

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

28 mini® 30 Mikrogramm überzogene Tabletten

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Levonorgestrel

1 überzogene Tablette enthält 30 µg Levonorgestrel

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: 33,1 mg Lactose und 19,6 mg Sucrose (siehe Abschnitt 4.4.).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

**3. DARREICHUNGSFORM**

Überzogene Tablette

**4. KLINISCHE ANGABEN****4.1 Anwendungsgebiete**

Kontrazeption für Frauen

**4.2 Dosierung und Art der Anwendung**Dosierung

Täglich 1 Tablette 28 mini® ohne Einnahmepause.

Art der Anwendung

Die erste Tablette wird dem mit der Abkürzung des Wochentags des Einnahmebeginns beschrifteten Feld der Blisterpackung entnommen. Die weitere Einnahme erfolgt fortlaufend über 28 Tage in Pfeilrichtung unabhängig von auftretenden Blutungen.

Wenn die Tabletten einer Blisterpackung aufgebraucht sind, wird unmittelbar am nächsten Tag mit der ersten Tablette einer neuen Blisterpackung begonnen.

Die Tabletten müssen jeden Tag etwa zur gleichen Zeit mit ausreichend Flüssigkeit eingenommen werden. Das Intervall zwischen zwei Einnahmen sollte möglichst genau 24 Stunden betragen. Um die kontrazeptive Wirkung nicht zu gefährden, darf diese Zeitspanne keinesfalls um mehr als 3 Stunden überschritten werden. Die größtmögliche Zuverlässigkeit von 28 mini® kann nur gewährleistet werden, wenn das Einnahmeintervall von 24 Stunden so genau wie möglich eingehalten wird.

Beginn der Einnahme von 28 mini®

- Keine vorangegangene Anwendung hormonaler Kontrazeptiva (im letzten Monat)

Mit der Tabletteneinnahme ist am 1. Tag des natürlichen Zyklus (d.h. am 1. Tag der Menstruationsblutung) zu beginnen. Wenn zu einem späteren Zeitpunkt mit der Einnahme von 28 mini® begonnen wird, sind während der ersten 7 Tage zusätzlich Barrieremethoden zur Konzeptionsverhütung anzuwenden.

- Wechsel von einem kombinierten oralen Kontrazeptivum (Estrogen-Gestagen-Kombination)

Mit der Einnahme von 28 mini® wird unmittelbar am Tag nach der Einnahme der letzten Tablette des Vorgängerpräparates begonnen. In den ersten 7 Tagen der Einnahme soll zusätzlich eine Barriere-

methode zur Empfängnisverhütung (z. B. Kondom) verwendet werden.

- Wechsel von einem Gestagenmonoparaparat (POP, Injektion, Implantat)

Bei vorheriger Einnahme eines anderen oralen Gestagenmonoparaprates (POP) kann an jedem beliebigen Tag ohne Einnahmepause gewechselt werden. Bei korrekter Einnahme brauchen keine zusätzlichen empfängnisverhütenden Maßnahmen angewendet werden.

Der Beginn der Einnahme von 28 mini® muss bei Umstellung von einem Implantat am Tag der Entfernung und bei Umstellung von einem Injektionspräparat zu dem Zeitpunkt erfolgen, an dem die nächste Injektion fällig wäre.

Beim Wechsel von einem Implantat oder einer Injektion sollen während der ersten 7 Tage zusätzlich Barrieremethoden angewendet werden.

- Nach einem Abort im ersten Trimenon

Es kann sofort mit der Einnahme begonnen werden. Während der ersten 7 Tage sollen zusätzlich Barrieremethoden angewendet werden.

- Nach einer Geburt oder einem Abort im zweiten Trimenon

Frauen, die nicht stillen, können mit der Einnahme von 28 mini® 21 Tage nach einer Geburt oder einer Fehlgeburt im zweiten Trimenon beginnen. Während der ersten 7 Tage sollen zusätzlich Barrieremethoden angewendet werden. Wenn jedoch bereits Geschlechtsverkehr stattgefunden hat, muss vor Beginn der Einnahme von 28 mini® eine Schwangerschaft ausgeschlossen oder die erste Menstruationsblutung abgewartet werden.

- Anwendung bei stillenden Frauen (siehe Abschnitt 4.6)

Vorgehen bei vergessener Einnahme

Selbst wenn nur eine Tablette verspätet eingenommen (d.h. seit der Einnahme der letzten Tablette mehr als 27 Stunden vergangen sind) bzw. eine Tablette vergessen wird, kann der Konzeptionsschutz beeinträchtigt sein.

Die vergessene Tablette sollte sobald wie möglich eingenommen werden, selbst wenn das bedeutet, dass zwei Tabletten zur gleichen Zeit einzunehmen sind. Danach wird die Tabletteneinnahme zum üblichen Zeitpunkt fortgesetzt. Zusätzlich sind für die folgenden 7 Tage Barrieremethoden anzuwenden.

Falls es in den 7 Tagen vor der vergessenen Einnahme zum Geschlechtsverkehr gekommen ist, sollte die Möglichkeit einer Schwangerschaft in Betracht gezogen werden. Das Risiko für eine Schwangerschaft steigt mit der Anzahl der vergessenen Tabletten.

Verhalten bei Erbrechen oder schwerem Durchfall

Wenn innerhalb von 3 bis 4 Stunden nach Einnahme der Tablette Erbrechen und/oder Durchfall auftreten, kann möglicherweise die Resorption des Wirkstoffes im Darm noch nicht abgeschlossen sein. In einem solchen Fall sind die im vorangehenden

Abschnitt gegebenen Hinweise zum Vorgehen bei vergessener Tabletteneinnahme zu berücksichtigen, d.h. in den folgenden 7 Tagen ist zusätzlich eine Barrieremethode anzuwenden.

Als Ersatztablette(n) sollte(n) die letzte(n) Tablette(n) der Packung verwendet werden, damit die Kontrolle der täglichen Einnahme anhand der Wochentagmarkierung auf der Blisterpackung weiter möglich bleibt.

Kinder und Jugendliche

Vor der Menarche gibt es keine relevante Indikation für 28 mini®.

**4.3 Gegenanzeigen**

Wenn eine der nachfolgend aufgeführten Erkrankungen/Risikofaktoren besteht, darf 28 mini® nicht angewendet werden. Sollte eine dieser Erkrankungen/Risikofaktoren erstmalig während der Anwendung von 28 mini® auftreten, ist das Arzneimittel sofort abzusetzen.

28 mini® darf nicht angewendet werden bei

- bekannter Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- bekannter oder vermuteter Schwangerschaft,
- bestehenden venösen thromboembolischen Erkrankungen (tiefe Venenthrombose, Lungenembolie),
- vorausgegangenen oder bestehenden arteriellen und kardiovaskulären Erkrankungen (z.B. zerebrovaskulärer Insult, Myokardinfarkt) oder deren Prodromalerscheinungen (z.B. Angina pectoris und transitorische ischämische Attacke),
- Diabetes mellitus mit Gefäßveränderungen,
- vorausgegangenen oder bestehenden schweren Lebererkrankungen, wenn die Leberfunktionswerte sich noch nicht normalisiert haben,
- vorausgegangenen oder bestehenden (benigne oder maligne) Lebertumorerkrankungen,
- bekannten oder vermuteten malignen Erkrankungen der Genitalorgane oder der Mammæ, wenn diese durch Sexualhormone beeinflusst werden,
- diagnostisch nicht abgeklärten vaginalen Blutungen.

**4.4 Besondere Warnhinweise und Vorichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Anwenderinnen mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz, hereditären Galactose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption, Saccharase-Isomaltase-Mangel oder Lactase-Mangel sollten 28 mini® nicht einnehmen.

Ärztliche Untersuchung/Beratung

Vor der erstmaligen oder einer erneuten Verordnung von 28 mini® müssen eine ausführliche ärztliche Untersuchung (mit Erhebung der Familienanamnese) und der Abschluss einer Schwangerschaft erfolgen. Der Blutdruck muss gemessen und eine körperliche Untersuchung unter Beachtung der Gegenanzeigen (siehe Abschnitt 4.3) und Warnhinweise (siehe Abschnitt 4.4) durchgeführt werden. Die Anwenderin muss zudem angehalten werden, die Gebrauchs-

information sorgfältig durchzulesen und diese zu befolgen. Häufigkeit und Art der weiteren, regelmäßig durchzuführenden Untersuchungen sollten individuell festgelegt und in Übereinstimmung mit den dafür geltenden Empfehlungen durchgeführt werden.

Es sollte des Weiteren darauf hingewiesen werden, dass die Einnahme von oralen Kontrazeptiva nicht vor HIV-Infektionen (AIDS) und anderen sexuell übertragbaren Krankheiten schützt.

#### Warnhinweise

Wenn eine/-r der unten aufgeführten Erkrankungen/Risikofaktoren vorliegt, sollte der Nutzen von 28 mini® gegen mögliche Risiken, die sich für die einzelne Frau ergeben könnten, abgewogen und mit der Frau besprochen werden, bevor sie sich für die Einnahme entscheidet. Im Falle einer Ausweitung, Verschlechterung oder eines erstmaligen Auftretens einer dieser Erkrankungen oder eines Auftretens von Risikofaktoren soll die Frau ihren Arzt aufsuchen. Dieser sollte dann entscheiden, ob das Arzneimittel abgesetzt werden muss.

#### Gefäßkrankungen

Aus epidemiologischen Studien gibt es kaum Belege für einen Zusammenhang zwischen der Einnahme hormonaler Kontrazeptiva, die ausschließlich ein Gestagen enthalten, und einem erhöhten Risiko für Myokardinfarkt und zerebrale Thromboembolie. Das Risiko für kardiovaskuläre und zerebrale Ereignisse hängt eher mit einem zunehmenden Alter, Bluthochdruck und Rauchen zusammen. Bei Frauen mit Bluthochdruck, die hormonale Kontrazeptiva mit ausschließlich einem Gestagen einnehmen, kann das Risiko für einen Schlaganfall leicht erhöht sein.

Epidemiologische Untersuchungen haben die Anwendung von kombinierten oralen Kontrazeptiva mit einem vermehrten Auftreten von venösen Thromboembolien (VTE, tiefe Venenthrombose und Lungenembolie) in Zusammenhang gebracht. Obwohl die klinische Bedeutung dieser Ergebnisse für Levonorgestrel als Kontrazeptivum in Abwesenheit von Estrogen-Komponenten nicht bekannt ist, sollte die Einnahme von 28 mini® bei Auftreten einer Thrombose beendet werden. Das Absetzen von 28 mini® sollte ebenfalls im Falle einer Ruhigstellung aufgrund einer Operation oder einer Krankheit in Betracht gezogen werden. Frauen mit thromboembolischen Erkrankungen in der Anamnese sollten auf die Möglichkeit eines Wiederauftretens aufmerksam gemacht werden.

Zu den allgemein anerkannten Risikofaktoren für eine venöse Thromboembolie (VTE) gehören

- eine persönliche oder Familienanamnese für das Auftreten von VTE (bei Geschwistern oder einem Elternteil in relativ jungen Jahren),
- zunehmendes Alter,
- Adipositas (Körpermasse-Index über 30 kg/m<sup>2</sup>),
- längerfristige Immobilisierung, größere chirurgische Eingriffe, operative Eingriffe

an den Beinen oder ausgedehnte Traumen. In diesen Situationen ist es ratsam, die POP 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 POP nicht rechtzeitig abgesetzt worden ist.

Das erhöhte Risiko für eine Thromboembolie im Wochenbett muss ebenfalls berücksichtigt werden.

Die Einnahme ist sofort abzubrechen, wenn Symptome für eine arterielle oder venöse Thrombose auftreten oder der Verdacht darauf besteht.

Symptome einer venösen oder arteriellen Thrombose können sein:

- ungewöhnliche Schmerzen oder Schwellungen an einem Bein,
- plötzlich einsetzende starke Schmerzen in der Brust, möglicherweise in den linken Arm ausstrahlend,
- plötzlich auftretende Atemnot,
- plötzlich auftretender Husten,
- ungewöhnliche, starke oder anhaltende Kopfschmerzen,
- plötzlicher partieller oder kompletter Visusverlust,
- Diplopie,
- undeutliche Sprache oder Aphasie,
- Vertigo,
- Kollaps mit oder ohne fokalen Krampfanfall,
- plötzliche Schwäche oder ausgeprägtes Taubheitsgefühl einer Körperseite oder eines Körperteils,
- Störungen der Motorik,
- „akutes“ Abdomen.

#### Tumorerkrankungen

##### Mamma

Eine Metaanalyse, in die 54 epidemiologische Untersuchungen eingingen, ergab ein geringfügig erhöhtes relatives Risiko (RR = 1,24) für Brustkrebs bei Frauen, die zurzeit kombinierte orale Kontrazeptiva anwenden. Das erhöhte Risiko geht im Verlauf von 10 Jahren nach dem Absetzen von kombinierten oralen Kontrazeptiva schrittweise wieder zurück.

Da bei Frauen unter 40 Jahren Brustkrebs selten auftritt, ist die zusätzliche Zahl von Brustkrebsdiagnosen bei derzeitigen und früheren Anwenderinnen von kombinierten oralen Kontrazeptiva im Verhältnis zum Gesamtrisiko gering.

Das Risiko, dass Brustkrebs bei Anwenderinnen von Gestagenmonopräparaten diagnostiziert wird, bewegt sich wahrscheinlich in der gleichen Größenordnung wie das in Zusammenhang mit kombinierten oralen Kontrazeptiva festgestellte. Jedoch muss beachtet werden, dass die Hinweise im Falle von Gestagenmonopräparaten auf wesentlich kleineren Anwenderpopulationen beruhen und deshalb weniger Beweiskraft haben als die für kombinierte orale Kontrazeptiva. Diese Studien liefern keinen Nachweis für einen kausalen Zusammenhang.

Die Ergebnisse können auf eine frühzeitigere Diagnose, auf die eigentlichen Wirkungen der hormonalen Kontrazeptiva oder auf eine Kombination von beidem zurückzuführen sein.

Bei Frauen, die orale Kontrazeptiva eingenommen haben, scheint das Stadium des diagnostizierten Brustkrebses klinisch weniger fortgeschritten zu sein als der diagnostizierte Krebs bei Nichtanwenderinnen.

#### Leber

In seltenen Fällen wurden bei Frauen, die orale Kontrazeptiva genommen haben, benigne Lebertumoren, und noch seltener maligne Lebertumoren, gefunden. In Einzelfällen führten diese Tumoren zu lebensbedrohlichen intraabdominellen Blutungen. Differentialdiagnostisch sollte an einen Lebertumor gedacht werden, wenn bei Frauen, die orale Kontrazeptiva einnehmen, starke Oberbauchschmerzen, Lebervergrößerung oder Zeichen einer intraabdominellen Blutung auftreten.

#### Sonstige Erkrankungen

Gestagenmonopräparate scheinen im Allgemeinen keinen Einfluss auf den Blutdruck bei normotensiven Frauen zu haben. Entwickelt sich jedoch während der Anwendung von 28 mini® ein bleibender, klinisch signifikanter Bluthochdruck, dann sollte 28 mini® abgesetzt werden.

Auch ein Rezidiv eines in einer vorausgegangenen Schwangerschaft oder während einer früheren Anwendung von steroidal Geschlechtshormonen aufgetretenen cholestatischen Ikterus und/oder eines Cholestase-bedingten Pruritus macht das Absetzen von 28 mini® erforderlich.

Da 28 mini® einen Einfluss auf die periphere Insulinresistenz und Glucosetoleranz haben kann, müssen Diabetikerinnen und auch Frauen, bei denen Diabetes mellitus während einer früheren Schwangerschaft aufgetreten ist, insbesondere in der ersten Zeit der Anwendung dieses Arzneimittels, sorgfältig überwacht werden.

Chloasmen können gelegentlich auftreten, insbesondere bei Frauen mit Chloasma gravidarum in der Anamnese. Frauen mit dieser Veranlagung sollten sich daher während der Einnahme von 28 mini® nicht direkt der Sonne oder ultraviolettem Licht aussetzen.

#### Extrauterin gravidität

Bei Anwenderinnen von 28 mini® treten ektopische Schwangerschaften häufiger auf als bei Anwenderinnen von kombinierten oralen Kontrazeptiva. Deshalb sollte 28 mini® bei Frauen mit Extrauterin gravidität in der Anamnese bzw. eingeschränkter Tubenfunktion (z. B. durch bestehende oder vorausgegangene Salpingitiden oder durch das Vorhandensein von nur einer Tube) nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Analyse angewendet werden.

Falls Unterbauchschmerzen in Zusammenhang mit einem unregelmäßigen Zyklusverlauf auftreten (Amenorrhoe bzw. Amenorrhoe gefolgt von Dauerblutungen), muss eine Extrauterin gravidität in Betracht gezogen werden.

Persistierende Ovarialfollikel

Während der Anwendung von 28 mini® können persistierende Ovarialfollikel (häufig auch als funktionelle Ovarialzysten bezeichnet) auftreten. Der größte Teil dieser Follikel bleibt symptomlos, einige können auch mit Schmerzen im Unterbauch oder Dyspareunie einhergehen. In den meisten Fällen verschwinden diese vergrößerten Follikel spontan während eines Beobachtungszeitraumes von zwei bis drei Monaten.

Verminderte Wirksamkeit

Die Wirksamkeit von 28 mini® kann beeinträchtigt sein, wenn eine oder mehrere Tabletten vergessen bzw. verspätet eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.2), Erbrechen bzw. schwerer Durchfall auftreten (siehe Abschnitt 4.2.), gleichzeitig bestimmte andere Arzneimittel eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.5), 28 mini® und johanniskrauthaltige Präparate gleichzeitig eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.5).

ZyklusstörungenZyklische Blutungen

In der Mehrzahl aller Fälle tritt eine zyklische Blutung in normalen Abständen auf und ist von normaler Dauer und Intensität. Jedoch werden auch verkürzte sowie verlängerte Zeitabstände beobachtet.

Aus diesem Grunde sollte die Anwenderin vor Beginn der Tabletteneinnahme vorsorglich auf die Möglichkeit solcher Veränderungen im Blutungsrythmus hingewiesen werden. Die Veränderungen treten hauptsächlich während der ersten Anwendungsmonate auf. Im weiteren Verlauf der Anwendung stabilisiert sich dann das Blutungsmuster und in den meisten Fällen wird ein individuelles Muster aufgebaut. Die Anwenderin sollte aufgefordert werden, auftretende Blutungen in einem Kalender zu vermerken.

Verhalten bei Zwischenblutungen

Besonders in den ersten Monaten kann es zum Auftreten von Zwischenblutungen unterschiedlicher Intensität kommen. Diese bilden aus medizinischer Sicht keinen Anlass für ein Absetzen von 28 mini®, solange sich organische Gründe für solche Blutungen mit Hilfe geeigneter diagnostischer Verfahren ausschließen lassen.

Von dem Versuch, Zyklusstörungen durch zusätzliche Estrogengabe zu behandeln, ist abzuraten. Ein solches Vorgehen würde dazu führen, die durch 28 mini® hervorgerufenen Veränderungen des Zervixschleims rückgängig zu machen und so die kontrazeptive Sicherheit in beachtlicher Weise gefährden.

Ausbleiben der zyklischen Blutung

Bei einigen Frauen kann es zu einer Amenorrhoe kommen, die in den meisten Fällen nur über ein oder zwei Zyklen anhält. In seltenen Fällen kann eine Amenorrhoe auch über längere Zeiträume bestehen bleiben.

Kommt es innerhalb von sechs Wochen nach der letzten Blutung zu keiner erneuten Blutung, muss vor der weiteren Einnahme der Tabletten eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden.

**4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**Einfluss anderer Arzneimittel auf 28 mini®

Arzneimittelwechselwirkungen, die eine erhöhte Clearance von Sexualhormonen bewirken, können zu Durchbruchblutungen und einem Versagen oraler Kontrazeptiva führen. Diese Wirkung wurde für viele leberenzyminduzierende Wirkstoffe (z. B. Hydantoine wie Phenytoin, Barbiturate wie Phenobarbital, Primidon, Carbamazepin, Rifampicin, Oxcarbazepin, Johanniskraut (*Hypericum perforatum*)-haltige pflanzliche Arzneimittel und Rifabutin) nachgewiesen. Vermutet wird dies auch bei Efavirenz, Nevirapin, Topiramid, Felbamid, Ritonavir, Nelfinavir und Griseofulvin.

Frauen, die kurzzeitig (bis zu einer Woche) mit einem Arzneimittel der genannten Substanzklassen behandelt werden, sollen zusätzlich zu 28 mini® Barrieremethoden verwenden, d. h. während der Zeitdauer der Behandlung mit der zusätzlichen Medikation sowie für weitere 28 Tage nach Absetzen dieses Arzneimittels.

Ist eine längere Behandlung mit leberenzyminduzierenden Arzneimitteln nötig oder es kommt aufgrund von Wechselwirkungen der Medikamente zu fortgesetzten unregelmäßigen Blutungen, ist eine andere empfängnisverhütende Methode vorzuschlagen.

Ein Versagen oraler Kontrazeptiva wurde auch unter der Einnahme von Antibiotika wie Ampicillinen und Tetracyclinen berichtet. Der Mechanismus dieser Wechselwirkung ist bislang nicht geklärt.

Bei einer Behandlung mit Aktivkohle kann die Resorption des Wirkstoffes Levonorgestrel und damit die kontrazeptive Sicherheit verringert sein.

Einfluss von 28 mini® auf andere Arzneimittel

Orale Kontrazeptiva können den Metabolismus anderer Arzneimittel beeinträchtigen. Infolgedessen können Plasma- und Gewebekonzentrationen beeinflusst werden (z. B. von Ciclosporin).

Hinweis: Die Fachinformation der jeweiligen Begleitmedikation sollte zur Identifizierung möglicher Interaktionen herangezogen werden.

Labortests

Die Anwendung hormonaler 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-Fractionen, der Parameter des Kohlenhydratstoffwechsels sowie der Gerinnungs- und Fibrinolyseparameter. Im Allgemeinen bleiben diese Veränderungen jedoch innerhalb des Normbereichs.

**4.6 Schwangerschaft und Stillzeit**Schwangerschaft

28 mini® darf während einer Schwangerschaft nicht angewendet werden.

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

Daten aus einer begrenzten Anzahl exponierter Schwangerschaften zeigen für Levonorgestrel allein keine nachteilige Wirkung auf den Fötus.

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 bis heute durchgeführten epidemiologischen Studien weder ein erhöhtes Risiko für Missbildungen bei Kindern, deren Mütter vor der Schwangerschaft orale Kontrazeptiva eingenommen hatten, noch Hinweise auf eine embryotoxische oder teratogene Wirkung ergeben, wenn Gestagene in Dosierungen, wie sie in 28 mini® vorliegen, versehentlich während der Schwangerschaft eingenommen wurden.

Stillzeit

Während der Stillzeit werden hormonale Kontrazeptiva nicht als empfängnisverhütende Methode der ersten Wahl empfohlen. Die POP wird jedoch nach nichthormonalen Methoden als nächstfolgende kontrazeptive Methode der Wahl betrachtet.

Wenn 6 Wochen nach der Geburt Gestagenmonopräparate angewendet werden, scheinen keine schädlichen Wirkungen auf Wachstum und Entwicklung des gestillten Kindes aufzutreten. Es gibt keine Hinweise darauf, dass Gestagenmonopräparate die Qualität oder Quantität der Muttermilch beeinflussen, allerdings werden geringe Mengen des Wirkstoffes mit der Milch ausgeschieden.

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

28 mini® hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

**4.8 Nebenwirkungen**

Die folgenden Nebenwirkungen wurden nach Einnahme von 28 mini® berichtet.

Siehe Tabelle auf Seite 4

Zu weiteren schwerwiegenden Nebenwirkungen wie thromboembolische Erkrankungen, Lebertumoren und Mammakarzinom siehe Abschnitt 4.4.

Bei Anwenderinnen hormonaler Kontrazeptiva, die ausschließlich ein Gestagen enthalten (sog. POPs) treten ektopische Schwangerschaften häufiger auf als bei Anwenderinnen von kombinierten oralen Kontrazeptiva. (siehe Abschnitt 4.4) Während der Anwendung von 28 mini® können persistierende Ovarialfollikel (häufig auch als funktionelle Ovarialzysten bezeichnet) auftreten. (siehe Abschnitt 4.4)





Systemorganklassen	Nebenwirkungshäufigkeit			
	Sehr häufig ≥ 10 %	Häufig ≥ 1 % – < 10 %	Gelegentlich ≥ 0,1 % – < 1 %	Selten ≥ 0,01 % – < 0,1 %
Erkrankungen des Immunsystems				Überempfindlichkeitsreaktionen
Psychiatrische Erkrankungen		depressive Verstimmungen, Veränderungen der Libido		
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerzen, Schwindel, Nervosität		
Augenerkrankungen				Unverträglichkeit von Kontaktlinsen
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes		Übelkeit, Erbrechen		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Akne	Chloasma	Hirsutismus, Hauterkrankungen*
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Blutungsstörungen, wie Schmierblutungen und Zwischenblutungen, Amenorrhoe	Brustschmerzen, Brustspannen, Dysmenorrhoe, Vaginitis, Menorrhagie*, Metrorrhagie*		Veränderungen des Vaginalsekrets
Allgemeine Erkrankungen			Ödeme	
Untersuchungen				Veränderungen des Körpergewichts

Der geeignetste MedDRA-Begriff wurde verwendet, um eine bestimmte Reaktion, ihre Synonyme und verwandte Bedingungen zu beschreiben.

\* gilt allgemein für Gestagenmonopräparate

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: <http://www.bfarm.de> anzuzeigen.

#### 4.9 Überdosierung

Es liegen keine Berichte zu ernsthaften gesundheitsschädigenden Wirkungen aufgrund einer Überdosierung vor.

Zu den Symptomen, die in diesem Fall auftreten können, gehören: Übelkeit, Erbrechen sowie leichte vaginale Blutungen. Es existieren keine speziellen Gegenmittel. Die Behandlung sollte symptomatisch durchgeführt werden.

### 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

#### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Gestagene  
ATC-Code: G03A C03

28 mini® enthält das oral wirksame Gestagen Levonorgestrel in einer sehr niedrigen Dosis.

Die kontinuierliche tägliche Einnahme von 30 µg Levonorgestrel verhindert eine Empfängnis durch mehrere voneinander unabhängige Mechanismen.

28 mini® wirkt in erster Linie über seine peripheren Gestagen-Effekte auf den Zervix-

schleim, die Tuben und das Endometrium. Dadurch wird die Spermienaszension behindert sowie der Eitransport und die Implantation gestört. Nur bei wenigen Frauen wird die Ovulation gehemmt. 28 mini® beeinträchtigt den Gonadotropin-Peak in der Zyklusmitte und die *Corpus-luteum*-Funktion, was ebenfalls zur kontrazeptiven Wirkung beitragen kann.

Die POP ist besonders geeignet für Frauen, bei denen Estrogene kontraindiziert oder nicht erwünscht sind, sowie für stillende Frauen ab der 6. Woche nach der Entbindung.

Die kontrazeptive Sicherheit der POP ist etwas geringer als bei kombinierten oralen Kontrazeptiva. Bei korrekter Einnahme ist jedoch das Risiko einer Schwangerschaft vergleichsweise sehr gering.

In klinischen Studien, in denen die Einnahme von 28 mini® bei 3.218 Frauen bis zu zwei Jahre getestet wurde und etwa 28.000 Menstruationszyklen untersucht wurden, kam es zu 90 Schwangerschaften. Unter Berücksichtigung aller Schwangerschaften, auch derer, die durch Anwendungsfehler bedingt waren, beträgt der Pearl-Index für 28 mini® 4,14.

#### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

##### Absorption

Nach oraler Einnahme wird Levonorgestrel rasch und nahezu vollständig resorbiert. Der maximale Wirkstoffspiegel nach Gabe von 30 µg Levonorgestrel (28 mini®) wird nach ca. 1 Stunde mit 0,8 ng/ml Serum erreicht.

Die absolute Bioverfügbarkeit von Levonorgestrel aus 28 mini® beträgt 82 %.

##### Verteilung

Levonorgestrel ist an Serumalbumin und das sexualhormonbindende Globulin (SHBG) gebunden. Nur etwa 1,5 % der gesamte Levonorgestrelkonzentration im Serum liegen als ungebundenes Levonorgestrel vor, etwa 65 % sind spezifisch an SHBG gebunden. Die relative Verteilung von Levonorgestrel im Serum (frei, albumingebunden, SHBG-gebunden) hängt von der tatsächlichen SHBG-Konzentration ab. Bei einer Einnahme von 28 mini® kann es zu einer geringfügigen Abnahme der SHBG-Serumspiegel kommen, was wiederum geringe Auswirkungen auf die relative Verteilung von Levonorgestrel mit Hinblick auf die beiden Bindungsproteine haben kann. Das scheinbare Verteilungsvolumen von Levonorgestrel beträgt etwa 106 l.

Levonorgestrel geht in die Muttermilch über. Etwa 0,1 % der mütterlichen Dosis können beim Stillen auf das Kind übertragen werden.

##### Metabolisierung

Levonorgestrel wird vollständig über die bekannten Stoffwechselwege des Steroidstoffwechsels metabolisiert. Es sind keine pharmakologisch aktiven Metaboliten bekannt.

Die metabolische Clearance aus dem Serum beträgt zwischen 1 und 1,5 ml/min/kg.

##### Elimination

Die Levonorgestrel-Serum-Spiegel fallen in zwei Phasen, die jeweils durch Halbwertszeiten von etwa einer Stunde bzw. von 20 Stunden charakterisiert sind.

Die Ausscheidung der Metaboliten erfolgt zu etwa gleichen Teilen über Urin und Fäzes. Die Halbwertszeit der Ausscheidung der Metaboliten beträgt etwa ein Tag.

## Steady-State-Bedingungen

Nach wiederholter täglicher Einnahme von Levonorgestrel steigen die Serumspiegel ungefähr auf das Doppelte und erreichen nach etwa 5 Tagen Steady-State-Bedingungen.

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Levonorgestrel werden durch die Serumspiegel von SHBG beeinflusst. Die tägliche Aufnahme von 150 µg Levonorgestrel (entspricht der fünffachen täglichen Dosis von 28 mini®) führte zu einem Abfall der SHBG-Serumspiegel um 50 % und so zu einer Abnahme der minimalen Levonorgestrelspiegel um 40 % nach zwei bis drei Wochen.

## 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Das Toxizitätsprofil von Levonorgestrel ist gut bekannt. Levonorgestrel zeigte im Tierexperiment einen embryolethalen Effekt und in hohen Dosen eine virilisierende Wirkung auf weibliche Föten. Reproduktionstoxikologische Studien an Ratten, Mäusen und Kaninchen erbrachten keinen Hinweis auf eine teratogene Wirkung. Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Reproduktionstoxizität, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen, welche nicht schon in anderen entsprechenden Abschnitten berücksichtigt wurden. Dennoch sollte daran gedacht werden, dass Sexualhormone das Wachstum von hormonabhängigen Geweben und Tumoren fördern könnten.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

#### Tablettenkern

Lactose-Monohydrat, Maisstärke, Povidon K25, Talkum, Magnesiumstearat (Ph. Eur.)

#### Tablettenhülle

Sucrose, Povidon K90, Macrogol 6.000, Calciumcarbonat, Talkum, Montanglycolwachs

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackung (PVC/Aluminium) mit 28 überzogenen Tabletten in Faltschachtel.

Packung mit 1 Blisterpackung mit 28 überzogenen Tabletten

Packung mit 3 Blisterpackungen zu je 28 überzogenen Tabletten

Packung mit 6 Blisterpackungen zu je 28 überzogenen Tabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen

## 7. PHARMAZEUTISCHER UNTERNEHMER

Jenapharm GmbH & Co. KG  
Otto-Schott-Straße 15  
07745 Jena  
Tel.: 03641-648888  
Fax: 03641-648889  
E-Mail: frauengesundheit@jenapharm.de

## 8. ZULASSUNGSNUMMERN(N)

3000361.00.00

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:  
17. Oktober 2005

## 10. STAND DER INFORMATION

März 2016

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt