



FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

LUISA[®] HEXAL[®] 0,15 mg/0,03 mg überzogene Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede überzogene Tablette enthält 0,15 mg Levonorgestrel und 0,03 mg Ethinylestradiol.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Jede überzogene Tablette enthält 49,74 mg Lactose (als Monohydrat) und 14,19 mg Saccharose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Überzogene Tablette

Weiß, kreisrunde, bikonvexe überzogene Tablette

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Orale Kontrazeption

Bei der Entscheidung, LUISA HEXAL 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 LUISA HEXAL mit dem anderer kombinierter hormonaler Kontrazeptiva (KHK) verglichen werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Tabletten müssen in der auf der Blisterpackung angegebenen Reihenfolge jeden Tag etwa um die gleiche Zeit eingenommen werden, wenn nötig mit etwas Flüssigkeit. An 21 aufeinanderfolgenden Tagen ist täglich 1 Tablette einzunehmen. Mit der jeweils nächsten Packung wird nach einer 7-tägigen Einnahmepause begonnen, in der normalerweise eine Entzugsblutung eintritt. Diese beginnt gewöhnlich 2-3 Tage nach der letzten Tablette und kann noch andauern, wenn bereits mit der nächsten Packung begonnen wird.

Wie ist die Einnahme von LUISA HEXAL zu beginnen?

- *keine vorangegangene Anwendung von hormonalen Kontrazeptiva (im letzten Monat)*
Mit der Einnahme wird am 1. Tag des Zyklus (1. Tag der Monatsblutung) begonnen. Der Beginn der Einnahme an den Tagen 2-5 ist möglich, in diesem Fall wird jedoch während der ersten 7 Tage des ersten Zyklus die Anwendung einer Barriermethode empfohlen.
- *Wechsel von einem anderen Kombinationspräparat zur hormonalen Kontrazeption (kombiniertes orales Kontrazeptivum [KOK], Vaginalring, transdermales Pflaster)*
Die Einnahme von LUISA HEXAL wird vorzugsweise am Tag nach der Einnahme der letzten wirkstoffhaltigen Tablette des zuvor eingenommenen KOK (bzw. nach Entfernung des Rings oder Pflasters), spätestens jedoch an dem auf die gewöhnliche tablettenfreie (ringfreie, pflasterfreie) Pause oder die Einnahme der letzten wirkstofffreien Tablette des zuvor eingenommenen hormonalen Kontrazeptivums folgenden Tag begonnen.
- *Wechsel von einem Gestagenmonopräparat (Pille, Injektionspräparat, Implantat) oder einem Intrauterinpessar (IUP)*
Bei vorheriger Einnahme der Minipille kann an jedem beliebigen Tag auf LUISA HEXAL gewechselt werden, die Umstellung von einem Implantat oder IUP muss am Tag der Entfernung und von einem Injektionspräparat zu dem Zeitpunkt erfolgen, an dem die nächste Injektion fällig wäre. In jedem Fall ist während der ersten 7 Tage der Einnahme von LUISA HEXAL zusätzlich die Anwendung einer Barriermethode erforderlich.



- *Nach einem Abort im 1. Trimenon*
Es kann sofort mit der Einnahme der Tabletten begonnen werden. In diesem Fall sind keine zusätzlichen empfängnisverhütenden Maßnahmen erforderlich.
- *Nach einer Geburt oder einem Abort im 2. Trimenon*
Die Einnahme der Tabletten beginnt 21-28 Tage nach der Entbindung oder dem Abort im 2. Trimenon. Bei einem späteren Einnahmebeginn muss während der ersten 7 Tage der Tabletteneinnahme zusätzlich eine Barrieremethode eingesetzt werden. Wenn bereits Geschlechtsverkehr stattgefunden hat, muss vor Beginn der Einnahme des KOK eine Schwangerschaft ausgeschlossen oder die nächste Monatsblutung abgewartet werden.

Zur Anwendung bei stillenden Frauen siehe Abschnitt 4.6.

Vergessene Einnahme

Da LUISA HEXAL beide Hormone in sehr niedriger Dosierung enthält, ist der Sicherheitsspielraum bezüglich der kontrazeptiven Wirksamkeit nach einer versäumten Einnahme gering. Wird die Einnahme **innerhalb von 12 Stunden** nach dem üblichen Einnahmezeitpunkt nachgeholt, ist der kontrazeptive Schutz nicht eingeschränkt. Die Einnahme sollte nachgeholt werden, sobald das Versäumnis auffällt, und alle darauffolgenden Tabletten sollten wieder zur gewohnten Zeit eingenommen werden.

Wenn der Einnahmezeitpunkt **um mehr als 12 Stunden** überschritten wird, ist der kontrazeptive Schutz nicht mehr voll gewährleistet. Für das Vorgehen bei vergessener Einnahme gelten die folgenden 2 Grundregeln:

1. Die Einnahme der Tabletten darf niemals länger als 7 Tage unterbrochen werden.
2. Eine ununterbrochene 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:

Woche 1

Die Einnahme der letzten vergessenen Tablette soll nachgeholt werden, sobald das Versäumnis auffällt, auch wenn dadurch 2 Tabletten zur gleichen Zeit eingenommen werden müssen. Die weitere Tabletteneinnahme erfolgt dann zur gewohnten Zeit. Zusätzlich soll während der nächsten 7 Tage eine Barrieremethode, z. B. ein Kondom, angewendet werden. Wenn innerhalb von 7 Tagen vor der vergessenen Einnahme Geschlechtsverkehr stattgefunden hat, ist die Möglichkeit einer Schwangerschaft in Betracht zu ziehen. Das Risiko einer Schwangerschaft ist umso höher, je mehr Tabletten vergessen wurden und je näher dies am regulären einnahmefreien Intervall liegt.

Woche 2

Die Einnahme der letzten vergessenen Tablette soll nachgeholt werden, sobald das Versäumnis auffällt, auch wenn dadurch 2 Tabletten zur gleichen Zeit eingenommen werden müssen. Die weitere Tabletteneinnahme erfolgt dann zur gewohnten Zeit. Vorausgesetzt, dass die Einnahme der Tabletten an den 7 Tagen vor der ersten vergessenen Tablette korrekt erfolgt ist, besteht keine Notwendigkeit, zusätzliche kontrazeptive Schutzmaßnahmen anzuwenden. Wurden die Tabletten nicht korrekt eingenommen oder wurde mehr als 1 Tablette vergessen, sollten während der nächsten 7 Tage zusätzliche kontrazeptive Schutzmaßnahmen ergriffen werden.

Woche 3

Es besteht in Anbetracht des bevorstehenden 7-tägigen einnahmefreien Intervalls das Risiko eines eingeschränkten kontrazeptiven Schutzes. Durch eine Anpassung des Einnahmeschemas lässt sich eine Herabsetzung der empfängnisverhütenden Wirkung dennoch verhindern. Wenn folgende Hinweise beachtet werden, sind keine zusätzlichen kontrazeptiven Schutzmaßnahmen erforderlich, vorausgesetzt die Einnahme an den 7 Tagen vor der ersten ausgelassenen Tablette erfolgte korrekt. Wenn dies nicht der Fall ist, sollte die Anwenderin die erste der beiden folgenden Einnahmemöglichkeiten befolgen und während der nächsten 7 Tage zusätzliche empfängnisverhütende Maßnahmen ergreifen.



1. Die Anwenderin sollte die Einnahme der letzten vergessenen Tablette nachholen, sobald das Versäumnis auffällt, auch wenn dies bedeutet, dass 2 Tabletten zur gleichen Zeit eingenommen werden müssen. Die weitere Tabletteneinnahme erfolgt dann zur gewohnten Zeit. Die Einnahme aus der nächsten Packung wird begonnen, sobald die aktuelle Packung aufgebraucht ist, d. h. es gibt keine Einnahmepause. Es wird dabei wahrscheinlich nicht zur Entzugsblutung bis zum Aufbrauchen der 2. Packung kommen. Es können aber an Einnahmetagen Durchbruch- bzw. Schmierblutungen auftreten.
2. Alternativ kann die Einnahme weiterer Tabletten aus der aktuellen Packung abgebrochen werden. Nach einer Pause von 7 Tagen, einschließlich jener Tage, an denen die Einnahme vergessen wurde, wird die Einnahme der Tabletten aus der nächsten Packung fortgesetzt.

Wenn mehrere Tabletten vergessen wurden und während der ersten regulären Einnahmepause eine Entzugsblutung ausbleibt, muss die Möglichkeit einer Schwangerschaft in Betracht gezogen werden.

Verhalten bei gastrointestinalen Störungen

Bei schweren gastrointestinalen Symptomen werden die Wirkstoffe möglicherweise nicht vollständig aufgenommen und es sollten zusätzliche kontrazeptive Maßnahmen angewendet werden.

Falls innerhalb von 3-4 Stunden nach der Einnahme Erbrechen oder starker Durchfall auftritt, gelten dieselben Anwendungshinweise wie bei vergessener Tabletteneinnahme. Wenn das gewohnte Einnahmeschema beibehalten werden soll, müssen die zusätzlich einzunehmenden Tabletten aus einer anderen Packung eingenommen werden.

Verschieben der Monatsblutung bzw. Verlegung des ersten Blutungstages

Um eine Blutung hinauszuschieben, sollte die Anwenderin nach dem Aufbrauchen der aktuellen Packung direkt ohne Einnahmepause mit der Tabletteneinnahme aus der nächsten Packung beginnen. Die Blutung kann so lange hinausgeschoben werden wie gewünscht, maximal bis die 2. Packung aufgebraucht ist. Während dieser Zeit kann es zu Durchbruch- oder Schmierblutungen kommen. Die regelmäßige Einnahme von LUISA HEXAL wird dann nach dem üblichen 7-tägigen einnahmefreien Intervall fortgesetzt.

Wenn das Einsetzen der Blutung auf einen anderen Wochentag verlegt werden soll, kann die Anwenderin angewiesen werden, die nächste Einnahmepause um eine beliebige Anzahl von Tagen zu verkürzen. Je kürzer die Pause, desto höher das Risiko, dass eine Entzugsblutung ausbleibt und es während der Einnahme aus der 2. Packung zu Durchbruch- und Schmierblutungen kommt (ebenso wie beim Verschieben einer Blutung).

Weitere Informationen zu speziellen Patientengruppen

Kinder und Jugendliche

Ethinylestradiol/Levonorgestrel sollte nicht an Kinder oder Jugendliche vor der Menarche verabreicht werden.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

4.3 Gegenanzeigen

Kombinierte hormonale Kontrazeptiva (KHK) dürfen unter folgenden Bedingungen nicht angewendet werden. Bei erstmaligem Auftreten einer dieser Erkrankungen/Faktoren während der KOK-Anwendung ist das Arzneimittel unverzüglich abzusetzen:

- Vorliegen einer oder Risiko für eine venöse Thromboembolie (VTE)
 - venöse Thromboembolie - bestehende VTE (auch unter Therapie mit Antikoagulanzen) 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:
 - o Diabetes mellitus mit Gefäßschädigung
 - o schwere Hypertonie
 - o schwere Dyslipoproteinämie
- bestehende oder vorausgegangene schwere Lebererkrankung, solange sich die Leberfunktionswerte nicht normalisiert haben
- bestehende oder vorausgegangene Lebertumoren (gutartig oder bösartig)
- bekannte oder vermutete sexualhormonabhängige, maligne Tumoren (z. B. der Genitalorgane oder der Mamma)
- diagnostisch nicht abgeklärte vaginale Blutungen
- Amenorrhö unbekannter Ursache
- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Warnhinweise

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

Im Fall 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 LUISA HEXAL beendet werden sollte.

Kreislaufkrankungen

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. **Die Entscheidung, LUISA HEXAL 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 LUISA HEXAL, 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.

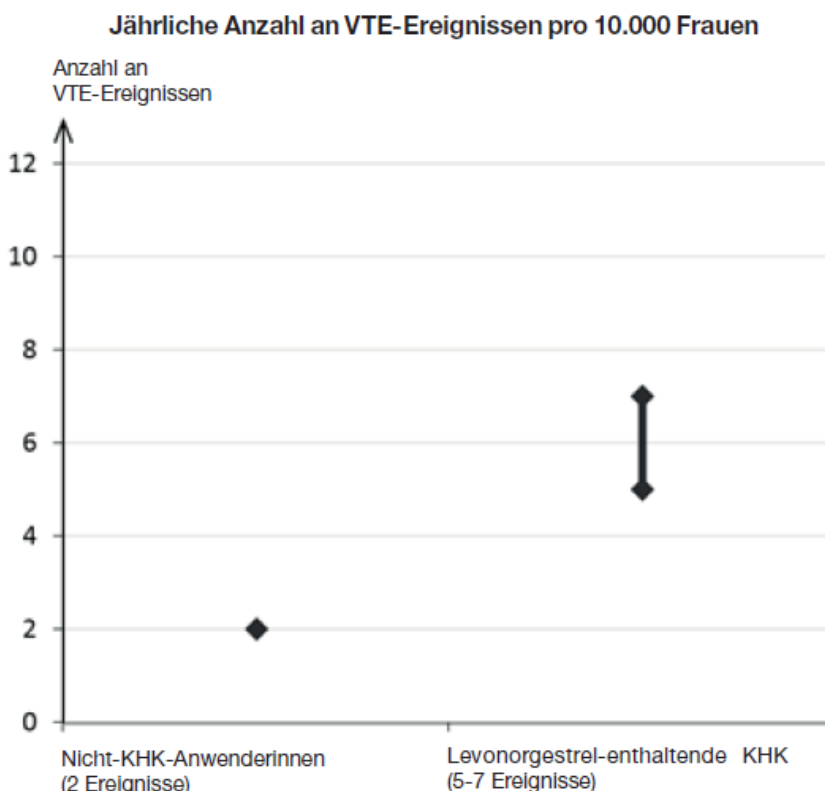
Ungefähr 2 von 10.000 Frauen, die kein KHK anwenden und nicht schwanger sind, erleiden im Verlauf eines Jahres eine VTE. Bei einer einzelnen Frau kann das Risiko jedoch in Abhängigkeit von ihren zugrunde liegenden Risikofaktoren bedeutend höher sein (siehe unten).

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

Diese Anzahl an VTE pro Jahr ist geringer als die erwartete Anzahl während der Schwangerschaft oder in der Zeit nach der Geburt.

VTE verlaufen in 1-2% der Fälle tödlich.

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



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).

LUISA HEXAL ist kontraindiziert, wenn bei einer Frau mehrere Risikofaktoren gleichzeitig bestehen, die insgesamt zu einem hohen Risiko für eine Venenthrombose führen (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).



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	In diesen Fällen ist es ratsam, die Anwendung der Tablette (bei einer geplanten Operation mindestens 4 Wochen vorher) zu unterbrechen und erst 2 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 LUISA HEXAL nicht vorab abgesetzt wurde.
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.	
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 erythematoses, hämolytisch-urämisches Syndrom, chronisch entzündliche Darmerkrankung (Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa) und Sichelzellerkrankung
zunehmendes Alter	insbesondere älter als 35 Jahre

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 zu 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 entfärbte 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
- 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). LUISA HEXAL 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 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-Verhältnisses darf ein KHK nicht verschrieben werden (siehe Abschnitt 4.3).

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 Jahre, 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 erythematodes

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:

- plötzliches 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



Die Möglichkeit einer Antikoagulationstherapie sollte auch in Betracht gezogen werden. Wegen der Teratogenität der Antikoagulationstherapie (Cumarine) ist auf eine geeignete alternative Empfängnisverhütung umzusteigen.

Tumoren

In einigen epidemiologischen Studien wurde über ein erhöhtes Zervixkarzinom-Risiko bei Langzeitanwendung von KOK berichtet. Kontrovers diskutiert wird nach wie vor, in welchem Ausmaß dieses Ergebnis auf das Sexualverhalten und andere Faktoren wie das humane Papilloma-Virus (HPV) zurückzuführen ist.

Eine Metaanalyse von 54 epidemiologischen Studien hat ergeben, dass das relative Risiko der Diagnosestellung eines Mammakarzinoms bei Frauen, die KOK anwenden, geringfügig erhöht (RR=1,24) ist. Dieses erhöhte Risiko geht innerhalb von 10 Jahren nach Beendigung der KOK-Anwendung allmählich wieder zurück. Da Brustkrebs bei Frauen unter 40 Jahren selten auftritt, ist die Anzahl zusätzlicher Brustkrebserkrankungen bei Anwenderinnen von KOK oder solchen, die früher KOK eingenommen haben, gering im Vergleich zum Gesamtrisiko, an Brustkrebs zu erkranken. Ein Kausalzusammenhang wurde mit diesen Studien nicht bewiesen. Die beobachtete Risikoerhöhung kann sowohl auf eine bei Anwenderinnen von KOK frühzeitigere Erkennung als auch auf biologische Wirkungen von KOK oder auf beide Faktoren gemeinsam zurückzuführen sein. Brustkrebs, der bei Frauen diagnostiziert wird, die irgendwann einmal ein KOK eingenommen haben, scheint klinisch weniger weit fortgeschritten zu sein als Krebs bei Frauen, die noch nie ein KOK angewendet haben.

In seltenen Fällen sind bei Anwenderinnen von KOK gutartige und noch seltener bösartige Lebertumoren berichtet worden. In Einzelfällen führten diese Tumoren zu lebensbedrohlichen intraabdominalen Blutungen. Kommt es unter der Einnahme von KOK zu starken Oberbauchschmerzen, zu einer Lebervergrößerung oder zu Anzeichen einer intraabdominalen Blutung, muss ein Lebertumor in die differentialdiagnostische Überlegung einbezogen werden.

Sonstige Erkrankungen

Frauen mit einer Hypertriglyceridämie oder einer diesbezüglich positiven Familienanamnese können ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Pankreatitis haben, wenn sie KOK einnehmen.

Obwohl bei vielen Frauen, die KOK einnehmen, ein geringer Blutdruckanstieg berichtet wurde, sind klinisch relevante Blutdruckerhöhungen selten. Nur in diesen seltenen Fällen ist ein sofortiges Absetzen des KOK gerechtfertigt. Ein systematischer Zusammenhang zwischen KOK-Anwendung und klinischer Hypertonie konnte nicht nachgewiesen werden. Falls bei vorbestehender Hypertonie unter der Einnahme eines KOK konstant erhöhte Blutdruckwerte oder eine deutliche Blutdruckerhöhung nicht ausreichend auf eine antihypertensive Behandlung ansprechen, muss das KOK abgesetzt werden. Wenn es angemessen erscheint, kann die KOK-Anwendung wieder aufgenommen werden, sofern unter antihypertensiver Therapie normotensive Werte erreicht werden können.

Über Auftreten oder Verschlechterung folgender Erkrankungen wurde sowohl bei Schwangeren als auch unter Anwendung von KOK berichtet; die Evidenz einer Assoziation mit der KOK-Anwendung ist jedoch nicht eindeutig: cholestatischer Ikterus und/oder Pruritus, Gallensteine, Porphyrie, systemischer Lupus erythematoses, hämolytisch-urämisches Syndrom, Sydenham-Chorea, Herpes gestationis, Otosklerose-bedingter Hörverlust, depressive Verstimmung.

Exogen verabreichte Estrogene können Symptome eines hereditären und erworbenen Angioödems auslösen oder verschlimmern.

Akute und chronische Leberfunktionsstörungen können eine Unterbrechung der KOK-Anwendung erforderlich machen, bis sich die Leberfunktionswerte wieder normalisiert haben. Beim Wiederauftreten eines cholestatischen Ikterus und/oder Pruritus, der vormals während einer Schwangerschaft oder während einer früheren Einnahme von Sexualsteroidhormonen aufgetreten ist, müssen KOK abgesetzt werden.

Obwohl KOK die periphere Insulinresistenz und die Glucosetoleranz beeinflussen können, gibt es keine Evidenz für eine Notwendigkeit einer Änderung des Therapieschemas bei Diabetikerinnen, die niedrig dosierte KOK anwenden. Dennoch sollten Frauen mit Diabetes insbesondere im frühen Stadium der KOK-Anwendung engmaschig überwacht werden.

Es wurde über eine Verschlimmerung von endogener Depression, Epilepsie, Morbus Crohn und Colitis ulcerosa unter KOK-Anwendung berichtet.



Depressive Verstimmung und Depression stellen bei der Anwendung hormonaler 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.

Insbesondere bei Frauen mit anamnestisch bekanntem Chloasma gravidarum kann es gelegentlich zu einem Chloasma kommen. Frauen mit Chloasma-Veranlagung sollten sich daher während der Einnahme von KOK nicht direkt der Sonne oder ultraviolettem Licht aussetzen.

Dieses Arzneimittel enthält Lactose und Saccharose

Anwenderinnen mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz, Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Sucrase-Isomaltase-Mangel sollten LUISA HEXAL nicht einnehmen.

Ärztliche Untersuchung/Beratung

Vor der Einleitung oder Wiederaufnahme der Behandlung mit LUISA HEXAL muss eine vollständige Anamnese (einschließlich Erhebung der Familienanamnese) erfolgen und eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden. Der Blutdruck sollte gemessen sowie 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 LUISA HEXAL 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 Hinweise zu befolgen. Die Häufigkeit und Art der Untersuchungen sollte den 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 bei vergessener Tabletteneinnahme, Erbrechen, Durchfall oder gleichzeitiger Anwendung weiterer Arzneimittel.

Unregelmäßige Blutungen

Bei allen KOK kann es insbesondere in den ersten Monaten der Einnahme zu unregelmäßigen Blutungen (Schmier- oder Durchbruchblutungen) kommen. Daher ist eine Abklärung unregelmäßiger Blutungen erst nach einer Anpassungsphase von etwa 3 Zyklen sinnvoll. Bei Anwenderinnen von Levonorgestel/Ethinylestradiol wurden Blutungen (Schmier- und/oder Durchbruchblutungen) in mehr als 50 % der Fälle während der ersten 6 Monate der Einnahme berichtet.

Persistieren die Blutungsunregelmäßigkeiten oder treten sie nach zuvor regelmäßigen Zyklen auf, sollten auch nicht-hormonal bedingte Ursachen in Betracht gezogen werden und es sind entsprechende diagnostische Maßnahmen zum Ausschluss einer Schwangerschaft oder einer malignen Erkrankung angezeigt. Dies kann auch eine Kürettage beinhalten.

Bei einigen Frauen kann die Entzugsblutung während des einnahmefreien Intervalls ausbleiben. Wenn das KOK entsprechend den unter Abschnitt 4.2 gegebenen Anweisungen eingenommen wurde, ist eine Schwangerschaft unwahrscheinlich. Wurde das KOK allerdings vor der 1. ausgebliebenen Entzugsblutung nicht vorschriftsmäßig eingenommen oder sind 2 Entzugsblutungen ausgeblieben, muss vor der weiteren Einnahme eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden.



4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Einfluss anderer Arzneimittel auf LUISA HEXAL

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

Vorgehen

Eine Enzyminduktion kann bereits nach wenigen Tagen der Behandlung beobachtet werden. Eine maximale Enzyminduktion tritt gewöhnlich innerhalb von wenigen Wochen auf und kann bis zu 4 Wochen nach Absetzen der Therapie anhalten.

Kurzzeittherapie

Frauen, die mit Enzym-induzierenden 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 28 Tage nach Absetzen der Behandlung verwendet werden. Wenn eines dieser Arzneimittel auch dann noch weiter eingenommen werden muss, wenn die Blisterpackung des KOK aufgebraucht ist, sollte direkt ohne das übliche einnahmefreie Intervall mit der Einnahme aus der nächsten Blisterpackung des KOK begonnen werden.

Langzeittherapie

Bei Frauen unter einer Langzeittherapie mit Arzneimitteln, die die Leberenzyme induzieren, wird eine andere zuverlässige nicht-hormonale Verhütungsmethode empfohlen.

Die folgenden Interaktionen wurden in der Literatur beschrieben.

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

Barbiturate, Bosentan, Carbamazepin, Phenytoin, Primidon, Rifampicin und HIV-Arzneimittel, wie Ritonavir, Nevirapin und Efavirenz und möglicherweise auch Felbamat, Griseofulvin, Oxcarbazepin, Topiramat und pflanzliche Präparate, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten.

Substanzen mit unterschiedlicher Wirkung auf die Clearance von KOK

Viele Kombinationen von HIV-Proteaseinhibitoren und nicht-nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Hemmern, einschließlich Kombinationen mit HCV-Inhibitoren, 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 sollten die Fachinformationen der gleichzeitig verordneten HIV/HCV-Arzneimittel auf mögliche Wechselwirkungen und damit verbundene Empfehlungen überprüft werden. Im Zweifelsfall sollte von Frauen unter einer Therapie mit Proteaseinhibitoren oder nicht-nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Hemmern eine zusätzliche Barrieremethode zur Empfängnisverhütung verwendet werden.

Substanzen, die die Wirkstoffkonzentrationen von KOK erhöhen (Enzyminhibitoren)

Starke und moderate CYP3A4-Inhibitoren wie Azol-Antimykotika (z. B. Itraconazol, Voriconazol, Fluconazol), Verapamil, Makrolide (z. B. Clarithromycin, Erythromycin), Diltiazem und Grapefruitsaft können die Plasmakonzentrationen von Estrogen oder Gestagen oder beiden erhöhen.

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



Verminderte Resorption

Arzneimittel, die die gastrointestinale Motilität erhöhen, z. B. Metoclopramid, können die Hormonresorption vermindern.

Einfluss von LUIA HEXAL auf andere Arzneimittel

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

Orale Kontrazeptiva können den Metabolismus anderer Arzneimittel beeinflussen. Bei gleichzeitiger Verabreichung oraler Kontrazeptiva wurde über erhöhte Plasmakonzentrationen von Ciclosporin berichtet. KOK induzieren den Metabolismus von Lamotrigin, mit der Folge subtherapeutischer Lamotrigin-Plasmakonzentrationen.

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, nicht zu einem erhöhten 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.

Pharmakodynamische Gegenanzeigen

Während klinischer Studien mit Patienten, deren Hepatitis-C-Virus-Infektionen (HCV) mit Arzneimitteln behandelt wurden, die Ombitasvir/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 LUIA HEXAL-Anwenderinnen auf eine alternative Verhütungsmethode (z. B. Verhütungsmittel, die nur ein Gestagen enthalten oder nicht-hormonale Methoden) wechseln, bevor sie mit der Behandlung mit diesen Arzneimittelkombinationen beginnen. 2 Wochen nach Beendigung der Behandlung mit diesen Arzneimittelkombinationen kann mit LUIA HEXAL wieder begonnen werden.

Laboruntersuchungen

Die Anwendung kontrazeptiver Steroide kann die Ergebnisse bestimmter Labortests beeinflussen, u. a. biochemische Parameter der Leber-, Schilddrüsen-, Nebennieren- und Nierenfunktion, Plasmaspiegel von (Träger-)Proteinen (z. B. kortikosteroidbindendes Globulin und der Lipid-/Lipoproteinfraktionen), Parameter des Kohlenhydratstoffwechsels sowie der Blutgerinnung und Fibrinolyse. Im Allgemeinen bleiben diese Veränderungen innerhalb des entsprechenden Normbereichs.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

LUIA HEXAL ist während der Schwangerschaft nicht indiziert.

Tritt unter der Anwendung von LUIA HEXAL eine Schwangerschaft ein, ist die Einnahme sofort abzubrechen.

In den meisten epidemiologischen Studien zeigte sich jedoch weder ein erhöhtes Risiko für Missbildungen bei Kindern, deren Mütter vor der Schwangerschaft orale Kontrazeptiva eingenommen hatten, noch eine teratogene Wirkung bei versehentlicher Einnahme in der Frühschwangerschaft.

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

Stillzeit

Die Laktation kann durch orale Kontrazeptiva beeinflusst werden, da diese die Menge der Muttermilch reduzieren und deren Zusammensetzung verändern können. Bis die stillende Mutter ihr Kind vollkommen abgestillt hat, ist die Einnahme kombinierter oraler Kontrazeptiva daher generell nicht zu empfehlen. Geringe Mengen der kontrazeptiv wirksamen Steroide und/oder deren Metaboliten können in die Milch gelangen. Diese Mengen können sich schädlich auf das Kind auswirken.



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

LUISA HEXAL hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigste mit der Anwendung von KOK verbundene Nebenwirkung ist Kopfschmerz (17-24 % der Anwenderinnen).

Weitere bei Anwenderinnen kombinierter hormonaler Kontrazeptiva einschließlich Levonorgestrel/Ethinylestradiol berichtete Nebenwirkungen sind:

Organsystem	Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeit	Verschlimmerung der Symptome eines hereditären und erworbenen Angio-ödems
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Flüssigkeitsretention		
Psychiatrische Erkrankungen	depressive Verstimmung, Stimmungsschwankungen	verminderte Libido	gesteigerte Libido	
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Migräne		
Augenerkrankungen			Unverträglichkeit von Kontaktlinsen	
Gefäßerkrankungen			venöse Thromboembolie (VTE), arterielle Thromboembolie (ATE)	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit, Bauchschmerzen	Erbrechen, Durchfall		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Ausschlag, Akne	Urtikaria	Erythema nodosum, Erythema multiforme	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Empfindlichkeit der Brust, Brustschmerzen	Brustvergrößerung	Brustdrüsensekretion, Scheidenausfluss	
Untersuchungen	Gewichtszunahme		Gewichtsabnahme	

Zur Beschreibung einer bestimmten Nebenwirkung ist der jeweils geeignetste MedDRA-Begriff (Version 7.0) aufgeführt. Synonyme oder verwandte Erkrankungen sind nicht aufgeführt, sollten aber ebenfalls berücksichtigt werden.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Bei Anwenderinnen von KHK wurde ein erhöhtes Risiko für arterielle und venöse thrombotische und thromboembolische Ereignisse einschließlich Myokardinfarkt, Schlaganfall, transitorische ischämische Attacken, Venenthrombose und Lungenembolie beobachtet, die in Abschnitt 4.4 eingehender behandelt werden.

Unter Anwendung von KOK wurden folgende schwerwiegende Nebenwirkungen berichtet, auf die in Abschnitt 4.4 näher eingegangen wird:

- venöse Thromboembolien
- arterielle Thromboembolien
- Hypertonie
- Zervixkarzinom
- Lebertumoren



- Lebererkrankungen
- Auswirkungen auf die Glucosetoleranz oder die periphere Insulinresistenz
- Hypertriglyceridämie
- Otosklerose
- Chloasma
- Auftreten oder Verschlimmerung von Erkrankungen, für die ein Zusammenhang mit KOK nicht eindeutig belegt ist: Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, Epilepsie, Migräne, Endometriose, Uterusmyom, Porphyrrie, systemischer Lupus erythematodes, Herpes gestationis, Sydenham-Chorea, hämolytisch-urämisches Syndrom, cholestatischer Ikterus.

Die Diagnosehäufigkeit von Brustkrebs ist bei Anwenderinnen oraler Kontrazeptiva minimal erhöht. Da Brustkrebs bei Frauen unter 40 Jahren selten auftritt, ist die Anzahl zusätzlicher Brustkrebserkrankungen gering im Vergleich zum Gesamtrisiko an Brustkrebs zu erkranken. Die Kausalität mit der Anwendung von KOK ist nicht bekannt. Weitere Informationen siehe Abschnitt 4.3 und Abschnitt 4.4.

Exogen verabreichte Estrogene können Symptome eines hereditären und erworbenen Angioödems auslösen oder verschlimmern.

Wechselwirkungen

Durchbruchblutungen und/oder kontrazeptives Versagen können durch Wechselwirkungen zwischen anderen Arzneimitteln (Enzyminduktoren) und oralen Kontrazeptiva verursacht werden (siehe Abschnitt 4.5).

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 liegen keine Meldungen über schwerwiegende unerwünschte Wirkungen bei Überdosierung vor. Mögliche Symptome einer Überdosierung sind Übelkeit, Erbrechen sowie bei jungen Mädchen leichte vaginale Blutungen. Vaginale Blutungen können sogar bei Mädchen vor deren erster Menstruation auftreten, wenn sie versehentlich das Arzneimittel einnehmen. Es gibt kein Antidot, die Behandlung erfolgt symptomatisch.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Die empfängnisverhütende Wirkung von KOK beruht auf dem Zusammenspiel verschiedener Faktoren, als deren wichtigste die Ovulationshemmung und Veränderungen der Zervikalschleimhaut anzusehen sind.

Die Versagerrate von kombinierten oralen Kontrazeptiva liegt bei vorschriftsmäßiger Einnahme bei etwa 1 % pro Jahr. Wenn Tabletten vergessen oder falsch eingenommen werden, kann die Versagerrate steigen.

Klinische Studien wurden an 2.498 Frauen im Alter zwischen 18 und 40 Jahren durchgeführt. Aus den Ergebnissen dieser Studien wurde auf der Grundlage von 15.026 Behandlungszyklen ein Gesamt-Pearl-Index von 0,69 (95 % Konfidenzintervall 0,30-1,36) errechnet.



5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Levonorgestrel

Resorption

Oral verabreichtes Levonorgestrel wird rasch und nahezu vollständig resorbiert. Maximale Blutspiegel mit ca. 2,3 ng/ml werden ca. 1,3 Stunden nach der Einnahme einer Tablette Levonorgestrel/Ethinylestradiol erreicht. Die Bioverfügbarkeit beträgt annähernd 100 %.

Verteilung

Levonorgestrel wird an Serumalbumin sowie an sexualhormonbindendes Globulin (SHBG) gebunden. Nur 1,1 % der Gesamtkonzentration im Serum liegen als freies Steroid vor, etwa 65 % sind spezifisch an SHBG gebunden und rund 35 % sind unspezifisch an Albumin gebunden. Die Ethinylestradiol-bedingte Zunahme der SHBG-Konzentration beeinflusst die relative Verteilung von Levonorgestrel in verschiedene Proteinfractionen. Die Induktion des bindenden Proteins verursacht einen Anstieg der SHBG-gebundenen Fraktion und eine Abnahme der Albumin-gebundenen Fraktion. Das scheinbare Verteilungsvolumen von Levonorgestrel beträgt 129 l nach Einmalgabe.

Biotransformation

Levonorgestrel wird komplett über die bekannten Wege des Steroidabbaus metabolisiert. Die metabolische Clearance aus dem Serum beträgt etwa 1,0 ml/min/kg.

Elimination

Die Levonorgestrel-Serumspiegel nehmen 2-phasig ab. Die terminale Phase ist durch eine Halbwertszeit von rund 25 Stunden gekennzeichnet. Levonorgestrel wird nicht in unveränderter Form ausgeschieden. Seine Metaboliten werden mit dem Harn und der Galle (Fäzes) in einem Verhältnis von ca. 1:1 ausgeschieden. Die Halbwertszeit der Metabolitenausscheidung beträgt ca. 1 Tag.

Steady-State-Bedingungen

Während der kontinuierlichen Anwendung von Levonorgestrel/Ethinylestradiol nehmen die Serumspiegel von Levonorgestrel auf etwa das 3-Fache zu, wobei der Steady-State in der 2. Hälfte des Anwendungszyklus erreicht wird. Die Pharmakokinetik von Levonorgestrel wird durch die SHBG-Spiegel im Serum beeinflusst, die während der Anwendung von Estradiol um das 1,5- bis 1,6-Fache ansteigen. Infolgedessen sind die Clearance aus dem Serum und das Verteilungsvolumen im Steady-State leicht reduziert (0,7 ml/min/kg und ca. 100 l).

Ethinylestradiol

Resorption

Oral verabreichtes Ethinylestradiol wird rasch und vollständig resorbiert. Maximale Blutspiegel mit ca. 50 pg/ml werden 1-2 Stunden nach der Einnahme einer Tablette Levonorgestrel/Ethinylestradiol erreicht. Ethinylestradiol wird während der Resorption und des First-Pass-Effekts umfangreich metabolisiert, was zu einer mittleren oralen Bioverfügbarkeit von etwa 45 % führt (interindividuelle Variationsbreite ca. 20-65 %).

Verteilung

Ethinylestradiol ist zu einem Großteil, aber unspezifisch an Serumalbumin gebunden (ca. 98 %) und verursacht eine Zunahme der Serumkonzentration von SHBG. Das scheinbare Verteilungsvolumen von Ethinylestradiol beträgt 2,8-8,6 l/kg.

Biotransformation

Ethinylestradiol wird präsystemisch sowohl in der Schleimhaut des Dünndarms als auch in der Leber konjugiert. Es wird primär durch aromatische Hydroxylierung verstoffwechselt und in eine Vielzahl von hydroxylierten und methylierten Metaboliten umgewandelt, die im Serum sowohl in freier Form als auch als Glucuronide und Sulfate vorliegen. Die metabolische Clearance aus dem Serum beträgt 2,3-7 ml/min/kg.

Elimination

Der Ethinylestradiol-Serumspiegel nimmt 2-phasig mit Halbwertszeiten von ca. 1 Stunde bzw. 10-20 Stunden ab.

Ethinylestradiol wird nicht in unveränderter Form ausgeschieden. Seine Metaboliten werden mit dem Harn und der Galle im Verhältnis von 4:6 mit einer Halbwertszeit von ca. 1 Tag eliminiert.



Steady-State-Bedingungen

Nach kontinuierlicher Anwendung von Levonorgestrel/Ethinylestradiol-Tabletten steigt die Ethinylestradiol-Konzentration im Serum auf etwa das 2-Fache an. Infolge der variablen Halbwertszeit der terminalen Phase der Clearance aus dem Serum sowie der täglichen Verabreichung werden *Steady-State*-Bedingungen innerhalb von ca. 1 Woche erreicht.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Nicht-klinische Studien (allgemeine Toxizität, Genotoxizität, kanzerogenes Potential und Reproduktionstoxizität) haben keine anderen Effekte gezeigt als diejenigen, die auf Grundlage des bekannten Hormonprofils von Ethinylestradiol und Levonorgestrel erklärt werden können.

Jedoch muss berücksichtigt werden, dass Sexualsteroidoide das Wachstum bestimmter hormonabhängiger Gewebe und Tumoren fördern können.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

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

Filmüberzug

- Saccharose
- Talkum
- Calciumcarbonat
- Povidon K 90
- Glycerol
- Macrogol 6000
- Titandioxid
- Carnaubawachs

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Die überzogenen Tabletten sind in PVC/PVDC/Aluminium-Blisterpackungen mit 21 überzogenen Tabletten verpackt und in eine Faltschachtel eingeschoben.

Packungsgrößen:

1x21, 3x21, 6x21, 13x21 überzogene Tabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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



7. INHABER DER ZULASSUNG

Hexal AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Telefon: (08024) 908-0
Telefax: (08024) 908-1290
E-Mail: medwiss@hexal.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

81284.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 05. Januar 2012
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 13. Februar 2019

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2022

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig