

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Levomin® 30 30 Mikrogramm/150 Mikrogramm Filtabletten

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Filtablette enthält 30 Mikrogramm Ethinylestradiol und 150 Mikrogramm Levonorgestrel.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 51,98 mg Lactose (siehe Abschnitt 4.4).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Filtablette.  
Gelbe, runde Filtabletten.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Orale Kontrazeption.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

#### Wie ist Levomin 30 einzunehmen?

Die Filtabletten müssen jeden Tag etwa zur gleichen Zeit, falls erforderlich mit etwas Flüssigkeit, in der auf der Blisterpackung angegebenen Reihenfolge eingenommen werden. Über 21 aufeinander folgende Tage wird täglich 1 Filtablette eingenommen. Mit der nächsten Packung wird jeweils nach einer 7-tägigen Einnahmepause begonnen. In dieser einnahmefreien Zeit kommt es üblicherweise zu einer Abbruchblutung. Die Blutung setzt meist innerhalb von 2–3 Tagen nach Einnahme der letzten Filtablette ein und kann noch bis zum Beginn der nächsten Packung andauern.

#### Wie wird mit der Einnahme von Levomin 30 begonnen?

Keine vorige Anwendung hormonaler Kontrazeptiva (im Vormonat)

Mit der Einnahme wird am 1. Tag des Zyklus (= 1. Tag der Monatsblutung) begonnen.

Mit der Einnahme kann auch an den Tagen 2–5 begonnen werden; in diesem Fall wird jedoch die zusätzliche Anwendung einer Barrieremethode während der ersten 7 Tage des ersten Zyklus empfohlen.

Wechsel von einem anderen kombinierten hormonalen Kontrazeptivum (KOK, Vaginalring, transdermales Pflaster)

Mit der Einnahme von Levomin 30 wird möglichst am Tag nach der Einnahme der letzten wirkstoffhaltigen Tablette des vorherigen KOK (bzw. nach der Entfernung des Vaginalrings/Pflasters), spätestens jedoch am Tag nach der üblichen Einnahmepause (bzw. üblichen Ring- oder Pflaster-freien Intervalls) bzw. am Tag nach der Einnahme der letzten Placebotablette des vorherigen hormonalen Kontrazeptivums begonnen.

Wechsel von einem Gestagen-Monopräparat (Minipille, Injektion, Implantat) oder Intrauterin-System (IUS)

Die Anwenderin kann jederzeit von der Minipille zu Levomin 30 wechseln. Beim Wechsel von einem Implantat oder IUS muss mit der Einnahme an dem für die nächste Injektion vorgesehenen Zeitpunkt oder an dem Tag, an dem das Implantat oder das IUS entfernt

wird, begonnen werden. In jedem Fall müssen aber während der ersten 7 Tage der Einnahme nach dem Wechsel zusätzliche barrierebildende Schutzmaßnahmen ergriffen werden (z. B. ein Kondom).

Nach Abort im ersten Trimenon (Frühabort)  
Mit der Einnahme der Filtabletten kann sofort begonnen werden. In diesem Fall sind keine weiteren empfängnisverhütenden Maßnahmen erforderlich.

Nach einer Entbindung oder einem Abort im zweiten Trimenon (Spätabort)

Zur Einnahme während der Stillzeit siehe Abschnitt 4.6.

Mit der Einnahme wird an Tag 21 bis 28 Tage nach der Entbindung bzw. dem Spätabort begonnen. Bei späterem Beginn muss während der ersten 7 Tage der Einnahme zusätzlich eine Barrieremethode verwendet werden. Wenn die Frau bereits Geschlechtsverkehr hatte, muss vor Beginn der KOK-Anwendung eine Schwangerschaft ausgeschlossen oder die nächste Monatsblutung abgewartet werden.

#### Wenn die Einnahme vergessen wurde

Levomin 30 enthält beide Hormone in sehr niedriger Dosierung. Das Auslassen einer Filtablette kann daher den Konzeptionsschutz beeinträchtigen. Wenn die Anwenderin die übliche Einnahmezeit um **weniger als 12 Stunden** überschreitet, ist die empfängnisverhütende Wirkung weiterhin gewährleistet. Die Anwenderin sollte die Filtablette einnehmen, sobald sie daran denkt, und die Einnahme dann zum gewohnten Zeitpunkt fortsetzen.

Wenn die Anwenderin die Einnahmezeit um **mehr als 12 Stunden** überschreitet, kann dies die empfängnisverhütende Wirkung verringern. Für das Vorgehen bei vergessener Einnahme gelten die folgenden zwei Grundregeln:

1. Die Einnahme darf nie länger als 7 Tage unterbrochen werden.
2. Um eine ausreichende Suppression der Hypothalamus-Hypophysen-Ovar-Achse zu gewährleisten, ist eine ununterbrochene Einnahme der Filtabletten über 7 Tage erforderlich.

Dementsprechend kann für die tägliche Praxis folgende Empfehlung gegeben werden:

#### Woche 1

Die Anwenderin sollte die letzte vergessene Filtablette einnehmen, sobald sie daran denkt, auch wenn dies bedeutet, dass sie zwei Filtabletten gleichzeitig einnehmen muss. Danach setzt sie die Einnahme zum gewohnten Zeitpunkt fort. Zusätzlich sollte während der nächsten 7 Tage eine Barrieremethode, z. B. ein Kondom, verwendet werden. Hatte die Anwenderin in den 7 Tagen vor dem Auslassen einer Filtablette Geschlechtsverkehr, muss die Möglichkeit einer Schwangerschaft in Betracht gezogen werden. Je mehr Filtabletten ausgelassen wurden und je geringer der Abstand zwischen Auslassung und des regulären einnahmefreien Intervalls ist, desto größer ist das Risiko einer Schwangerschaft.

#### Woche 2

Die Anwenderin sollte die letzte vergessene Filtablette einnehmen, sobald sie daran

denkt, auch wenn dies bedeutet, dass sie zwei Filtabletten gleichzeitig einnehmen muss. Danach setzt sie die Einnahme zum gewohnten Zeitpunkt fort. Wenn die Anwenderin ihre Filtabletten in den 7 Tagen vor dem ersten Auslassen einer Filtablette korrekt eingenommen hat, sind keine zusätzlichen kontrazeptiven Vorsichtsmaßnahmen erforderlich. Hat sie die Filtabletten nicht korrekt eingenommen oder wurde mehr als eine Filtablette ausgelassen, wird die Anwendung zusätzlicher Verhütungsmittel an den folgenden 7 Tagen empfohlen.

#### Woche 3

Aufgrund der bevorstehenden 7-tägigen Einnahmepause besteht das Risiko, dass der volle Konzeptionsschutz nicht mehr gewährleistet ist, was aber durch die Anpassung der Dosierung verhindert werden kann. Bei Befolgen der nachfolgenden Ratschläge sind keine zusätzlichen kontrazeptiven Vorsichtsmaßnahmen erforderlich, vorausgesetzt die Anwenderin hat ihre Filtabletten in den 7 Tagen vor dem ersten Auslassen einer Filtablette korrekt eingenommen. Wenn dies nicht der Fall ist, sollte die Anwenderin wie nachfolgend unter Punkt 1 beschrieben vorgehen und außerdem in den nächsten 7 Tagen zusätzliche Verhütungsmittel anwenden.

1. Die Anwenderin sollte die letzte vergessene Filtablette einnehmen, sobald sie daran denkt, auch wenn dies bedeutet, dass sie zwei Filtabletten gleichzeitig einnehmen muss. Danach setzt sie die Einnahme zum gewohnten Zeitpunkt fort. Mit der Einnahme aus der nächsten Blisterpackung wird direkt nach Aufbrauchen der aktuellen Packung begonnen, d. h., es gibt kein einnahmefreies Intervall zwischen den beiden Packungen. Es ist unwahrscheinlich, dass es bei der Anwenderin vor Aufbrauchen der zweiten Packung zu einer Abbruchblutung kommt, allerdings kann es während der Einnahme zu Schmier- oder Durchbruchblutungen kommen.
2. Die Anwenderin kann auch die Einnahme von Filtabletten aus der aktuellen Packung abbrechen und dann ein einnahmefreies Intervall von bis zu 7 Tagen einlegen, die Tage der vergessenen Einnahme eingerechnet.

Wenn die Anwenderin mehrere Filtabletten vergessen hat und im nächsten regulären einnahmefreien Intervall die Abbruchblutung ausbleibt, muss die Möglichkeit einer Schwangerschaft in Betracht gezogen werden.

#### Verhalten bei gastrointestinalen Störungen

Bei schweren gastrointestinalen Störungen werden die Wirkstoffe möglicherweise nicht vollständig vom Körper aufgenommen und machen daher zusätzliche kontrazeptive Maßnahmen erforderlich.

Bei Erbrechen oder schwerem Durchfall innerhalb der ersten 3–4 Stunden nach Einnahme sollte die Anwenderin die Hinweise unter „Wenn die Einnahme vergessen wurde“ befolgen. Wenn die Anwenderin nicht von ihrem normalen Einnahmerhythmus abweichen möchte, muss sie die

Ersatztablette(n) aus einer anderen Blisterpackung einnehmen.

#### Wie kann der Eintritt der Periode auf einen anderen Tag verlegt oder die Periode hinausgezögert werden?

Um den Eintritt einer Periode zu verschieben, sollte die Anwenderin unmittelbar nach Beendigung der aktuellen Packung ohne Unterbrechung mit der nächsten Packung fortfahren. Die Periode kann beliebig lange verzögert werden, aber maximal bis zum Ende der zweiten Packung. Während dieser Zeit kann es zu Durchbruch- oder Schmierblutungen kommen. Nach dem üblichen 7-tägigen einnahmefreien Intervall wird die reguläre regelmäßige Einnahme von Levomin 30 fortgesetzt.

Wenn die Anwenderin den Eintritt ihrer Perioden auf einen anderen Wochentag verlegen möchte, kann sie das nächste tablettenfreie Intervall um beliebig viele Tage verkürzen. Je kürzer die Tablettenpause, desto wahrscheinlicher ist es, dass die Abbruchblutung ausbleibt und es zu Durchbruch- und Schmierblutungen während der Einnahme von Filmtabletten aus der zweiten Packung kommt (genau wie beim Verzögern der Periode).

#### 4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Bestehende oder frühere venöse Thrombose (tiefe Venenthrombose, Lungenembolie)
- Bestehende oder frühere arterielle Thrombose (z.B. Herzinfarkt) oder deren Vorstufen (z.B. Angina pectoris und transitorische ischämische Attacke)
- Bestehender oder früherer zerebrovaskulärer Insult
- Vorliegen eines schwerwiegenden Risikofaktors oder mehrerer Risikofaktoren für arterielle Thrombose:
  - Diabetes mellitus mit Gefäßveränderungen
  - Schwere Hypertonie
  - Schwere Dyslipoproteinämie
- Ererbte oder erworbene Prädisposition für venöse oder arterielle Thrombosen, z.B. APC-Resistenz, Antithrombin-III-Mangel, Protein-C-Mangel, Protein-S-Mangel, Hyperhomocysteinämie und Antiphospholipid-Antikörper (Antikardiolipin-Antikörper, Lupus-Antikoagulans)
- Migräne mit fokalen neurologischen Symptomen in der Anamnese
- Bestehende oder vorausgegangene Pankreatitis im Zusammenhang mit schwerer Hypertriglyceridämie
- Bestehende oder vorausgegangene schwere Lebererkrankung, solange sich die Leberwerte nicht normalisiert haben
- Bestehende oder vorausgegangene Lebertumoren (benigne oder maligne)
- Bekannte oder vermutete durch Sexualhormone beeinflusste Malignome (z.B. der Genitalorgane oder der Brüste)
- Unklare Vaginalblutung
- Amenorrhoe unbekannter Ursache.

Wenn eine dieser Erkrankungen während der Anwendung des KOK zum ersten Mal

auftritt, muss das Arzneimittel sofort abgesetzt werden.

#### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

##### Warnhinweise

Bei Vorliegen einer/eines der nachfolgend aufgeführten Erkrankungen/Risikofaktoren muss der Nutzen der KOK-Anwendung gegen die möglichen Risiken für die Anwenderin abgewogen und mit dieser besprochen werden, bevor sie sich für die Anwendung entscheidet. Im Falle einer Verschlimmerung, einer Exazerbation oder einer Erstmanifestation einer/eines der genannten Krankheiten/Risikofaktoren sollte die Frau ihren Arzt aufsuchen. Der Arzt muss dann entscheiden, ob das KOK abgesetzt werden sollte.

##### Gefäßerkrankungen

Epidemiologischen Studien zufolge liegt die Inzidenz venöser Thromboembolien (VTE) bei Anwenderinnen oraler Kontrazeptiva mit geringem Estrogengehalt (< 50 µg Ethinylestradiol) bei ca. 20 bis 40 Fällen pro 100.000 Frauenjahren, doch schwanken die Risikoschätzungen in Abhängigkeit vom enthaltenen Gestagen. Im Vergleich dazu ist die Inzidenz bei Nichtanwenderinnen 5 bis 10 Fälle pro 100.000 Frauenjahre.

Die Anwendung kombinierter oraler Kontrazeptiva ist mit einem erhöhten Risiko für VTE im Vergleich zu Nichtanwenderinnen assoziiert.

Das zusätzliche VTE-Risiko ist im ersten Jahr der erstmaligen Anwendung eines KOK am höchsten. Das erhöhte Risiko ist jedoch geringer als das VTE-Risiko bei einer Schwangerschaft, welches auf 60 Fälle pro 100.000 Schwangerschaften geschätzt wird. In 1–2 % der Fälle verläuft die VTE tödlich.

Das absolute VTE-Gesamtrisiko (Inzidenz) für Levonorgestrel-haltige kombinierte orale Kontrazeptiva mit einem Ethinylestradiol-Gehalt von 30 µg beläuft sich auf etwa 20 Fälle pro 100.000 Anwendungsjahre.

In epidemiologischen Studien wurde die Anwendung von KOKs auch mit einem Anstieg des Risikos für Herzinfarkt, transitorische ischämische Attacken und Schlaganfälle in Verbindung gebracht.

Sehr selten wurde bei Anwenderinnen oraler Kontrazeptiva über Thrombosen in anderen Blutgefäßen, z.B. Venen oder Arterien der Leber, des Mesenteriums, der Nieren oder der Retina berichtet. Es besteht kein Konsens darüber, ob das Auftreten solcher Ereignisse in Zusammenhang mit der Einnahme von hormonalen Kontrazeptiva steht.

Zu den Symptomen von venösen oder arteriellen Thrombosen/Thromboembolien oder zerebrovaskulären Insulten gehören:

- ungewöhnliche einseitige Beinschmerzen bzw. Anschwellung des Beins
- plötzliche starke Schmerzen in der Brust, mit oder ohne Ausstrahlung in den linken Arm
- plötzliche Atemnot
- plötzlich einsetzender Husten
- jegliche ungewöhnliche, schwere, lang andauernde Kopfschmerzen

- erstmaliges Auftreten oder Verschlimmerung einer Migräne
- plötzlicher partieller oder vollständiger Verlust der Sehfähigkeit
- Diplopie
- undeutliche Sprache oder Aphasie
- Schwindel
- Kollaps mit oder ohne fokale epileptische Anfälle
- plötzliche Schwäche oder ausgeprägtes Taubheitsgefühl einer Körperseite oder eines Körperteils
- motorische Störungen
- akutes Abdomen.

Das Auftreten eines oder mehrerer dieser Symptome kann Grund für das sofortige Absetzen von Levomin 30 sein.

Das Risiko für venöse thromboembolische Komplikationen bei KOK-Anwenderinnen steigt mit:

- zunehmendem Alter.
- positiver Familienanamnese (venöse Thromboembolien bei Geschwistern oder Elternteil in relativ frühem Alter). Wenn eine erbliche Prädisposition vermutet wird, sollte vor der Entscheidung über die Anwendung eines KOK eine fachärztliche Abklärung erfolgen.
- längerer Immobilisierung, größeren chirurgischen Eingriffen, Operation an den Beinen oder schweren Traumata. In diesen Fällen empfiehlt es sich, die Pille (im Falle einer elektiven Operation mindestens vier Wochen vor der Operation) abzusetzen und die Einnahme frühestens 2 Wochen nach vollständiger Wiederherstellung der Mobilität fortzusetzen. Wenn die KOK nicht rechtzeitig abgesetzt wurde, sollte eine antithrombotische Behandlung in Erwägung gezogen werden.
- Adipositas (Body-Mass-Index > 30 kg/m²).
- es besteht kein Konsens über die mögliche Bedeutung von Varizen und oberflächlicher Thrombophlebitis bei erstmaligem Auftreten oder progredientem Verlauf der Venenthrombose.

Das Risiko für arterielle thromboembolische Komplikationen oder zerebrovaskuläre Insulte bei KOK-Anwenderinnen steigt mit:

- zunehmendem Alter
- Rauchen (Frauen über 35 Jahre sollte dringend geraten werden, nicht zu rauchen, wenn sie ein KOK verwenden möchten)
- Dyslipoproteinämie
- Hypertonie
- Migräne, insbesondere mit fokalen neurologischen Symptomen
- Herzklappenerkrankungen
- Vorhofflimmern.

Das Vorliegen eines schwerwiegenden Risikofaktors oder mehrerer Risikofaktoren für venöse oder arterielle Thrombosen kann ebenfalls eine Kontraindikation darstellen. Die Möglichkeit einer Antikoagulationstherapie sollte ebenfalls in Erwägung gezogen werden. KOK-Anwenderinnen sollten ausdrücklich darauf hingewiesen werden, dass sie beim Auftreten möglicher Thrombose-symptome sofort ihren Arzt aufsuchen müssen. Im Falle einer vermuteten oder nachgewiesenen Thrombose, muss das KOK abgesetzt werden. Wegen der teratogenen Wirkungen der Antikoagulationstherapie

(Cumarine) ist eine zuverlässige alternative Kontrazeption erforderlich.

Das erhöhte Risiko für eine Thromboembolie im Wochenbett muss berücksichtigt werden (siehe Abschnitt 4.6).

Die folgenden Krankheiten werden ebenfalls mit unerwünschten vaskulären Ereignissen in Verbindung gebracht: Diabetes mellitus, systemischer Lupus erythematoses, hämolytisch-urämisches Syndrom und chronisch-entzündliche Darmerkrankungen (Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa).

Eine Zunahme der Häufigkeit oder Schwere von Migräneanfällen bei der Anwendung von KOK (die ein Prodromalzeichen für ein zerebrovaskuläres Ereignis sein können) kann Grund zum sofortigen Absetzen des Arzneimittels sein.

### Tumore

In einigen epidemiologischen Untersuchungen wurde über ein erhöhtes Risiko für Zervix-Karzinome bei Langzeitanwendung von KOK (> 5 Jahre) berichtet. Kontrovers diskutiert wird nach wie vor, in welchem Ausmaß dieses Ergebnis auf das Sexualverhalten und andere Faktoren, wie eine Infektion mit dem humanen Papillomavirus (HPV), zurückzuführen ist.

Eine Meta-Analyse von 54 epidemiologischen Studien ergab, dass KOK-Anwenderinnen ein geringfügig erhöhtes Brustkrebsrisiko haben (RR = 1,24). Dieses erhöhte Risiko geht allmählich innerhalb von 10 Jahren nach Beendigung der KOK-Einnahme zurück. Da bei Frauen unter 40 Jahren Brustkrebs selten auftritt, ist die Anzahl der zusätzlich diagnostizierten Brustkrebsfälle bei gegenwärtigen und früheren KOK-Anwenderinnen gering im Verhältnis zum Gesamtrisiko für Brustkrebs.

In seltenen Fällen wurden bei KOK-Anwenderinnen gutartige und in noch selteneren Fällen bösartige Lebertumore berichtet. In Einzelfällen führten diese Tumore zu lebensbedrohlichen intraabdominalen Blutungen. Wenn bei KOK-Anwenderinnen starke Schmerzen im Oberbauch, Lebervergrößerung oder Zeichen einer intraabdominalen Blutung auftreten, muss ein Lebertumor als Differentialdiagnose in Erwägung gezogen werden.

### Sonstige Erkrankungen

Frauen mit Hypertriglyceridämie oder einschlägiger Familienanamnese können während der Anwendung eines KOK ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Pankreatitis haben.

Zwar wurde bei vielen KOK-Anwenderinnen ein geringer Anstieg des Blutdrucks beobachtet, doch kommt es nur selten zu einer klinisch relevanten Blutdruckerhöhung. Nur in diesen seltenen Fällen ist ein sofortiges Absetzen der KOK-Anwendung gerechtfertigt. Eine systematische Korrelation zwischen KOK-Anwendung und klinischer Hypertonie ist nicht nachgewiesen. Wenn es bei einer bereits existierenden Hypertonie und der gleichzeitigen Einnahme eines KOK 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 Einnahme des KOK wieder begonnen werden, sobald sich die Blutdruckwerte unter der antihypertensiven Therapie normalisiert haben.

Über ein Auftreten bzw. eine Verschlechterung folgender Erkrankungen wurde sowohl in der Schwangerschaft als auch unter KOK-Anwendung berichtet, wobei ein Zusammenhang mit der KOK-Anwendung nicht eindeutig nachgewiesen werden konnte: Cholestase-bedingter Ikterus bzw. Pruritus, Gallensteine, Porphyrie, systemischer Lupus erythematoses, hämolytisch-urämisches Syndrom, Sydenham-Chorea, Herpes gestationis, Otosklerose-bedingter Hörverlust, Depression.

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

Akute oder chronische Leberfunktionsstörungen können ein Absetzen des KOK erforderlich machen, bis sich die Leberfunktionswerte wieder normalisiert haben. Auch ein erneutes Auftreten eines in einer früheren Schwangerschaft oder während einer früheren Anwendung von steroidalen Geschlechtshormonen aufgetretenen cholestatischen Ikterus bzw. Cholestase-bedingten Pruritus macht das Absetzen des KOK erforderlich.

Obwohl KOK einen Einfluss auf die periphere Insulinresistenz und Glukosetoleranz haben können, liegen keine Hinweise auf die Notwendigkeit einer Änderung des Therapieregimes bei Diabetikerinnen vor, die niedrig dosierte KOK anwenden. Allerdings sollten Diabetikerinnen sorgfältig überwacht werden, insbesondere zu Beginn der KOK-Anwendung.

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

Gelegentlich können Chloasmen auftreten, besonders bei Frauen mit Chloasma gravidarum in der Anamnese. Frauen mit einer Veranlagung zu Chloasma sollten daher während der Einnahme von KOK direktes Sonnenlicht oder UV-Strahlung meiden.

### Ärztliche Untersuchung/Beratung

Vor der ersten oder erneuten Einnahme von Levomin 30 muss eine ausführliche ärztliche Untersuchung (mit Erhebung der Familienanamnese) durchgeführt und eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden. Es muss der Blutdruck gemessen und eine körperliche Untersuchung durchgeführt werden, unter Beachtung der Gegenanzeigen (siehe Abschnitt 4.3) und Warnhinweise (siehe Abschnitt 4.4). Die Anwenderin sollte auch darauf hingewiesen werden, die Gebrauchsinformation sorgfältig zu lesen und die gegebenen Anwendungshinweise zu befolgen. Die Häufigkeit und Art der Untersuchungen sollte den geltenden Untersuchungsrichtlinien entsprechen und individuell auf die Anwenderin abgestimmt werden.

Die Anwenderinnen sollten darüber informiert werden, dass orale Kontrazeptiva we-

der vor HIV-Infektionen (AIDS) noch anderen sexuell übertragbaren Krankheiten schützen.

### Verminderte Wirksamkeit

Die Wirksamkeit von KOK kann beeinträchtigt sein, wenn z. B. Filtabletten vergessen wurden, bei Erbrechen oder Durchfall oder wenn gleichzeitig bestimmte andere Arzneimittel eingenommen werden.

### Beeinflussung der Zyklusstabilität

Bei allen KOK kann es, insbesondere in den ersten Monaten der Anwendung, zu unregelmäßigen Blutungen (Schmier- oder Durchbruchblutungen) kommen. Eine diagnostische Abklärung unregelmäßiger Blutungen ist deshalb erst nach einer Anpassungsphase von etwa drei Zyklen sinnvoll. Bei mehr als 50 % der Anwenderinnen von KOK mit den gleichen Wirkstoffen wurden während der ersten 6 Einnahmezyklen Blutungen (Schmier- oder Durchbruchblutungen) berichtet.

Bei anhaltenden unregelmäßigen Blutungen oder beim Auftreten von Blutungsunregelmäßigkeiten bei bislang regelmäßigen Zyklen sollten nicht hormonale Ursachen in Betracht gezogen und entsprechende diagnostische Maßnahmen ergriffen werden, um eine maligne Erkrankung oder eine Schwangerschaft auszuschließen. Dies kann auch eine Kürettage beinhalten.

Es ist möglich, dass einige Anwenderinnen im einnahmefreien Intervall keine Abbruchblutung haben. Wenn das KOK wie unter Abschnitt 4.2 beschrieben eingenommen wurde, ist eine Schwangerschaft unwahrscheinlich. Wenn die Einnahme des KOK jedoch vor der ersten ausgebliebenen Entzugsblutung nicht vorschriftsmäßig erfolgt ist oder bereits zum zweiten Mal die Abbruchblutung ausgeblieben ist, muss vor einer weiteren Anwendung des KOK erst eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden.

Anwenderinnen mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Levomin 30 nicht einnehmen.

### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkungen von KOK mit anderen Arzneimitteln können zu Durchbruchblutungen bzw. Abnahme der kontrazeptiven Wirkung führen.

**Reduzierte Resorption:** Arzneimittel, welche die gastrointestinale Motilität erhöhen, z. B. Metoclopramid, können die Resorption der Hormone beeinträchtigen.

**Hepatische Metabolisierung:** Wechselwirkungen können mit Arzneimitteln auftreten, welche zur Induktion bestimmter mikrosomaler Leberenzyme führen; dies kann eine erhöhte Clearance von Sexualhormonen zur Folge haben.

Zu diesen Arzneimitteln gehören Hydantoin-Derivate (z. B. Phenytoin), Barbiturate, Primidon, Carbamazepin, Rifampicin und möglicherweise auch Oxcarbazepin, Topiramat, Felbamat und Griseofulvin. Pflanzliche Zubereitungen, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten, sollten nicht gleich-



zeitig mit Levomin 30 eingenommen werden, da dies möglicherweise zu einem Verlust der kontrazeptiven Wirkung führt. Es gibt Berichte über Durchbruchblutungen und ungewollte Schwangerschaften. Die maximale Enzyminduktion wird in der Regel erst nach 2 Wochen erreicht, kann aber nach Absetzen der Behandlung mit Johanniskraut noch länger anhalten.

Auch von Anti-HIV-Proteaseinhibitoren (z. B. Ritonavir) und nukleosidanalogen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (z. B. Nevirapin) und Kombinationen davon wurde eine potenzielle Beeinträchtigung der hepatischen Metabolisierung berichtet.

Frauen, die mit Arzneimitteln einer der genannten Substanzklassen behandelt werden, sollten während der Dauer der Behandlung zusätzlich zum KOK vorübergehend eine Barrieremethode oder eine andere Verhütungsmethode anwenden. Im Fall von Arzneimitteln, die mikrosomale Leberenzyme induzieren, sollte während der gleichzeitigen Anwendung der Arzneimittel und für weitere 28 Tage nach Absetzen der Behandlung eine Barrieremethode verwendet werden.

Falls die Begleitmedikation auch nach Einnahmeende der Filmtabletten einer Blisterpackung des KOK fortgeführt werden muss, sollte direkt, ohne das übliche einnahmefreie Intervall, mit der Einnahme aus der nächsten Packung des KOK begonnen werden.

Orale Kontrazeptiva können den Metabolismus anderer Arzneimittel beeinflussen. Bei gleichzeitiger Gabe von KOK wurden erhöhte Plasmakonzentrationen von Cyclosporin berichtet. KOKs können den Metabolismus von Lamotrigin induzieren und zu subtherapeutischen Plasmakonzentrationen von Lamotrigin führen.

Hinweis: Um mögliche Wechselwirkungen zu identifizieren, ist die Fachinformation der Begleitmedikation hinzuzuziehen.

#### Laboruntersuchungen

Die Anwendung steroidal Kontrazeptiva kann die Ergebnisse bestimmter Labortests beeinflussen, u. a. die biochemischen Parameter der Leber-, Schilddrüsen-, Nebennieren- und Nierenfunktion sowie die Plasmaspiegel von (Träger-) Proteinen (z. B. des

kortikosteroidbindenden Globulins und der Lipid-/Lipoprotein-Fractionen), die Parameter des Kohlenhydratstoffwechsels sowie die Blutgerinnungs- und Fibrinolyseparameter. Die Veränderungen bleiben in der Regel innerhalb des Normbereichs.

#### 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Levomin 30 ist in der Schwangerschaft nicht indiziert.

Wenn die Anwenderin während der Einnahme von Levomin 30 schwanger wird, muss das KOK sofort abgesetzt werden.

Die meisten epidemiologischen Untersuchungen zeigten jedoch weder ein erhöhtes Risiko für Missbildungen bei Kindern, deren Mütter vor der Schwangerschaft KOK eingenommen hatten, noch eine teratogene Wirkung bei versehentlicher Einnahme von KOK in der frühen Schwangerschaft.

Die Laktation kann durch KOK beeinflusst werden, weil diese die Menge der Muttermilch verringern und ihre Zusammensetzung verändern können. Die Anwendung von KOK sollte daher im Allgemeinen nicht vor dem vollständigen Abstillen empfohlen werden. Kleine Mengen der kontrazeptiven Steroide bzw. ihrer Metaboliten können mit der Muttermilch ausgeschieden werden und den Säugling beeinträchtigen.

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

Zur Auswirkung auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen wurden keine Studien durchgeführt. Bei Anwenderinnen von KOK wurden keine Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen beobachtet.

#### 4.8 Nebenwirkungen

Die häufigste Nebenwirkung bei Anwenderinnen von Produkten, die Ethinylestradiol/Levonorgestrel enthalten sind Kopfschmerzen (17–24 % der Anwenderinnen). Andere Nebenwirkungen, die bei Anwenderinnen von KOK berichtet wurden, sind:

Siehe Tabelle

Bei KOK-Anwenderinnen wurde über die folgenden schweren unerwünschten Ereignisse berichtet, die in Abschnitt 4.4 erläutert wurden:

- Venöse thromboembolische Erkrankungen
- Arterielle thromboembolische Erkrankungen
- Hypertonie
- Lebertumore
- Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, Epilepsie, Migräne, Endometriose, Gebärmuttermyom, Porphyrie, systemischer Lupus erythematodes, Herpes gestationis, Sydenham-Chorea, hämolytisch-urämisches Syndrom, cholestatischer Ikterus.

Bei Anwenderinnen von KOK ist die Diagnosehäufigkeit von Brustkrebs leicht erhöht. Da bei Frauen unter 40 Jahren Brustkrebs selten auftritt, ist die Anzahl der zusätzlich diagnostizierten Brustkrebsfälle im Verhältnis zum Gesamtrisiko für Brustkrebs gering. Die Kausalität in Verbindung mit der KOK-Anwendung ist unbekannt. Für weitere Informationen siehe Abschnitt 4.3 und 4.4.

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

#### 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, 53175 Bonn, Website: [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de) anzuzeigen.

#### 4.9 Überdosierung

Es liegen keine Berichte über schwerwiegende unerwünschte Wirkungen bei Überdosierung vor. Mögliche Symptome einer Überdosierung sind Übelkeit, Erbrechen und, bei jungen Mädchen, leichte vaginal Blutungen. Es gibt keine Gegenmittel und die Behandlung ist symptomatisch.

Organsystem (MedDRA)	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeit
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Wasseransammlungen	
Psychiatrische Erkrankungen	Gedrückte Stimmung, Stimmungsveränderungen	Abnahme der Libido	Zunahme der Libido
Erkrankungen des Nervensystems		Migräne	
Augenerkrankungen			Kontaktlinsen-Unverträglichkeit
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Hautausschlag	Urtikaria	Erythema nodosum, Erythema multiforme
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	Übelkeit, Bauchschmerzen	Erbrechen, Durchfall	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Empfindlichkeit der Brust, Schmerzen in der Brust	Vergrößerung der Brust	Absonderungen aus der Brust- warze, vaginaler Ausfluss
Untersuchungen	Gewichtszunahme		Gewichtsverlust

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Die empfängnisverhütende Wirkung von KOK basiert auf dem Zusammenspiel verschiedener Faktoren. Die wichtigsten dieser Faktoren sind die Verhinderung des Eisprungs und die Veränderungen des Zervixschleims.

### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

#### Levonorgestrel

##### Resorption

Oral verabreichtes Levonorgestrel wird rasch und vollständig resorbiert. Etwa 1 Stunde nach Einnahme von Levomin 30 werden maximale Wirkstoffkonzentrationen im Serum von etwa 3–4 ng/ml erreicht. Die Bioverfügbarkeit beträgt nahezu 100 %.

##### Verteilung

Levonorgestrel bindet an Serumalbumin und SHBG (Sex Hormon Binding Globulin). Nur 1,1 % der Gesamtkonzentration im Serum liegen als freies Steroid vor, etwa 65 % binden mit hoher Affinität an SHBG und rund 35 % binden unspezifisch an Albumin. Der durch Ethinylestradiol induzierte Anstieg von SHBG beeinflusst die relative Verteilung von Levonorgestrel in verschiedenen Proteinfractionen. Die Induktion des Bindungsproteins bewirkt eine Erhöhung der SHBG-gebundenen Fraktion und eine Abnahme der Albumin-gebundene Fraktion. Das scheinbare Verteilungsvolumen von Levonorgestrel nach einer einmaligen Dosis beträgt 129 l.

##### Biotransformation

Levonorgestrel wird vollständig über die bekannten Wege für Steroidstoffwechsel metabolisiert. Die metabolische Clearance-Rate aus dem Serum beträgt ca. 1,0 ml/min/kg.

##### Elimination

Die Serumspiegel von Levonorgestrel sinken in zwei Phasen, mit einer Halbwertszeit von etwa 25 Stunden in der terminalen Phase. Levonorgestrel wird nicht in unveränderter Form ausgeschieden. Seine Metaboliten werden über Urin und Galle (Stuhl) ausgeschieden bei einem Exkretionsverhältnis von etwa 1 : 1. Die Halbwertszeit der Metabolitenausscheidung beträgt ungefähr 1 Tag.

##### Fließgleichgewicht („steady state“)

Während der laufenden Anwendung von Levomin 30 steigen die steady-state-Konzentrationen während der zweiten Hälfte des Behandlungszyklus bis auf das Dreifache. Die Pharmakokinetik von Levonorgestrel wird durch die SHBG-Serumspiegel beeinflusst, die durch Ethinylestradiol um das 1,5–1,6-Fache erhöht werden. Daher sind Clearance-Rate aus dem Serum und Verteilungsvolumen im steady-state leicht reduziert (0,7 ml/min/kg und etwa 100 l).

#### Ethinylestradiol

##### Resorption

Oral verabreichtes Ethinylestradiol wird rasch und vollständig resorbiert. Etwa 1–2 Stunden

nach Einnahme von Levomin 30 werden maximale Wirkstoffkonzentrationen im Serum von etwa 95 pg/ml erreicht. Während Resorption und First-Pass-Metabolismus in der Leber wird Ethinylestradiol extensiv metabolisiert, wodurch sich eine mittlere orale Bioverfügbarkeit von etwa 45 % ergibt (interindividuelle Variation etwa 20–65 %).

##### Verteilung

Ethinylestradiol bindet mit hoher Affinität (ca. 98 %), aber unspezifisch an Serumalbumin und induziert eine Erhöhung der Serumkonzentrationen von SHBG. Ethinylestradiol hat ein scheinbares Verteilungsvolumen von 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 Metabolite gebildet, die als freie Metaboliten oder als Glucuronid- oder Sulfat-Konjugate im Serum nachweisbar sind. Die metabolische Clearance-Rate aus dem Serum beträgt etwa 2,3–7 ml/min/kg.

##### Elimination

Die Serumspiegel von Ethinylestradiol sinken in zwei Phasen, mit Halbwertszeiten von etwa 1 Stunde bzw. 10–20 Stunden. Ethinylestradiol wird nicht in unveränderter Form ausgeschieden. Seine Metaboliten werden über Urin und Galle ausgeschieden bei einem Exkretionsverhältnis von etwa 4 : 6 und einer Halbwertszeit von ungefähr 1 Tag.

##### Fließgleichgewicht („steady state“)

Nach regelmäßiger Anwendung von Levomin 30 verdoppeln sich Serumkonzentration von Ethinylestradiol. Aufgrund der variablen Halbwertszeit der terminalen Phase der Serum-Clearance und der tägliche Verabreichung werden steady-state-Bedingungen innerhalb einer Woche erreicht.

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Daten präklinischer Studien (allgemeine Toxizität, Genotoxizität, zum karzinogenen Potenzial und zur Reproduktionstoxizität) beschränken sich auf die Effekte, die mit dem bekannten Hormonprofil von Ethinylestradiol und Levonorgestrel in Verbindung gebracht werden können.

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

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

#### Tablettenkern:

Lactose-Monohydrat  
 Maisstärke  
 Maltodextrin  
 Magnesiumstearat (Ph. Eur.)  
 Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph. Eur.)

#### Überzug:

Hypromellose  
 Titandioxid (E 171)  
 Macrogol 400

Eisen(III)-hydroxid-oxid × H<sub>2</sub>O (E172)  
 Chinolingelb, Aluminiumsalz (E104)

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Transparente PVC/PE/PVdC/Aluminium Blisterpackung.

Packungsgrößen:

1 × 21 Filmtabletten  
 3 × 21 Filmtabletten  
 6 × 21 Filmtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

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

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

mibe GmbH Arzneimittel  
 Münchener Straße 15  
 06796 Brehna  
 Tel.: 034954/247-0  
 Fax: 034954/247-100

## 8. ZULASSUNGSNUMMER

78693.00.00

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

11. Februar 2011

## 10. STAND DER INFORMATION

10.2015

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt