Levodonna 1500 Mikrogramm-Tabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede Tablette enthält 1500 Mikrogramm Levonorgestrel.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 43,3 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Tablette.

Levodonna ist eine runde, weiße Tablette mit einem Durchmesser von ca. 6 mm und der Prägung „C“ auf der einen sowie „1“ auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Eine Tablette ist so bald wie möglich, vorzugsweise innerhalb von 12 Stunden und in jedem Fall innerhalb von 72 Stunden nach einem ungeschützten Geschlechtsverkehr einzunehmen (siehe Abschnitt 5.1).

Bei Erbrechen innerhalb von 3 Stunden nach der Tabletteneinnahme sollte sofort eine weitere Tablette eingenommen werden.

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

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

Kinder und Jugendliche

Die Anwendung von Levodonna bei Kindern wird nicht empfohlen. Levodonna ist nur für Frauen nach der ersten Menstruation vorgesehen.

Über die Anwendung bei Frauen unter 16 Jahren nach der ersten Menstruation liegen nur Daten in sehr begrenztem Umfang vor.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Notfallkontrazeption ist eine Methode zur seltenen Anwendung. Sie ersetzt keinesfalls eine regelmäßige Verhütungsmethode.

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

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

Bei Frauen mit einem Risiko für eine ektopische Schwangerschaft (Salpingitis oder ektopische Schwangerschaft in der Anamnese) wird Levodonna deshalb nicht empfohlen.

Die Anwendung von Levodonna bei Frauen mit schwerer Leberfunktionsstörung wird nicht empfohlen.

Schwere Malabsorptionssyndrome wie z.B. Morbus Crohn können die Wirksamkeit von Levodonna beeinträchtigen.

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

Von einer wiederholten Anwendung innerhalb eines Menstruationszyklus ist in Anbetracht möglicher Zyklusstörungen abzuraten.

Levodonna besitzt nicht die gleiche Wirksamkeit wie herkömmliche, regelmäßig anzuwendende kontrazeptive Methoden und ist nur als Notfallmaßnahme geeignet. Frauen, die wiederholt die Verordnung eines Notfallkontrazeptivums fordern, soll zur Anwendung von Langzeitkontrazeptiva geraten werden.
Die Anwendung eines Notfallkontrazeptivums ersetzt nicht die notwendigen Schutzmaßnahmen gegen sexuell übertragbare Krankheiten.
Begrenzte und nicht eindeutige Daten legen nahe, dass bei einem höheren Körpergewicht oder Body-Mass-Index (BMI) die Wirksamkeit von Levodonna verringert sein kann (siehe Abschnitt 5.1). Bei allen Frauen sollte, unabhängig vom Körpergewicht der Frau oder ihrem Body-Mass-Index (BMI), das Notfallkontrazeptivum schnellstmöglich nach einem ungeschützten Geschlechtsverkehr eingenommen werden.
Das Arzneimittel enthält Lactose-Monohydrat
Patientinnen mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Der Metabolismus von Levonorgestrel wird bei gleichzeitiger Verabreichung von Leberenzyminduktoren beschleunigt.
Folgende Wirkstoffe können die Wirksamkeit von Levonorgestrel-haltigen Arzneimitteln verringern: Barbiturate (einschließlich Primidon), Phenytoin, Carbamazepin, Hypericum perforatum (Johanniskraut)-haltige pflanzliche Arzneimittel, Rifampicin, Ritonavir, Rifabutin und Griseofulvin.
Levonorgestrel-haltige Arzneimittel können das Risiko der Cyclosporin-Toxizität aufgrund der möglichen Hemmung des Cyclosporin-Metabolismus erhöhen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Levodonna darf nicht an Schwangere verabreicht werden; es führt nicht zum Abbruch einer Schwangerschaft. Begrenzte epidemiologische Daten geben keinen Hinweis für schädliche Effekte auf den Fetus bei bestehender Schwangerschaft. Es liegen allerdings keine klinischen Daten über mögliche Folgen vor, wenn Dosen von mehr als 1,5 mg Levonorgestrel eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.3).

Stillzeit

Levonorgestrel geht in die Muttermilch über. Eine mögliche Levonorgestrel-Exposition für den Säugling kann reduziert werden, indem die Tablette unmittelbar nach dem Stillen eingenommen und das Stillen nach der Einnahme von Levodonna für mindestens 8 Stunden vermieden wird.

Fertilität

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

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

Es liegen keine Studien zum Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen vor.

4.8 Nebenwirkungen

Die am häufigsten berichtete Nebenwirkung war Übelkeit.

Systemorganklasse MedDRA 14.1	***Häufigkeit der Nebenwirkungen***	
	Sehr häufig (≥ 10 %)	***Häufig (≥1/100 bis <1/10)***
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Schwindel
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	Übelkeit Unterbauchschmerz	Diarrhoe Erbrechen
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Nicht menstruationsbedingte Blutung*	Regelblutung mehr als 7 Tage verzögert** Unregelmäßige Menstruation Brustspannen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Müdigkeit	

*Vorübergehend können Blutungsanomalien auftreten; bei den meisten Frauen setzt jedoch die nächste Regelblutung innerhalb von 7 Tagen zum erwarteten Termin ein.
**Ist die nächste Regelblutung mehr als 5 Tage überfällig, muss eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden.

Aus Post-Marketing-Überwachungen wurden weitere folgende Nebenwirkungen berichtet

Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes:

Sehr selten (<1/10.000): Bauchschmerzen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:
Sehr selten (< 1/10.000): Ausschlag, Urtikaria, Pruritus
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse:
Sehr selten (< 1/10.000): Beckenschmerzen, Dysmenorrhoe
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:
Sehr selten (<1/10.000): Gesichtsödem
Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko- Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen.
Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 Wien
Österreich
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften
Pharmakotherapeutische Gruppe: Sexualhormone und Modulatoren des Genitalsystems, Notfallkontrazeptiva.
ATC-Code: G03AD01
Wirkmechanismus
Der genaue Wirkmechanismus von Levodonna ist nicht bekannt. Es wird angenommen, dass Levonorgestrel bei dem empfohlenen Dosierungsschema hauptsächlich durch Hemmung der Ovulation und Fertilisation wirkt, wenn der Geschlechtsverkehr in der präovulatorischen Phase, in der die Wahrscheinlichkeit der Fertilisation am größten ist, stattgefunden hat. Levonorgestrel könnte auch Veränderungen des Endometriums bewirken, die eine Implantation beeinträchtigen. Falls die Implantation begonnen hat, ist Levodonna unwirksam.
Klinische Wirksamkeit und Sicherheit
Die Ergebnisse einer randomisierten klinischen Doppelblindstudie aus dem Jahre 2001 (Lancet 2002; 360: 1803-1810) ergaben, dass die Einnahme einer Einzeldosis von 1500 Mikrogramm Levodonna (innerhalb von 72 Stunden nach erfolgtem ungeschützten Geschlechtsverkehr) 84% der zu erwartenden Schwangerschaften verhindert (verglichen mit 79% bei Einnahme von zwei 750-Mikrogramm-Tabletten im Abstand von 12 Stunden).
Bei Einnahme von Levonorgestrel nach dem empfohlenen Dosierregime ist keine relevante Einflussnahme auf die Blutgerinnung bzw. den Fett- und Kohlenhydratstoffwechsel zu erwarten.
Es liegen nur begrenzte und nicht eindeutige Daten zur kontrazeptiven Wirksamkeit bei einem hohen Körpergewicht/hohen BMI vor. Bei drei WHO-Studien wurde kein Trend hinsichtlich einer verringerten Wirksamkeit bei einem höheren Körpergewicht/BMI beobachtet (Tabelle 1), wohingegen in zwei anderen Studien (Creinin *et al*., 2006 und Glasier *et al*., 2010) bei einem höheren Körpergewicht oder BMI eine verringerte kontrazeptive Wirksamkeit beobachtet wurde (Tabelle 2). Bei beiden Metaanalysen blieb eine Einnahme zu einem Zeitpunkt von mehr als 72 Stunden nach dem ungeschützten Geschlechtsverkehr (d.h. eine Off-Label-Anwendung von Levonorgestrel) unberücksichtigt. Dies galt auch für Frauen, die weiterhin ungeschützten Geschlechtsverkehr hatten.
Tabelle 1: Metaanalyse von drei WHO-Studien (Von Hertzen *et al*., 1998 und 2002; Dada *et al*., 2010)

BMI (kg/m²)	***Untergewichtig 0 -18,5***	***Normal 18,5 - 25***	***Übergewichtig 25 - 30***	***Adipös ≥ 30***
N gesamt	600	3952	1051	256
N Schwangerschaften	11	39	6	3
Schwangerschaftsrate	1,83%	0,99%	0,57%	1,17%
Konfidenzintervall	0,92 – 3,26	0,70 – 1,35	0,21 – 1,24	0,24 – 3,39

Tabelle 2: Metaanalyse von Studien von Creinin *et al.,* 2006 and Glasier *et al.,* 2010

BMI (kg/m2)	***Untergewichtig 0 - 18,5***	***Normal 18,5 - 25***	***Übergewichtig 25 - 30***	***Adipös ≥ 30***

N gesamt	64	933	339	212
N Schwangerschaften	1	9	8	11
Schwangerschaftsrate	1,56%	0,96%	2,36%	5,19%
Konfidenzintervall	0,04 – 8,40	0,44 – 1,82	1,02 – 4,60	2,62 – 9,09

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Oral verabreichtes Levonorgestrel wird rasch und nahezu vollständig resorbiert.

Verteilung

Nach der Einnahme einer Tablette Levodonna wurden maximale Levonorgestrelspiegel im Serum von 18,5 ng/ml nach 2 Stunden erreicht. Nach Erreichen der maximalen Serumspiegel fiel die Konzentration von Levonorgestrel mit einer mittleren Halbwertszeit von ca. 26 Stunden ab.

Biotransformation

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

Elimination

Die Exkretion der Metaboliten von Levonorgestrel erfolgt zu etwa gleichen Teilen mit dem Urin und Stuhl. Die Biotransformation unterliegt den bekannten Abbauwegen des Steroidmetabolismus. Levonorgestrel wird in der Leber hydroxiliert, und die Metaboliten werden als Glucuronidkonjugate ausgeschieden.
Es sind keine pharmakologisch aktiven Metaboliten bekannt.
Levonorgestrel wird an Serumalbumin und an sexualhormonbindendes Globulin (SHBG) gebunden. Lediglich ca. 1,5% liegen als freies Steroid vor, 65% sind spezifisch an SHBG gebunden.
Die absolute Bioverfügbarkeit von Levonorgestrel beträgt annähernd 100% der verabreichten Dosis.
Etwa 0,1% der von der Mutter aufgenommenen Dosis kann über die Muttermilch an den Säugling weitergegeben werden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Tierexperimentelle Studien mit hochdosiertem Levonorgestrel haben Virilisierungserscheinungen bei weiblichen Feten gezeigt.
Präklinische Daten konventioneller Studien zu chronischer Toxizität, Mutagenität und Kanzerogenität zeigen kein spezielles Anwendungsrisiko für Menschen, welches über die Informationen hinausgeht, die in den anderen Abschnitten der Fachinformation erwähnt werden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mikrokristalline Cellulose
Lactose-Monohydrat
Poloxamer 188
Croscarmellose-Natrium
Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PVDC/Aluminium-Blister.
Jede Faltschachtel enthält eine Blisterpackung mit einer Tablette.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. Inhaber der Zulassung

Sandoz GmbH, 6250 Kundl, Österreich

8. Zulassungsnummer

135408

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

27. Februar 2014

10. Stand der Information

März 2015

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezeptfrei, apothekenpflichtig.