylestradiol oder Levonorgestrel zu erklären sind.

Es sollte jedoch berücksichtigt werden, dass Sexualsteroidoide das Wachstum bestimmter hormonabhängiger Gewebe und Tumoren fördern können.

Environmental Risk Assessment (ERA)

Studien zur Bewertung von Umweltrisiken haben gezeigt, dass Levonorgestrel und Ethinylestradiol reproduktive Wirkungen haben und ein Risiko für aquatische Lebensräume darstellen können (siehe Abschnitt 6.6).

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose
Povidon K30 (E 1201)
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich] (E 470b)

Filmüberzug:

Poly(vinylalkohol) (E 1203)
Talkum (E 553b)
Titandioxid (E 171)
Macrogol 3350 (E 1521)
Allurarot-Aluminium-Komplex (E 129)
Phospholipide aus Sojabohnen (E 322)
Eisen(III)-oxid (E 172)
Indigocarmin-Aluminiumsalz (E 132)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für diese Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Das Arzneimittel ist in Umkartons mit 1 × 21 Tabletten, 3 × 21 Tabletten, 6 × 21 Tabletten und 13 × 21 Tabletten erhältlich. Blisterpackungen aus leicht transparenter PVC/PVDC/Al-Folie.

Kalenderpackungen.

Jede Blisterpackung enthält 21 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Levonorgestrel und Ethinylestradiol stellen ein Risiko für die Umwelt dar (siehe Abschnitt 5.3). Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. Inhaber der Zulassung

ALIUD PHARMA GmbH
Gottlieb-Daimler-Str. 19
D-89150 Laichingen
Telefon: 07333-9651-0
Telefax: 07333-9651-6004
info@aliud.de

8. Zulassungsnummer

7002667.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung

10. Oktober 2022

10. Stand der Information

Juni 2023

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin