FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

28 mini 30 Mikrogramm überzogene Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Levonorgestrel

1 überzogene Tablette enthält 30 µg Levonorgestrel

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

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Überzogene Tablette

Die Tabletten sind weiß, bikonvex und rund.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Kontrazeption für Frauen

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Täglich 1 Tablette 28 mini ohne Einnahmepause.

Art der Anwendung

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

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

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

Beginn der Einnahme von 28 mini

- Keine vorangegangene Anwendung hormonaler Kontrazeptiva (im letzten Monat)

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

- Wechsel von einem kombinierten oralen Kontrazeptivum (KOK), einem Vaginalring oder einem transdermalen Pflaster

  Falls die Anwenderin das Vorgängerpräparat korrekt und durchgehend angewendet hat, sollte sie mit der Einnahme von 28 mini unmittelbar am Tag nach der Einnahme der letzten wirkstoffhaltigen Tablette des bisherigen KOKs beginnen und damit das hormonfreie Intervall dieses KOKs auslassen.. Die Anwenderin ist darauf hinzuweisen, dass, falls das zuvor eingenommene Kontrazeptivum auch wirkstofffreie Tabletten enthält, diese nicht einzunehmen sind. Ist vor dem Wechsel ein Vaginalring oder ein transdermales Pflaster korrekt und durchgehend angewendet worden, sollte die Anwenderin mit der Einnahme von 28 mini am Tag der Entfernung des letzten Vaginalrings oder transdermalen Pflasters einer Zykluspackung beginnen und somit das hormonfreie Intervall auslassen. In den ersten 7 Tagen der Einnahme soll zusätzlich eine Barrieremethode zur Empfängnisverhütung (z. B. Kondom) verwendet werden.

- Wechsel von einem anderen Gestagenmonopräparat (POP, Injektion, Implantat)

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

  Der Beginn der Einnahme von 28 mini muss bei Umstellung von einem Implantat am Tag der Entfernung und bei Umstellung von einem Injektionspräparat zu dem Zeitpunkt erfolgen, an dem die nächste Injektion fällig wäre.
  Beim Wechsel von einem Implantat oder einer Injektion sollen während der ersten 7 Tage zusätzlich Barrieremethoden angewendet werden.

- Nach einem Abort im ersten Trimenon

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

- Nach einer Geburt oder einem Abort im zweiten Trimenon

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

- Anwendung bei stillenden Frauen
  (siehe Abschnitt 4.6)

Vorgehen bei vergessener Einnahme

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

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

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

Verhalten bei Erbrechen oder schwerem Durchfall

Wenn innerhalb von 3 bis 4 Stunden nach Einnahme der Tablette Erbrechen und/oder Durchfall auftreten, kann möglicherweise die Resorption des Wirkstoffes im Darm noch nicht abgeschlossen sein. In einem solchen Fall sind die im vorangehenden Abschnitt gegebenen Hinweise zum Vorgehen bei vergessener Tabletteneinnahme zu berücksichtigen, d.h. in den folgenden 7 Tagen ist zusätzlich eine Barrieremethode anzuwenden.
Als Ersatztablette(n) sollte(n) die letzte(n) Tablette(n) der Packung verwendet werden, damit die Kontrolle der täglichen Einnahme anhand der Wochentagmarkierung auf der Blisterpackung weiter möglich bleibt.

Zusätzliche Informationen für spezielle Patientengruppen
Kinder und Jugendliche

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

Ältere Patientinnen
Nicht anwendbar. 28 mini ist nicht nach der Menopause indiziert.

Patientinnen mit eingeschränkter Leberfunktion
28 mini ist kontraindiziert bei Frauen mit schweren Lebererkrankungen (siehe Abschnitt 4.3).

Patientinnen mit eingeschränkter Nierenfunktion
28 mini wurde nicht speziell bei Patientinnen mit eingeschränkter Nierenfunktion untersucht.

4.3 Gegenanzeigen

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

28 mini darf nicht angewendet werden bei

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

- diagnostisch nicht abgeklärten vaginalen Blutungen,

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Ärztliche Untersuchung/Beratung

Vor der erstmaligen oder einer erneuten Verordnung von 28 mini muss eine vollständige Anamnese (einschließlich Familienanamnese) erhoben und eine körperliche Untersuchung orientiert an den Gegenanzeigen (siehe Abschnitt 4.3) und Warnhinweisen (siehe Abschnitt 4.4) durchgeführt werden. Der Blutdruck sollte gemessen und eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden.

Die Anwenderin muss zudem angehalten werden, die Gebrauchsinformation sorgfältig durchzulesen und diese zu befolgen. Häufigkeit und Art der Untersuchungen sollten auf den dafür geltenden etablierten Praxisleitlinien basieren und auf die einzelne Frau abgestimmt werden.

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

Warnhinweise

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

Gefäßerkrankungen

Aus epidemiologischen Studien gibt es kaum Belege für einen Zusammenhang zwischen der Einnahme hormonaler Kontrazeptiva, die ausschließlich ein Gestagen enthalten, und einem erhöhten Risiko für Myokardinfarkt und zerebrale Thromboembolie. Das Risiko für kardiovaskuläre und zerebrale Ereignisse hängt eher mit einem zunehmenden Alter, Bluthochdruck und Rauchen zusammen. Bei Frauen mit Bluthochdruck, die hormonale Kontrazeptiva mit ausschließlich einem Gestagen einnehmen, kann das Risiko für einen Schlaganfall leicht erhöht sein.
Das Risiko für venöse Thromboembolien kann leicht, aber nicht statistisch signifikant erhöht sein. Die Einnahme von 28 mini sollte bei Auftreten einer Thrombose beendet werden. Das Absetzen von 28 mini sollte ebenfalls im Falle einer Ruhigstellung aufgrund einer Operation oder einer Krankheit in Betracht gezogen werden. Frauen mit thromboembolischen Erkrankungen in der Anamnese sollten auf die Möglichkeit eines Wiederauftretens aufmerksam gemacht werden.

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

- eine persönliche oder Familienanamnese für das Auftreten von VTE (bei Geschwistern oder einem Elternteil in relativ jungen Jahren),
- zunehmendes Alter,
- Adipositas (Körpermasse-Index über 30 kg/m^2),
- längerfristige Immobilisierung, größere chirurgische Eingriffe, operative Eingriffe an den Beinen oder ausgedehnte Traumen. In diesen Situationen ist es ratsam, die POP abzusetzen (im Falle eines geplanten chirurgischen Eingriffs mindestens 4 Wochen vorher) und mit der Einnahme erst wieder 2 Wochen nach vollständiger Mobilisierung zu beginnen. Es sollte eine Thromboseprophylaxe in Betracht gezogen werden, falls die POP nicht rechtzeitig abgesetzt worden ist.

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

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

Symptome einer venösen oder arteriellen Thrombose können sein

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

<u>Tumorerkrankungen</u>

Mamma

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

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

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

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

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

Leber

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

Sonstige Erkrankungen

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

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

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

Depressive Verstimmung und Depression stellen bei der Anwendung hormoneller 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.

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

Extrauteringravidität

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

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

Persistierende Ovarialfollikel

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

Verminderte Wirksamkeit

Die Wirksamkeit von 28 mini kann beeinträchtigt sein, wenn

eine oder mehrere Tabletten vergessen bzw. verspätet eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.2),
Erbrechen bzw. schwerer Durchfall auftreten (siehe Abschnitt 4.2.),
gleichzeitig bestimmte andere Arzneimittel eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.5),
28 mini und johanniskrauthaltige Präparate gleichzeitig eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.5).

Zyklusstörungen

Zyklische Blutungen

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

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

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

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

Ausbleiben der zyklischen Blutung

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

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Hinweis: Die Informationen zur Verschreibung der jeweiligen Arzneimittel sollten auf mögliche Wechselwirkungen hin überprüft werden.

Einfluss anderer Arzneimittel auf 28 mini
Wechselwirkungen können mit Arzneimitteln auftreten, die mikrosomale Enzyme induzieren. Dies kann eine erhöhte Clearance von Sexualhormonen zur Folge haben und zu Durchbruchblutungen und/oder Verlust der kontrazeptiven Wirksamkeit führen.

Eine Enzyminduzierung kann bereits nach wenigen Tagen der Behandlung beobachtet werden. Der maximale enzyminduzierende Effekt wird üblicherweise innerhalb weniger Wochen beobachtet. Nach Beendigung der Therapie kann der enzyminduzierende Effekt noch bis zu 4 Wochen anhalten.

Kurzzeitige Behandlung
Frauen, die mit Leberenzym-induzierenden Arzneimitteln behandelt werden, sollten vorübergehend eine Barrieremethode oder eine andere Verhütungsmethode zusätzlich zu 28 mini anwenden. Die Barrieremethode muss während der gesamten Dauer der gleichzeitigen Anwendung der Arzneimittel und bis zu 28 Tage nach Beenden der Behandlung verwendet werden.

Langzeitbehandlung
Für Frauen, die längerfristig mit Leberenzym-induzierende Arzneimitteln behandelt werden, wird eine andere verlässliche nichthormonale Empfängnisverhütung empfohlen.

Substanzen, die die Clearance von Levonorgestrel erhöhen (verminderte Wirksamkeit von 28 mini durch Enzyminduktion) wie z. B.:
Phenytoin, Barbiturate, Primidon, Carbamazepin, Rifampicin und möglicherweise auch Oxcarbazepin, Topiramat, Felbamat, Griseofulvin und Johanniskraut [*Hypericum perforatum*]-haltige pflanzliche Arzneimittel.

Substanzen mit unterschiedlicher Wirkung auf die Clearance von Levonorgestrel
Viele HIV/HCV-Proteaseinhibitoren und nicht-nukleosidale Reverse-Transkriptase-Hemmer sowie auch Kombinationen von beiden können bei gleichzeitiger Verabreichung mit Sexualhormonen die Plasmakonzentrationen des Gestagens erhöhen oder senken. Der Gesamteffekt dieser Veränderungen kann 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 Zweifel sollte von Frauen während einer Therapie mit Proteaseinhibitoren oder nicht-nukleosidale Reverse-Transkriptase-Hemmern eine zusätzliche Barrieremethode zur Empfängnisverhütung verwendet werden.

Substanzen, die *die Clearance von* Levonorgestrel *verringern (Enzyminhibitoren)*
Starke und moderate CYP3A4-Enzyminhibitoren wie Azolantimykotika (z. B. Fluconazol, Itraconazol, Ketoconazol, Voriconazol), Verapamil, Macrolid-Antibiotika (z. B. Clarithromycin, Erythromycin) und Grapefruitsaft können die Plasmakonzentration von Levonorgestrel erhöhen.
Die klinische Relevanz von potenziellen Interaktionen mit Enzyminhibitoren bleibt unklar.

Einfluss von 28 mini auf andere Arzneimittel

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

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

Andere Formen von Wechselwirkungen

Labortests

Die Anwendung hormonaler Kontrazeptiva kann die Ergebnisse bestimmter Labortests beeinflussen, u. a. die biochemischen Parameter der Leber-, Schilddrüsen-, Nebennieren- und Nierenfunktion sowie

die Plasmaspiegel der (Träger-) Proteine, z. B. des kortikosteroidbindenden Globulins und der Lipid-/Lipoprotein-Fraktionen, der Parameter des Kohlenhydratstoffwechsels sowie der Gerinnungs- und Fibrinolyseparameter. Im Allgemeinen bleiben diese Veränderungen jedoch innerhalb des Normbereichs.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
28 mini ist während einer Schwangerschaft nicht indiziert.

Falls unter der Einnahme von 28 mini eine Schwangerschaft eintritt, ist das Arzneimittel sofort abzusetzen. Daten aus einer begrenzten Anzahl exponierter Schwangerschaften zeigen für Levonorgestrel allein keine nachteilige Wirkung auf den Fötus.
Tierexperimentelle Studien haben Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).
Unerwünschte hormonelle Wirkungen auf die Entwicklung des Urogenitaltraktes sind nicht völlig auszuschließen, jedoch haben die meisten bis heute durchgeführten epidemiologischen Studien weder ein erhöhtes Risiko für Missbildungen bei Kindern, deren Mütter vor der Schwangerschaft orale Kontrazeptiva eingenommen hatten, noch Hinweise auf eine embryotoxische oder teratogene Wirkung ergeben, wenn Gestagene in Dosierungen, wie sie in 28 mini vorliegen, versehentlich während der Schwangerschaft eingenommen wurden.

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

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Nebenwirkungsprofiles:

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen in Zusammenhang mit der Einnahme von 28 mini sind vaginale/uterine Blutungen, inklusive Spottings, Menorrhagie und/oder Metrorrhagie und Amenorrhoe. Sie treten bei >10% der Anwenderinnen auf.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig (≥ 10%)
Häufig (≥ 1%- < 10%)
Gelegentlich (≥ 0,1%- < 1%)
Selten (≥ 0,01%- < 0,1%)
Sehr selten (< 0,01% oder unbekannt)

Die folgenden Nebenwirkungen wurden nach Einnahme von 28 mini berichtet.

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

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

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

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

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: http://www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

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

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Gestagene ATC-Code: G03A C03

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

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

28 mini wirkt in erster Linie über seine peripheren Gestagen-Effekte auf den Zervixschleim, die Tuben und das Endometrium. Dadurch wird die Spermienaszension behindert sowie der Eitransport und die Implantation gestört. Nur bei wenigen Frauen wird die Ovulation gehemmt. 28 mini beeinträchtigt den Gonadotropin-Peak in der Zyklusmitte und die *Corpus-luteum*-Funktion, was ebenfalls zur kontrazeptiven Wirkung beitragen kann.

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

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

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Absorption

Nach oraler Einnahme wird Levonorgestrel rasch und nahezu vollständig resorbiert. Der maximale Wirkstoffspiegel nach Gabe von 30 µg Levonorgestrel (28 mini) wird nach ca. 1 Stunde mit 0,8 ng/ml Serum erreicht.
Die absolute Bioverfügbarkeit von Levonorgestrel aus 28 mini beträgt 82%.

Verteilung

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

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

Besondere Patientengruppen

Levonorgestrelserumkonzentrationen nehmen mit steigendem Körpergewicht ab. Gemäß einer populationspharmakokinetischen Analyse sanken die durchschnittlichen Levonorgestrelkonzentrationen von etwa 288-379 ng/l bei einem Körpergewicht von 55 kg auf Werte zwischen 196-264 ng/l bei einem Körpergewicht von 80 kg, abhängig von dem SHBG-Ausgangswert (Bereich von 50 bis 100 nmol/l). Bei Frauen mit einem höheren Körpergewicht sanken die durchschnittlichen Levonorgestrelkonzentrationen noch weiter: bei Frauen, die 45 kg wiegen und Frauen, die 90 kg wiegen unterschieden sich die Levonorgestrelkonzentrationen etwa um das Zweifache. In Ermangelung relevanter Daten ist die Auswirkung verringerter LNG-Serumkonzentrationen auf die kontrazeptive Wirksamkeit derzeit nicht quantifizierbar.

Biotransformation

Levonorgestrel wird weitgehend metabolisiert. Die wichtigsten Biotransformationswege sind die Reduktion der Δ4-3-oxo-Gruppe und Hydroxylierungen an den Positionen 2α, 1β and 16β, gefolgt von Konjugation. CYP3A4 ist das Hauptenzym, welches im oxidativen Stoffwechsel von LNG involviert ist. Allerdings deuten *in vitro*-Daten darauf hin, dass CYP-abhängige Biotransformationsreaktionen für Levonorgestrel weniger relevant sind als Reduktion und Konjugation. Es sind keine pharmakologisch aktiven Metaboliten bekannt.

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

Elimination

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

Die Ausscheidung der Metaboliten erfolgt zu etwa gleichen Teilen über Urin und Faezes. Die Halbwertzeit der Ausscheidung der Metaboliten beträgt etwa einen Tag.

Steady-State-Bedingungen

Nach wiederholter täglicher Einnahme von Levonorgestrel steigen die Serumspiegel ungefähr auf das Doppelte und erreichen nach etwa 5 Tagen Steady-State-Bedingungen.
Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Levonorgestrel werden durch die Serumspiegel von SHBG beeinflusst. Die tägliche Aufnahme von 150 µg Levonorgestrel (entspricht der fünffachen täglichen Dosis von 28 mini) führte zu einem Abfall der SHBG-Serumspiegel um 50% und so zu einer Abnahme der minimalen Levonorgestrelspiegel um 40% nach zwei bis drei Wochen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern
Lactose-Monohydrat, Maisstärke, Povidon K 25, Talkum, Magnesiumstearat (Ph.Eur.)

Tablettenhülle
Sucrose, Povidon K 90, Macrogol 6.000, Calciumcarbonat, Talkum, Montanglycolwachs

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

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

Packung mit 1 Blisterpackung mit 28 überzogenen Tabletten
Packung mit 3 Blisterpackungen zu je 28 überzogenen Tabletten
Packung mit 6 Blisterpackungen zu je 28 überzogenen Tabletten
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen

7. PHARMAZEUTISCHER UNTERNEHMER

Bayer Vital GmbH
51368 Leverkusen
Tel.: (0214) 30-51 348
Fax: (0214) 2605-51 603
E-Mail: medical-information@bayer.com

8. ZULASSUNGSNUMMERN(N)

3000361.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 17. Oktober 2005

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2025

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig