

## Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Levonora 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, mit 8.00 mm Durchmesser, unbeschichtete flache Tablette, mit Prägung „1,5“ auf der einen Seite und ohne Prägung auf der anderen Seite.

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

Notfallkontrazeptivum innerhalb von 72 Stunden nach ungeschütztem Geschlechtsverkehr oder bei Versagen einer Verhütungsmethode.

#### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

##### Dosierung

Eine Tablette ist so bald wie möglich, vorzugsweise innerhalb von 12 Stunden und nicht später als 72 Stunden nach dem ungeschützten Geschlechtsverkehr einzunehmen (siehe Abschnitt 5.1).

Bei Erbrechen innerhalb von 3 Stunden nach der Tabletteneinnahme ist sofort eine weitere Tablette einzunehmen.

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).

Levonora 1,5 mg kann zu jedem beliebigen Zeitpunkt während des Zyklus angewendet werden, es sei denn, die Regelblutung ist zum erwarteten Termin ausgeblieben.

Nach Anwendung des Notfallkontrazeptivums empfiehlt es sich, bis zum Einsetzen der nächsten Regelblutung eine Barrieremethode (z.B. Kondom, Diaphragma oder Portiokappe) zu verwenden. Die Einnahme von Levonora 1,5 mg stellt keine Gegenanzeige für die fortgesetzte Anwendung einer regelmäßigen hormonalen Kontrazeption dar.

#### Kinder und Jugendliche

Es gibt keinen relevanten Gebrauch von Levonora 1,5 mg 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 Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Die Notfallkontrazeption ist eine im **Ausnahmefall** anzuwendende Methode. Sie darf unter keinen Umständen eine regelmäßige Kontrazeptionsmethode ersetzen.

Die Notfallkontrazeption verhindert nicht in jedem Fall eine Schwangerschaft. Wenn Unsicherheit über den Zeitpunkt des ungeschützten Geschlechtsverkehrs besteht oder wenn der ungeschützte Geschlechtsverkehr vor mehr als 72 Stunden im selben Menstruationszyklus stattfand, kann eine Konzeption eingetreten sein. Die Anwendung von Levonorgestrel 1,5 mg nach einem zweiten ungeschützten Geschlechtsverkehr kann deshalb unwirksam sein. Wenn die Regelblutung mehr als 5 Tage ausgeblieben ist, oder es zum Zeitpunkt der erwarteten Regel zu atypischen Blutungen kommt, oder eine Schwangerschaft aus anderen Gründen vermutet wird, muss eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden.

**Wenn nach der Anwendung von Levonorgestrel 1,5 mg eine Schwangerschaft eintritt, muss die Möglichkeit einer ektopischen Schwangerschaft in Erwägung gezogen werden.** Das absolute Risiko einer ektopischen Schwangerschaft ist aller Wahrscheinlichkeit nach gering, da Levonorgestrel 1,5 mg den Eisprung und die Befruchtung verhindert. Eine ektopische Schwangerschaft kann fortbestehen, auch wenn uterine Blutungen auftreten.

Bei Frauen mit einem Risiko für eine ektopische Schwangerschaft (Salpingitis oder ektopische Schwangerschaft in der Anamnese) wird Levonorgestrel 1,5 mg deshalb nicht empfohlen.

Die Anwendung von Levonorgestrel 1,5 mg bei Frauen mit schwerer Leberfunktionsstörung wird nicht empfohlen.

Schwere Malabsorptionssyndrome, wie z.B. Morbus Crohn, können die Wirksamkeit von Levonorgestrel 1,5 mg beeinträchtigen.

Nach der Einnahme von Levonorgestrel 1,5 mg kommt es im Allgemeinen zum üblichen Zeitpunkt zu einer Regelblutung von normaler Stärke. In manchen Fällen kann sie um einige Tage früher oder später als gewöhnlich einsetzen. Frauen ist zu empfehlen, im Rahmen eines ärztlichen Beratungsgesprächs eine geeignete Methode zur regelmäßigen Empfängnisverhütung festzulegen oder die bereits angewendete Verhütungsmethode zu optimieren. Falls bei Frauen, die regelmäßig ein orales hormonales Kontrazeptivum anwenden, nach Anwendung von Levonorgestrel 1,5 mg im nächsten „pillenfreien Intervall“ keine Entzugsblutung eintritt, muss eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden.

Von einer wiederholten Anwendung von Levonorgestrel 1,5 mg innerhalb eines Monatszyklus ist in Anbetracht möglicher Zyklusstörungen abzuraten.

Begrenzte und nicht eindeutige Daten legen nahe, dass bei einem höheren Körpergewicht oder Body-Mass-Index (BMI) die Wirksamkeit von Levonorgestrel 1,5 mg verringert sein kann (siehe Abschnitt 5.1). Bei allen Frauen ist, unabhängig vom Körpergewicht der Frau oder ihrem Body-Mass-Index (BMI), das Notfallkontrazeptivum schnellstmöglich nach einem ungeschützten Geschlechtsverkehr einzunehmen.

Levonorgestrel 1,5 mg wirkt nicht so effektiv wie herkömmliche, regelmäßig anzuwendende kontrazeptive Methoden und ist nur als Notfallmaßnahme geeignet. Frauen, die wiederholt die Verordnung eines Notfallkontrazeptivums fordern, soll zur Anwendung von Langzeitkontrazeptiva geraten werden.

Die Anwendung eines Notfallkontrazeptivums ersetzt nicht die notwendigen Schutzmaßnahmen gegen sexuell übertragbare Krankheiten.

Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patientinnen mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

#### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

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

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

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

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

#### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

##### **Schwangerschaft**

Levonorgestrel 1,5 mg darf nicht an Schwangere verabreicht werden; es führt nicht zum Abbruch einer Schwangerschaft.

Begrenzte epidemiologische Daten geben keinen Hinweis für schädliche Effekte auf den Fetus bei bestehender Schwangerschaft. Es gibt aber keine klinischen Daten über mögliche Folgen, wenn Dosen von mehr als 1,5 mg Levonorgestrel eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.3).

##### **Stillzeit**

Levonorgestrel tritt in die Muttermilch über. Eine mögliche Levonorgestrel-Exposition für den Säugling kann reduziert werden, indem die Tablette

unmittelbar nach dem Stillen eingenommen und das Stillen nach der Einnahme von Levonorgestrel 1,5 mg für mindestens 8 Stunden vermieden wird.

### Fertilität

Levonorgestrel erhöht die Wahrscheinlichkeit von Zyklusstörungen, die manchmal zu einer früheren oder späteren Ovulation und somit zu einer verschobenen Fruchtbarkeitsperiode führen können. Obwohl keine Langzeitdaten zur Fertilität vorliegen, kann angenommen werden, dass die Fertilität nach der Behandlung mit Levonorgestrel rasch wieder hergestellt ist. Daher sollte eine regelmäßige Kontrazeption nach der Anwendung von Levonorgestrel zur Notfallkontrazeption fortgeführt oder so bald wie möglich begonnen werden.

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

Es wurden keine Studien zum Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

### 4.8 Nebenwirkungen

Die am häufigsten berichtete Nebenwirkung war Übelkeit.

Systemorganklasse MedDRA	Häufigkeit von Nebenwirkungen	
	Sehr häufig (≥1/10)	Häufig (≥1/100, <1/10)
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Schwindel
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit, Schmerzen im unteren Abdomen	Durchfall, Erbrechen
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	unabhängig von der Menstruation auftretende Blutungen*	Regelblutung mehr als 7 Tage verspätet **, Menstruation unregelmäßig Spannungsgefühl der Brust
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verbreichungsort	Müdigkeit	

\* Vorübergehend können Blutungsanomalien auftreten; bei den meisten Frauen setzt jedoch die nächste Regelblutung innerhalb von 5-7 Tagen zum erwarteten Termin ein.

\*\* Ist die nächste Regelblutung mehr als 5 Tage überfällig, muss eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden.

Aus Post-Marketing-Überwachungen wurden weitere folgende Nebenwirkungen berichtet:

#### *Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts*

Sehr selten (<1/10.000): Bauchschmerzen.

#### *Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes*

Sehr selten (<1/10.000): Ausschlag, Urtikaria, Pruritus.

#### *Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse*

Sehr selten (<1/10.000): Beckenschmerzen, Dysmenorrhoe.

#### *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort*

Sehr selten (<1/10.000): Gesichtssödem.

#### 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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Trasengasse 5

1200 WIEN

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

### **4.9 Überdosierung**

Schwerwiegende unerwünschte Wirkungen sind nach der akuten Einnahme hoher Dosen oraler Kontrazeptiva bisher nicht berichtet worden. Eine Überdosierung kann Übelkeit und Entzugsblutungen hervorrufen. Es gibt keine spezifischen Gegenmaßnahmen. Die Behandlung sollte symptomatisch erfolgen.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Sexualhormone und Modulatoren des Genitalsystems, Notfallkontrazeptiva

ATC-Code: G03AD01

#### *Wirkmechanismus*

Es wird angenommen, dass Levonorgestrel bei dem empfohlenen Dosierungsschema hauptsächlich durch Hemmung der Ovulation und Fertilisation wirkt, wenn der Geschlechtsverkehr in der präovulatorischen Phase, in der die Wahrscheinlichkeit der Fertilisation am größten ist, stattgefunden hat. Falls die Implantation begonnen hat, ist Levonorgestrel 1,5 mg unwirksam.

#### *Klinische Wirksamkeit und Sicherheit*

Die Ergebnisse einer randomisierten klinischen Doppelblindstudie aus dem Jahre 2001 (Lancet 2002; 360: 1803-1810) zeigten, dass die Einnahme einer Einzeldosis von 1500 Mikrogramm Levonorgestrel (innerhalb von 72 Stunden nach erfolgtem ungeschütztem Geschlechtsverkehr) 84% der zu erwartenden Schwangerschaften verhinderte (verglichen mit 79% bei Einnahme von zwei 750 Mikrogramm Tabletten im Abstand von 12 Stunden).

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

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

<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	<b>Untergewichtig 0 - 18,5</b>	<b>Normal 18,5 - 25</b>	<b>Übergewichtig 25 - 30</b>	<b>Adipös ≥30</b>
<b>N gesamt</b>	600	3952	1051	256
<b>N Schwangerschaften</b>	11	39	6	3
<b>Schwangerschaftsrate</b>	1,83%	0,99%	0,57%	1,17%
<b>Konfidenzintervall</b>	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

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

Bei Einnahme von Levonorgestrel nach dem empfohlenen Dosisregime ist keine relevante Einflussnahme auf die Blutgerinnung bzw. den Fett- und Kohlenhydratstoffwechsel zu erwarten.

### 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*

Die Ergebnisse einer pharmakokinetischen Studie, die bei 16 gesunden Frauen durchgeführt wurde, zeigten, dass nach der Einnahme einer Einmaldosis von 1,5 mg Levonorgestrel maximale Wirkstoffspiegel von 18,5 ng/ml im Serum nach 2 Stunden erreicht wurden. Nach Erreichen der maximalen Serumspiegel fiel die Konzentration von Levonorgestrel mit einer mittleren Halbwertszeit von ca. 26 Stunden ab.

### *Biotransformation*

Levonorgestrel wird nicht unverändert, sondern in Form von Metaboliten ausgeschieden.

### *Elimination*

Die Exkretion der Metaboliten von Levonorgestrel erfolgt in etwa gleichen Teilen mit dem Urin und Stuhl. Die Biotransformation unterliegt den bekannten Abbauwegen des Steroidmetabolismus. Levonorgestrel wird in der Leber durch Leberenzyme hydroxyliert, hauptsächlich CYP3A4, und seine Metaboliten werden nach der Glukuronidierung durch Glukuronidase-Enzyme ausgeschieden (siehe Abschnitt 4.5).

Es sind keine pharmakologisch aktiven Metaboliten bekannt.

Levonorgestrel wird an Serumalbumin und an sexualhormonbindendes Globulin (SHBG) gebunden. Lediglich ca. 1,5% des Gesamtserumspiegels 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.

## **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Tierversuche mit hochdosiertem Levonorgestrel haben Virilisierungserscheinungen bei weiblichen Feten gezeigt.

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potenzial lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen, welche über die Informationen hinausgehen, die in den anderen Abschnitten dieser Fachinformation erwähnt werden.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Lactose-Monohydrat

Maisstärke

Povidon K25 (E1201)

Hochdisperses Siliciumdioxid (E551)

Magnesiumstearat (E572)

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

PVC/PVDC-Aluminium-Blisterpackung mit 1 Tablette.

Die Blisterpackung ist in einer Faltschachtel verpackt.

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Für den Wirkstoff Levonorgestrel kann ein Einfluss auf die Umwelt nicht ausgeschlossen werden. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## **7. Inhaber der Zulassung**

STADA Arzneimittel GmbH, 1190 Wien

## **8. Zulassungsnummer**

Z.Nr.: 137468

### **9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung**

Datum der Erteilung der Zulassung: 21.02.2017

### **10. Stand der Information**

12/2018

### **REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT**

Rezeptfrei, apothekenpflichtig