

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Loette® – Filmtabletten
100 Mikrogramm/20Mikrogramm

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede rosafarbene Filmtablette enthält 100 Mikrogramm Levonorgestrel und 20 Mikrogramm Ethinylestradiol.

Die weißen Filmtabletten enthalten keinen Wirkstoff.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede rosafarbene Filmtablette enthält 39,8 mg Lactose-Monohydrat

Jede weiße Filmtablette enthält 39,9 mg Lactose-Monohydrat

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Die wirkstoffhaltigen Tabletten sind runde, rosafarbene, bikonvexe Filmtabletten mit der Prägung „W“ auf der einen und „912“ auf der anderen Seite.

Die wirkstofffreien Tabletten sind runde, weiße, bikonvexe Filmtabletten.

Loette ist eine mit einem wässrigen Film überzogene nicht-retardierte Filmtablette und wird als 28-Tages-Schema (einschließlich wirkstofffreier Tabletten) vertrieben.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Orale hormonale Kontrazeption.

Behandlung der leichten bis mittelschweren Akne vulgaris bei prämenopausalen Frauen, die gleichzeitige Kontrazeption wünschen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Art der Anwendung von Loette

Zum Einnehmen, unzerkaut, mit etwas Flüssigkeit.

Die Tabletten 1-21 enthalten Wirkstoff (wirkstoffhaltige Tabletten). Die Tabletten 22-28 enthalten keinen Wirkstoff (wirkstofffreie Tabletten).

Die Tabletten müssen in der auf der Packung angegebenen Reihenfolge jeden Tag etwa um die gleiche Tageszeit eingenommen werden. Dabei ist über 21 aufeinander folgende Tage eine wirkstoffhaltige Tablette einzunehmen, wonach über 7 Tage eine wirkstofffreie Tablette eingenommen wird. Mit der

Einnahme aus der nächsten Packung wird jeweils am Tag nach der Einnahme der letzten wirkstofffreien Tablette begonnen. In der Regel tritt 2-3 Tage nach der letzten wirkstoffhaltigen Tablette eine Abbruchblutung ein. Diese kann noch andauern, wenn mit der Einnahme aus der nächsten Packung begonnen wird.

Beginn der Einnahme von Loette

Keine Einnahme von hormonellen Kontrazeptiva im vorangegangenen Monat

Mit der Einnahme von Loette soll an Tag 1 des natürlichen Zyklus (d. h. am 1. Tag der Menstruationsblutung) begonnen werden.

Es ist erlaubt, mit der Einnahme von Loette an den Tagen 2-5 des Menstruationszyklus (z. B. Beginn an einem Sonntag) zu beginnen; allerdings ist in den ersten 7 Tagen der Anwendung von Loette zur Sicherheit zusätzlich eine nicht-hormonelle Methode der Empfängnisverhütung (z. B. Kondome, Spermizide) anzuwenden.

Wechsel von einem anderen kombinierten oralen Kontrazeptivum (KOK), einem Vaginalring oder einem empfängnisverhütenden Pflaster

Mit der Einnahme von Loette soll vorzugsweise am Tag nach der Einnahme der letzten wirkstoffhaltigen Tablette aus der Packung des bisherigen KOK begonnen werden, aber nicht später als am Tag nach dem regulären tablettenfreien Intervall oder am Tag nach der Einnahme der letzten wirkstofffreien Tablette des vorherigen KOK.

Bei der vorherigen Anwendung eines Ringes oder Pflasters ist mit der Einnahme unmittelbar nach dem Entfernen des Ringes/Pflasters am selben Tag zu beginnen.

Wechsel von einer rein Gestagen-haltigen Methode zur Empfängnisverhütung (Minipille, Implantat, Intrauterinpeppar [IUD], Injektionspräparat)

- Die Einnahme der ausschließlich Gestagen-haltigen Minipille kann an jedem beliebigen Tag beendet werden. Mit der Einnahme von Loette wird am darauf folgenden Tag begonnen.
- Mit der Einnahme von Loette wird am gleichen Tag begonnen, an dem ein ausschließlich Gestagen-haltiges Implantat oder ein ausschließlich Gestagen-haltiges IUD entfernt wird.
- Mit der Einnahme von Loette wird an dem Tag begonnen, an dem die nächste Injektion eines ausschließlich Gestagen-haltigen Präparats geplant ist.

In allen diesen Fällen ist die Anwenderin dahingehend zu beraten, dass sie in den ersten 7 Tagen der Anwendung von Loette sicherheitshalber zusätzlich eine nicht-hormonelle Methode der Empfängnisverhütung anwendet.

Nach einem Abort im ersten Trimenon

Es kann sofort mit der Einnahme von Loette begonnen werden. Es sind keine zusätzlichen empfängnisverhütenden Maßnahmen notwendig.

Postpartum

Da in dem unmittelbar auf eine Entbindung folgenden Zeitraum das Thromboembolie-Risiko erhöht ist, soll die Einnahme von Loette bei nicht stillenden Frauen oder nach einem Abort im 2. Trimenon nicht früher als 28 Tage postpartum begonnen werden. Die Anwenderin ist dahingehend zu beraten, dass sie sicherheitshalber während der ersten 7 Einnahmetage von Loette zusätzlich eine nicht-hormonelle Methode der Empfängnisverhütung (z.B. Kondom, Spermizid) anwendet. Wenn jedoch bereits

Geschlechtsverkehr stattgefunden hat, muss vor Beginn der Einnahme von Loette eine Schwangerschaft ausgeschlossen oder die erste Menstruationsblutung abgewartet werden. Siehe Abschnitte 4.4 und zur Anwendung bei stillenden Frauen 4.6.

Vorgehen bei vergessener Einnahme

Der kontrazeptive Schutz kann verringert sein, wenn die Einnahme von wirkstoffhaltigen Tabletten versäumt wird, und zwar insbesondere, wenn dies direkt im Anschluss an die Einnahme der wirkstofffreien Tabletten geschieht, so dass das wirkstofffreie Intervall hierdurch verlängert wird.

- Wenn die Einnahme einer wirkstoffhaltigen Tablette vergessen wurde, die Einnahme jedoch **innerhalb von 12 Stunden** nachgeholt wird, sind keine weiteren empfängnisverhütenden Maßnahmen erforderlich. Die nachfolgenden Tabletten sind dann zum üblichen Zeitpunkt einzunehmen.
- Wenn die Einnahme einer wirkstoffhaltigen Tablette **länger als 12 Stunden** über den üblichen Einnahmezeitpunkt hinaus vergessen wurde, oder wenn die Einnahme von zwei oder mehr wirkstoffhaltigen Tabletten vergessen wurde, ist der kontrazeptive Schutz nicht mehr voll gewährleistet. Die Einnahme der letzten vergessenen Tablette ist so schnell wie möglich nachzuholen, auch wenn dies bedeutet, dass 2 Tabletten an einem Tag eingenommen werden müssen. Die folgenden Tabletten sind zur gewohnten Zeit einzunehmen. In den darauf folgenden 7 Tagen muss sicherheitshalber zusätzlich eine nicht-hormonelle Verhütungsmethode angewendet werden.
- Wenn diese 7 Tage über das Ende der wirkstoffhaltigen Tabletten hinausgehen, müssen alle wirkstofffreien Tabletten der aktuellen Packung verworfen werden. Mit der Einnahme aus einer neuen Packung muss sofort begonnen werden. Dadurch wird eine längere Pause in der Einnahme wirkstoffhaltiger Tabletten verhindert und das Risiko einer Ovulation verringert. Bei der Anwenderin wird es wahrscheinlich erst im Laufe des Intervalls mit wirkstofffreien Tabletten der neuen Packung zu einer Abbruchblutung kommen, allerdings können an Tagen mit Einnahme von wirkstoffhaltigen Tabletten Schmier- oder Durchbruchblutungen auftreten. Wenn es bei der Anwenderin nach Einnahme aller Tabletten der neuen Packung zu keiner Abbruchblutung kommt, muss vor Wiederaufnahme der Tabletteneinnahme eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden.
- Wenn die Einnahme von wirkstofffreien Tabletten in Woche 4 versäumt wird, sind keine Maßnahmen erforderlich, sofern die erste wirkstoffhaltige Tablette aus der nächsten Packung am richtigen Tag eingenommen wird.

Verhalten bei Erbrechen und/oder Durchfall

Bei Erbrechen oder Durchfall in den ersten 4 Stunden nach der Tabletteneinnahme ist die Resorption möglicherweise nicht vollständig. Es müssen wie unten erläutert Tabletten aus einer Reserve-Packung entnommen werden. Es gelten dieselben Anwendungshinweise wie unter „Vorgehen bei vergessener Einnahme“.

Die Anwenderin muss die erforderliche(n) wirkstoffhaltige(n) Tablette(n) aus einer Reserve-Packung entnehmen.

Verschieben des Menstruationstermins

Um die Menstruationsblutung hinauszuschieben, soll die Anwenderin das Intervall mit den wirkstofffreien Tabletten auslassen und sofort mit einer neuen Packung Loette beginnen. Die Entzugsblutung kann solange wie gewünscht hinausgeschoben werden, bis alle Tabletten der neuen Packung eingenommen wurden. Während dieser Zeit kann es zu Durchbruch- oder Schmierblutungen kommen. Nach dem

üblichen 7-tägigen Intervall mit wirkstofffreien Tabletten wird wieder zu einer regulären Einnahme von Loette übergegangen.

4.3 Gegenanzeigen

Kombinierte orale Kontrazeptiva (KOK) dürfen nicht bei Vorliegen einer der unten angeführten Bedingungen angewandt werden. Sollte eine der aufgelisteten Bedingungen zum ersten Mal während der Einnahme eines KOK auftreten, muss die Einnahme sofort beendet werden.

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile von Loette
- Zerebrovaskuläre Erkrankung oder koronare Herzkrankheit
- Bestehende oder vorausgegangene venöse oder arterielle thrombotische/thromboembolische Ereignisse (z. B. tiefe Venenthrombose, Lungenembolie, Myokardinfarkt) oder zerebrovaskuläre Ereignisse
- Bestehende oder vorausgegangene Prodrome einer Thrombose (z. B. transitorische ischämische Attacken, Angina pectoris)
- Angeborene oder erworbene Prädisposition für venöse oder arterielle Thrombosen, wie z.B. APC-Resistenz, Antithrombin-III-Mangel, Protein C- und Protein S-Mangel, Hyperhomocysteinämie und Antiphospholipidantikörper (Antikardiolipidantikörper, Lupus koagulans)
- Herzklappenerkrankungen
- Herzrhythmusstörungen
- Migräne mit fokalen neurologischen Symptomen, wie Aura
- Diabetes mellitus mit Gefäßveränderungen
- Unkontrollierte Hypertonie
- Schwere Fettstoffwechselstörung
- Bekanntes oder vermutetes Mammakarzinom oder andere bekannte oder vermutete Östrogen-abhängige Neoplasien
- Leberadenome oder -karzinome oder bestehende Lebererkrankung, so lange sich die Leberfunktionswerte nicht normalisiert haben
- Nicht abgeklärte vaginale Blutungen
- Pankreatitis im Zusammenhang mit einer schweren Hypertriglyzeridämie (bestehend oder in der Vergangenheit)
- Loette ist kontraindiziert bei der gleichzeitigen Anwendung von Arzneimitteln, die Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und 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

Besondere Warnhinweise

Zigarettenrauchen erhöht das Risiko für schwerwiegende kardiovaskuläre Nebenwirkungen durch die Anwendung kombinierter oraler Kontrazeptiva (KOK). Dieses Risiko steigt mit dem Alter und dem Ausmaß des Zigarettenkonsums an und ist bei Frauen über 35 Jahren besonders hoch. Frauen, die KOK einnehmen, ist dringend zu raten, nicht zu rauchen. Für Frauen über 35, die rauchen, sollten andere Methoden zur Empfängnisverhütung in Betracht gezogen werden.

Sofern einer der im Folgenden angeführten Risikofaktoren/Zustände vorliegt, muss der Nutzen von oralen Kontrazeptiva gegen die möglichen Risiken für jeden einzelnen Fall abgewogen und mit der Anwenderin erörtert werden, bevor die Empfängnisverhütung mit einem kombinierten oralen Kontrazeptivum begonnen wird. Falls sich einer dieser Zustände oder Risikofaktoren verschlimmert oder erstmalig auftritt, soll die Anwenderin ihren Arzt konsultieren. Der behandelte Arzt muss dann entscheiden, ob die Anwendung oraler Kontrazeptiva abgebrochen werden sollte.

Venöse und arterielle Thrombosen und Thromboembolien

Die Anwendung von KOK ist mit einem erhöhten Risiko für venöse und arterielle thrombotische und thromboembolische Ereignisse wie z.B. Myokardinfarkt, Schlaganfall, tiefe Venenthrombose oder Lungenembolie verbunden.

Äußerst selten wurde unter kombinierten oralen Kontrazeptiva auch über Thrombosen in anderen Blutgefäßen, so z. B. in Leber-, Mesenterial-, Nieren-, Gehirn- oder Netzhautvenen bzw. -arterien, berichtet. Ob deren Auftreten in einem Zusammenhang mit der Einnahme von kombinierten oralen Kontrazeptiva steht, konnte bislang nicht eindeutig geklärt werden.

Zu den möglichen Symptomen venöser oder arterieller thrombotischer/thromboembolischer Ereignisse oder zerebro-vaskulärer Ereignisse gehören u.a.: unilaterale Beinschmerzen und/oder -schwellungen; plötzlich auftretende heftige Schmerzen im Brustkorb mit oder ohne Ausstrahlen in den linken Arm; unvermittelt auftretende Atemnot; plötzlich auftretender Husten; ungewöhnliche, starke und persistierende Kopfschmerzen; plötzlicher partieller oder vollständiger Verlust des Sehvermögens; Diplopie; undeutliche Sprache oder Aphasie; Vertigo; Kollaps mit oder ohne fokalem Anfall; plötzlich in einer Körperhälfte bzw. in einem Körperteil auftretendes Schwächegefühl oder starke Gefühllosigkeit; motorische Störungen; akutes Abdomen.

Bei ersten Anzeichen oder Symptomen, die auf bevorstehende Komplikationen hinweisen, sind die Einnahme von Loette abzubrechen und die Ursachen zu klären.

Venöse Thrombosen und Thromboembolien

Die Anwendung kombinierter oraler Kontrazeptiva (KOK) birgt ein erhöhtes Risiko einer venösen Thromboembolie (VTE) im Vergleich zur Nichtanwendung. Das zusätzliche VTE-Risiko ist während des ersten Jahres einer erstmaligen Anwendung eines KOK am höchsten. Dieses erhöhte Risiko ist niedriger als das VTE-Risiko bei einer Schwangerschaft, das auf 60 Fälle pro 100 000 Schwangerschaften geschätzt wird. In 1-2% der Fälle führte eine VTE zum Tode.

Das absolute VTE-Risiko (Inzidenz) durch Levonorgestrel-haltige KOK mit 30 mg Ethinylestradiol liegt ungefähr bei 20 Fällen pro 100 000 Frauen-Anwendungsjahre.

Das Risiko für venöse thrombotische und thromboembolische Ereignisse ist bei Frauen mit einer für venöse Thrombosen und Thromboembolien prädisponierenden Erkrankung weiter erhöht.

Beispiele für Erkrankungen, die für venöse Thrombosen und Thromboembolien prädisponieren, sind:

- Adipositas (BMI von mehr als 30 kg/m²)
- Operative Eingriffe oder Traumata mit erhöhtem Thrombose-Risiko
- Vor kurzem stattgefundenen Entbindung oder Abort im zweiten Trimenon
- Längerfristige Immobilisierung
- Höheres Lebensalter
- Familiäre Vorbelastung. Bei Verdacht auf eine erhebliche Prädisposition, sollte die Frau vor der Entscheidung über die Anwendung eines KOK zur Beratung an einen Spezialisten verwiesen werden.
- Es gibt keinen Konsens über eine mögliche Rolle von Varizen und oberflächlicher Thrombophlebitis bei venöser Thromboembolie.

Im Falle geplanter Operationen sollte die Anwendung von Loette wenn möglich einen Monat vor der Operation abgesetzt und erst 2 Wochen nach vollständiger Remobilisierung wieder aufgenommen werden.

Die Anwendung sollte auch im Falle einer längerfristigen Immobilisierung abgesetzt werden. Da in dem unmittelbar auf eine Entbindung folgenden Zeitraum das Thromboembolie-Risiko erhöht ist, sollte die Einnahme von Loette bei nicht stillenden Frauen oder nach einem Abort im 2. Trimenon nicht früher als 28 Tage postpartum begonnen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Arterielle Thrombosen und Thromboembolien

Die Anwendung von Loette erhöht das Risiko für arterielle Thrombosen und Thromboembolien. Es wurde über Myokardinfarkte und zerebrovaskuläre Ereignisse (ischämische und hämorrhagische Schlaganfälle, transitorische ischämische Attacken) berichtet. Zu Informationen über Gefäßthrombosen im Bereich der Netzhaut siehe „Augenerkrankungen“.

Das Risiko für arterielle Thrombosen und Thromboembolien in Verbindung mit der Anwendung oraler Kontrazeptiva steigt mit vorliegen verschiedener Risikofaktoren an und muss bei betroffenen Frauen sorgfältig bewertet werden.

Risikofaktoren für arterielle thrombotische und thromboembolische Ereignisse sind zum Beispiel:

- Rauchen
- Hypertonie
- Hyperlipidämien
- Adipositas (BMI von mehr als 30 kg/m²)
- Höheres Lebensalter
- Familiäre Vorbelastung. Bei Verdacht auf eine erhebliche Prädisposition, sollte die Frau vor der Entscheidung über die Anwendung eines KOK zur Beratung an einen Spezialisten verwiesen werden.
- Migräne
- Vorhofflimmern
- Herzklappenerkrankung

Bei erstmaligem Auftreten oder Verschlechterung einer Migräne oder bei Auftreten von starken, rezidivierenden oder persistierenden Kopfschmerzen muss das KOK abgesetzt und die Ursache abgeklärt werden.

Frauen mit Migräne (insbesondere Migräne mit Aura), können ein erhöhtes Schlaganfall-Risiko haben. Siehe Abschnitt 4.3.

Das Vorhandensein von einem schweren oder von multiplen Risikofaktoren für venöse oder arterielle thromboembolische Erkrankungen kann eine Kontraindikation darstellen.

Okuläre Läsionen

Unter Anwendung von KOK wurde über Thrombosen der Retinagefäße berichtet, die zu einem teilweisen oder auch vollständigen Verlust des Sehvermögens führen können. Bei entsprechenden Anzeichen oder Symptomen wie z. B. Veränderungen des Sehvermögens, Auftreten von Protrusio bulbi oder Diplopie, Papillenödem oder Läsionen der Retinagefäße soll die KOK-Einnahme abgebrochen und unverzüglich die Ursache abgeklärt werden.

Blutdruck

Bei Anwenderinnen von KOK wurde über Blutdruckanstieg berichtet.

Bei Frauen mit Hypertonie oder Hypertonie-bedingten Erkrankungen in der Vorgeschichte (wie bestimmten Nierenerkrankungen) ist möglicherweise eine andere Methode der Empfängnisverhütung zu

bevorzugen. Wenn in diesen Fällen KOK eingenommen werden, wird eine engmaschige Überwachung empfohlen. Kommt es zu einem klinisch signifikanten Blutdruckanstieg, sind KOK abzusetzen.

KOK sind bei Frauen mit unkontrollierter Hypertonie kontraindiziert. Siehe Abschnitt 4.3.

Karzinome der Fortpflanzungsorgane

Zervixkarzinom

Der wichtigste Risikofaktor für das Zervixkarzinom ist eine persistierende Infektion mit humanen Papillomaviren.

Einige Studien weisen darauf hin, dass die Anwendung von KOK in einigen Frauen-Populationen mit einem erhöhten Risiko für zervikale intraepitheliale Neoplasien oder invasive Zervixkarzinome verbunden sein kann.

Es ist jedoch bislang nicht geklärt, in welchem Ausmaß dieses Ergebnis durch Unterschiede im Sexualverhalten und andere Faktoren beeinflusst wird. Bei ungeklärten ungewöhnlichen Genitalblutungen sind entsprechende diagnostische Maßnahmen angezeigt.

Mammakarzinom

Eine Metaanalyse zu 54 epidemiologischen Studien zeigte bei Anwenderinnen von KOK ein leicht erhöhtes relatives Risiko (1,24) für Mammakarzinome im Vergleich zu Nichtanwenderinnen. Das erhöhte Risiko klingt innerhalb von 10 Jahren nach Absetzen der KOK allmählich ab. Die Studien liefern keine Beweise für einen kausalen Zusammenhang. Das erhöhte Risiko für eine höhere Anzahl von diagnostizierten Brustkrebserkrankungen ergibt sich möglicherweise durch die erhöhte Wahrscheinlichkeit einer Früherkennung bei Anwenderinnen oraler Kontrazeptiva (wegen der regelmäßigeren Kontrolluntersuchungen), die Auswirkungen der KOK-Anwendung oder eine Kombination der beiden. Da Mammakarzinome bei Frauen vor dem 40. Lebensjahr selten sind, ist bei Frauen, die ein kombiniertes orales Kontrazeptivum einnehmen oder bis vor kurzem eingenommen haben, die zusätzlich diagnostizierte Anzahl an Mammakarzinomen im Verhältnis zum Mammakarzinom-Gesamtrisiko gering. Die bei KOK-Anwenderinnen diagnostizierten Mammakarzinome tendieren dazu, klinisch weniger weit fortgeschritten zu sein, als jene bei Nichtanwenderinnen.

Hepatische Neoplasien/Lebererkrankungen

Sehr selten wurde über Leberadenome berichtet und äußerst selten kann ein hepatozelluläres Karzinom mit der Anwendung von KOK in Zusammenhang stehen. Das Risiko scheint mit der Dauer der KOK-Anwendung anzusteigen. Die Ruptur eines Leberadenoms kann durch intraabdominelle Blutungen zum Tod führen.

Kommt es unter der Einnahme kombinierter oraler Kontrazeptiva zu starken Schmerzen im Oberbauch, zu einer Lebervergrößerung oder zu Hinweisen auf intraabdominelle Blutungen, muss differentialdiagnostisch ein Lebertumor in Erwägung gezogen werden.

Bei Frauen mit einer KOK-bedingten Cholestase in der Anamnese und solchen, bei denen im Verlauf einer Schwangerschaft eine Cholestase eingetreten ist, besteht ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer Cholestase unter KOK-Anwendung. Diese Patientinnen müssen während der Anwendung von KOK sorgfältig überwacht und das KOK bei erneutem Auftreten einer Cholestase abgesetzt werden.

Während der Anwendung von KOK wurde über hepatozelluläre Schäden berichtet. Die Früherkennung einer medikamentenabhängigen Leberzellschädigung kann den Schweregrad der Hepatotoxizität verringern, wenn das Arzneimittel abgesetzt wird. Bei Diagnose einer Leberzellschädigung sollte die Patientin das KOK nicht weiter einnehmen, eine nicht-hormonelle Methode der Empfängnisverhütung anwenden und ihren Arzt aufsuchen.

Akute oder chronische Leberfunktionsstörungen können ein sofortiges Absetzen der KOK-Einnahme erfordern, bis sich die Leberfunktionswerte normalisiert haben.

Vorsichtsmaßnahmen

Ärztliche Untersuchung

Vor dem Beginn oder der Wiederaufnahme einer Behandlung mit kombinierten oralen Kontrazeptiva muss eine vollständige persönliche und familiäre Anamnese erstellt und eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden. Eine ärztliche Untersuchung, die sich an den Gegenanzeigen (Abschnitt 4.3) und Warnhinweisen (Abschnitt 4.4.) orientieren sollte, muss durchgeführt werden. Dies sollte mindestens einmal jährlich während der Anwendung der oralen Kontrazeptiva wiederholt werden. Regelmäßige klinische Kontrollen sind vor allem deshalb wichtig, weil Gegenanzeigen oder Risikofaktoren unter Umständen während der Einnahme von kombinierten oralen Kontrazeptiva zum ersten Mal auftreten könnten. Häufigkeit und Umfang dieser Untersuchungen sollen in Übereinstimmung mit den in der Praxis gültigen Richtlinien durchgeführt und für jede Frau individuell angepasst werden. Es sind jedoch zumindest folgende Untersuchungen durchzuführen: Blutdruckmessung, Untersuchung der Mammæ, des Abdomens und der Beckenorgane, einschließlich Zervixzytologie.

Die Anwenderinnen müssen darüber informiert werden, dass dieses Präparat nicht vor HIV-Infektionen (AIDS) und anderen sexuell übertragbaren Krankheiten schützt.

Einfluss auf den Kohlenhydrat- und Lipidstoffwechsel

Bei Anwenderinnen von KOK wurde über Einfluss auf die periphere Insulinresistenz und eine Glucoseintoleranz berichtet. Frauen mit eingeschränkter Glucosetoleranz oder Diabetes mellitus, die KOK einnehmen, müssen sorgfältig überwacht werden. Siehe Abschnitt 4.3.

Bei einem geringen Prozentsatz von Frauen kommt es während der Einnahme von oralen Kontrazeptiva zu unerwünschten Änderungen der Lipidwerte. Bei Frauen mit nicht kontrollierten Dyslipidämien sollten nicht-hormonelle Methoden der Empfängnisverhütung in Betracht gezogen werden. Bei einem geringen Prozentsatz von Anwenderinnen von KOK kann es zu einer persistierenden Hypertriglyzeridämie kommen. Ein Anstieg der Triglyzerid-Plasmakonzentration bei KOK-Anwenderinnen kann eine Pankreatitis und andere Komplikationen zur Folge haben.

Östrogene erhöhen die High-Density-Lipoprotein-(HDL-Cholesterin)-Serumkonzentrationen, während für viele Gestagene eine Abnahme des HDL-Cholesterins beschrieben wurde. Einige Gestagene können zu einem Anstieg der Low-Density-Lipoprotein-(LDL)-Konzentration führen und die Behandlung von Hyperlipidämien erschweren. Der Nettoeffekt von KOK hängt von dem Gleichgewicht zwischen der Östrogen- und Gestagen-Dosis sowie von der Art und der absoluten Menge des Gestagens im Kontrazeptivum ab. Bei der Wahl eines KOK ist der Gehalt an beiden Hormonen zu beachten.

Frauen, die wegen einer Hyperlipidämie behandelt werden, müssen sorgfältig überwacht werden, wenn sie sich für eine KOK-Einnahme entscheiden.

Genitalblutungen

Bei einigen Frauen kann die Abbruchblutung während der Einnahme der wirkstofffreien Tabletten ausbleiben. Wenn das KOK vor der ersten ausgebliebenen Abbruchblutung nicht anweisungsgemäß eingenommen wurde oder wenn zwei aufeinander folgende Abbruchblutungen ausbleiben, muss die Einnahme der Tabletten ausgesetzt und eine nicht-hormonelle Methode der Empfängnisverhütung durchgeführt werden, bis eine Schwangerschaft ausgeschlossen wurde.

Bei Anwenderinnen von KOK kann es insbesondere in den ersten drei Monaten der Anwendung zu Durchbruchblutungen/Schmierblutungen kommen. Wenn derartige Blutungen persistieren oder wieder auftreten, sind nicht-hormonelle Ursachen in Betracht zu ziehen und es ist gegebenenfalls eine adäquate diagnostische Abklärung indiziert. Wurde eine Erkrankung ausgeschlossen, während die Blutungen weiterhin anhalten, kann die fortgesetzte Einnahme des KOK oder ein Wechsel auf ein anderes Präparat das Problem gegebenenfalls lösen.

Bei einigen Frauen kann es nach Einnahme von KOK zu einer Amenorrhö (möglicherweise mit Anovulation) oder Oligomenorrhö kommen. Dies gilt insbesondere, wenn diese bereits zuvor bestanden haben.

Depressionen

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.

Sonstiges

Durchfall und/oder Erbrechen können die Hormonresorption verringern und erniedrigte Serumkonzentrationen zur Folge haben. Siehe Abschnitte 4.2 und 4.5.

Engmaschige Überwachung sollte gewährleistet sein bei Vorliegen von Grunderkrankungen, die während einer Schwangerschaft oder Anwendung von kombinierten oralen Kontrazeptiva auftreten oder sich verschlechtern können bzw. bei Patientinnen mit folgenden bestehenden oder anamnestisch bekannten Erkrankungen: Stoffwechselstörungen (Diabetes mellitus, Hyperlipidämie), Hypertonie, Familienanamnese von Gefäßerkrankungen, vorausgegangene oberflächliche Thrombophlebitiden, Varizen, Ikterus und/oder Pruritus im Zusammenhang mit Cholestase, Gallensteine, Porphyrurie, Herpes gestationis, Otosklerose, Asthma bronchiale, Epilepsie, Migräne, Chorea, kardiale, renale oder hepatische Dysfunktion, systemischer Lupus erythematodes, Adipositas, multipler Sklerose, Tetanie, Depression, hämolytisch-urämisches Syndrom und Sichelzellenanämie.

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

M. Crohn und Colitis ulcerosa sind in Zusammenhang mit der Einnahme von KOK gebracht worden.

Chloasma kann gelegentlich auftreten, insbesondere bei Frauen mit Chloasma gravidarum in der Anamnese. Frauen mit einer Veranlagung für Chloasma sollten während der KOK-Einnahme Sonnenlicht oder ultraviolette Bestrahlung meiden, da es zu einer Verschlechterung ihres Zustandes führen könnte.

Ältere Patienten

KOK sind nicht für die Anwendung bei postmenopausalen Frauen geeignet.

Loette enthält Lactose

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkungen zwischen Ethinylestradiol und anderen Substanzen können zu einer Abnahme oder einem Anstieg der Ethinylestradiol-Serumkonzentrationen führen.

Eine Abnahme der Ethinylestradiol-Serumkonzentrationen kann eine erhöhte Inzidenz von Durchbruchblutungen und Blutungsunregelmäßigkeiten zur Folge haben und möglicherweise die Wirksamkeit des KOK verringern.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Substanzen, die die Konzentration von Ethinylestradiol herabsetzen können, wird zusätzlich zur regelmäßigen Einnahme von LOETTE die Anwendung eines nichthormonalen Verhütungsmittels (z.B. Kondome) für die Dauer der Behandlung und mindestens 7 Tage danach empfohlen.

Bei Substanzen (z.B. Rifampicin, siehe unten), die zu einer Induktion von mikrosomalen Leberenzymen mit daraus resultierender Abnahme der Ethinylestradiol-Serumkonzentration führen, ist es ratsam, die zusätzliche Anwendung einer nicht-hormonellen Methode über einen längeren Zeitraum fortzusetzen (Für die Dauer der Behandlung und über mind. weitere 28 Tage. Wenn die Anwendung des Begleitarmittels über das Ende der wirkstoffhaltigen Tabletten aus dem Blister des KOK hinausgeht, soll direkt, ohne die übliche Einnahme der wirkstofffreien Tabletten, mit der Einnahme aus dem nächsten Blister des KOK begonnen werden.). Abhängig von Dosis, Einnahmedauer und Eliminationsgeschwindigkeit der induzierenden Substanz kann es manchmal mehrere Wochen dauern, bis die Enzyminduktion vollständig abgeklungen ist.

Bei längerfristiger Anwendung derartiger Substanzen sollten KOK nicht als primäre Kontrazeptiva eingesetzt werden.

Zu einer Abnahme der Ethinylestradiol-Serumkonzentrationen können zum Beispiel die folgenden Substanzen führen:

- Alle Substanzen, die die gastrointestinale Passagezeit verkürzen und damit die Resorption von Ethinylestradiol verringern
- Substanzen, die mikrosomale Leberenzyme induzieren wie Rifampicin, Rifabutin, Barbiturate, Primidon, Phenylbutazon, Phenytoin, Dexamethason, Griseofulvin, Topiramid, einige Proteaseinhibitoren, Modafinil, Carbamazepin (vermutet wird dies auch für Oxacarbazepin und Felbamid).
- Hypericum perforatum (Johanniskraut), und Ritonavir* (möglicherweise über eine Induktion von mikrosomalen Leberenzymen)
- .

Zu einem Anstieg der Ethinylestradiol-Serumkonzentrationen können zum Beispiel die folgenden Substanzen führen:

- Atorvastatin
- Kompetitive Hemmer der Sulfatierung in der Wand des Gastrointestinaltrakts, wie Ascorbinsäure (Vitamin C) und Paracetamol
- Hemmer der Cytochrom-P450A4-Isoenzyme* wie Indinavir, Fluconazol und Troleandomycin.

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

Ethinylestradiol kann die Metabolisierung anderer Arzneimittel beeinflussen, indem es mikrosomale Leberenzyme hemmt oder eine Arzneimittelkonjugierung in der Leber induziert, insbesondere die Glucuronidierung. Entsprechend können die Plasma- und Gewebekonzentrationen entweder ansteigen (z. B. Ciclosporin, Theophyllin, Kortikosteroide) oder abnehmen (z. B. Lamotrigin).

Es wurde beschrieben, dass orale Kontrazeptiva bei mit Flunarizin behandelten Patientinnen das Galaktorrhö-Risiko erhöhen.

Die Dosierung von oralen Antidiabetika oder Insulin muss gegebenenfalls angepasst werden.

Die Fachinformationen der gleichzeitig verabreichten Arzneimittel sollten auf mögliche Wechselwirkungen überprüft werden.

**Ritonavir ist zwar ein Hemmer von Cytochrom P450 3A4, allerdings wurde gezeigt, dass die Behandlung mit Ritonavir die Ethinylestradiol-Serumkonzentrationen verringert. Siehe weiter oben.*

Wechselwirkungen mit Labortests und anderen Diagnoseverfahren

Die Anwendung von KOK kann bestimmte physiologische Veränderungen hervorrufen, die sich in den Ergebnissen einiger Labortests widerspiegeln können, wie zum Beispiel:

- Biochemische Parameter der Leberfunktion (wie eine Abnahme von Bilirubin und alkalischer Phosphatase), Schilddrüsenfunktion (Anstieg von T3 und T4 wegen einer Zunahme von TBG, Abnahme der freien T3-Harzaufnahme), Nebennierenfunktion (Anstieg der Cortisol-Plasmakonzentration, Anstieg des cortisolbindenden Globulins, Abnahme von Dehydroepiandrosteronsulfat (DHEAS)) und Nierenfunktion (Anstieg der Kreatinin-Plasmaspiegel und Abnahme der Kreatinin-Clearance)
- Plasmakonzentrationen von (Carrier)-Proteinen wie des kortikosteroidbindenden Globulins und der Lipid-/Lipoprotein-Fractionen
- Parameter des Kohlenhydrat-Stoffwechsels
- Parameter der Gerinnung und Fibrinolyse
- Abnahme der Folsäure-Serumkonzentration

Pharmakodynamische Interaktionen

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).

Loette-Anwenderinnen müssen daher zu einer alternativen Verhütungsmethode wechseln (z. B. Verhütung mit einem reinen Gestagenpräparat oder nicht-hormonelle Methoden), bevor die Therapie mit diesen Arzneimitteln gestartet wird. Loette kann 2 Wochen, nachdem die Einnahme dieser Arzneimittel beendet wurde, wieder angewendet werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Vor der ersten Einnahme von Loette muss eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden.

Wenn während der Behandlung mit einem KOK eine Schwangerschaft eintritt, ist das Präparat sofort abzusetzen. Es gibt keinen eindeutigen Hinweis darauf, dass das in KOK enthaltene Östrogen und Gestagen das ungeborene Kind schädigt, wenn während der Anwendung von KOK eine unbeabsichtigte Schwangerschaft eintritt.

Stillzeit

Es wurden geringe Mengen an kontrazeptiven Steroiden und/oder Metaboliten in der Muttermilch stillender Mütter nachgewiesen und einige Nebenwirkungen auf das Kind beschrieben, darunter Gelbsucht und Brustvergrößerung. KOK können die Laktation beeinflussen, da sie die Menge der Muttermilch verringern und ihre Zusammensetzung verändern können.

Die Anwendung von KOK wird im Allgemeinen nicht empfohlen, solange eine Mutter ihr Kind nicht vollständig abgestillt hat.

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

Loette hat keinen oder vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

In der Tabelle wurden den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig:	≥ 1/10
Häufig:	≥ 1/100, < 1/10
Gelegentlich:	≥ 1/1 000, < 1/100
Selten:	≥ 1/10 000, < 1/1 000
Sehr selten:	< 1/10 000
Nicht bekannt:	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Die Anwendung von KOK wurde mit einem erhöhten Risiko für die folgenden Nebenwirkungen in Zusammenhang gebracht:

- Arterielle und venöse thrombotische und thromboembolische Ereignisse (siehe Abschnitt 4.4)
- Zervikale intraepitheliale Neoplasien und Zervixkarzinome
- Brustkrebsdiagnose
- Benigne Lebertumoren (z. B. fokale noduläre Hyperplasie, Leberadenome)

Systemorganklasse	Nebenwirkung
--------------------------	---------------------

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Häufig	Vaginitis, einschließlich Candidiasis
--------	---------------------------------------

Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)

Sehr selten	Hepatozelluläre Karzinome
-------------	---------------------------

Erkrankungen des Immunsystems

Selten	Anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktionen, darunter in sehr seltenen Fällen Urtikaria, Angioödem und schwere Reaktionen mit respiratorischen und Kreislaufsymptomen
Sehr selten	Exazerbation eines systemischen Lupus erythematosus
Nicht bekannt	Exazerbation der Symptome eines hereditären und erworbenen Angioödems

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Häufig	Änderungen des Körpergewichts (Zu- oder Abnahme)
--------	--

Systemorganklasse	Nebenwirkung
Gelegentlich	Änderungen der Serum-Lipidspiegel, einschließlich Hypertriglyzeridämie; Appetitveränderung (Zu- oder Abnahme)
Selten	Abnahme der Serum-Folatspiegel*, Glucoseintoleranz
Sehr selten	Exazerbation einer Porphyrie
Psychiatrische Erkrankungen	
Häufig	Stimmungsschwankungen, einschließlich Depression; Veränderungen der Libido
Erkrankungen des Nervensystems	
Sehr häufig	Kopfschmerzen, einschließlich Migräne
Häufig	Nervosität, Schwindelgefühl
Sehr selten	Exazerbation einer Chorea
Augenerkrankungen	
Selten	Kontaktlinsenunverträglichkeit
Sehr selten	Sehnerventzündung**; Retinathrombose
Herzerkrankungen	
Gelegentlich	Blutdruckanstieg
Gefäßerkrankungen	
Sehr selten	Verschlechterung variköser Venen
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Häufig	Übelkeit, Erbrechen, Abdominalschmerzen
Gelegentlich	Abdominalkrämpfe, Blähungen
Sehr selten	Pankreatitis; ischämische Colitis
Nicht bekannt	Entzündliche Darmerkrankungen (Morbus Crohn, Colitis ulcerosa)
Leber- und Gallenerkrankungen	
Selten	Cholestatische Gelbsucht
Sehr selten	Gallenblasenerkrankungen, einschließlich Gallensteine***
Nicht bekannt	Hepatozelluläre Schäden (z. B. Hepatitis, Leberfunktionsstörung)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Häufig	Akne
Gelegentlich	Ausschlag; Chloasma (Melasma), möglicherweise persistierend; Hirsutismus; Alopezie
Selten	Erythema nodosum
Sehr selten	Erythema multiforme
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Sehr selten	Hämolytisch-urämisches Syndrom
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	
Sehr häufig	Durchbruchblutungen/Schmierblutungen

Systemorganklasse**Nebenwirkung**

Häufig	Brustschmerzen, schmerzempfindliche Brust, Brustvergrößerung, Brustdrüsensekretion; Dysmenorrhö; Veränderungen der Menstruationsblutung; Änderungen von Ektropium und Sekretion der Zervix; Amenorrhö
--------	---

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig	Flüssigkeitsretention/Ödeme
--------	-----------------------------

* Eine Behandlung mit KOK kann eine Abnahme der Serum-Folatspiegel zur Folge haben. Diese kann klinisch relevant sein, wenn die Frau kurz nach dem Absetzen von KOK schwanger wird.

** Eine Sehnerventzündung kann zu einem teilweisen oder vollständigen Verlust des Sehvermögens führen.

*** KOK können eine bestehende Gallenblasenerkrankung verschlechtern und das Auftreten einer derartigen Erkrankung bei zuvor asymptomatischen Frauen beschleunigen.

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

Mögliche Symptome einer Überdosierung von oralen Kontrazeptiva bei Erwachsenen und Kindern sind Übelkeit, Erbrechen, schmerzempfindliche Brust, Schwindelgefühl, Abdominalschmerz, Verschlafenheit/Ermüdung; bei Frauen und Mädchen kann es zu Abbruchblutungen kommen. Es gibt kein spezifisches Antidot, und die weitere Behandlung der Überdosierung richtet sich, falls erforderlich, nach den Symptomen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Sexualhormone und Modulatoren des Genitalsystems, hormonelle Kontrazeptiva zur systemischen Anwendung, Gestagene und Estrogene, fixe Kombinationen, ATC-Code: G03AA07

Wirkmechanismus

KOK wirken über eine Suppression von Gonadotropinen, die den Eisprung hemmt und somit zur Kontrazeption führt. Neben dem primären Wirkmechanismus der Ovulationshemmung bewirken sie weitere Veränderungen, wie zum Beispiel eine Veränderung des Zervixschleims (wodurch das Eindringen der Spermien in die Gebärmutterhöhle erschwert wird) und des Endometriums (wodurch sich theoretisch die Wahrscheinlichkeit einer Implantation verringert).

Bei regelmäßiger und korrekter Einnahme beträgt die wahrscheinliche Versagerquote von KOK 0,1 % pro Jahr. Dagegen beträgt die Versagerquote bei typischer Anwendung bei allen Typen von oralen Kontrazeptiva 5 %. Die Wirksamkeit der meisten Methoden der Empfängnisverhütung ist von der Zuverlässigkeit ihrer Anwendung abhängig. Die Wahrscheinlichkeit eines Versagens der Methode steigt an, wenn KOK-Tabletten ausgelassen werden.

Die Ätiologie von Akne ist multiform und es gibt Hinweise darauf, dass ein androgener Einfluss, vor allem eine Stimulation der Talgdrüsen, ein Auslöser von Akne ist. Die Suppression der Gonadotropine durch Loette führt zu einer verminderten ovariellen Produktion von Androgenen, auch von Androstenodion. Außerdem reduziert Loette signifikant die Bioverfügbarkeit von Testosteron im Serum dadurch, dass es den östrogen-induzierten Anstieg von sexualhormonbindendem Globulin (SHBG) erhält. Loette vermindert weiters die Serumspiegel von 3α -Androstanediolglucuronid (einem Marker der peripheren 5α -Reduktase-Aktivität). Diese biochemischen Veränderungen durch die gleichzeitige Anwendung von Levonorgestrel und Ethinylestradiol stimmen mit der Verbesserung von Akne bei ansonsten gesunden Frauen überein.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Ethinylestradiol:

- Wird schnell und vollständig aus dem Magen-Darm-Trakt resorbiert
- Absolute Bioverfügbarkeit: ungefähr 40-60%
- Nach Nüchterneinnahme einer Einzeldosis von Loette von 22 Frauen:
Maximale Serumkonzentrationen: 62 ± 21 pg/ml nach $1,5 \pm 0,5$ Stunden
- Steady-State für Loette wird frühestens ab dem 6. Tag erreicht:
Maximale Serumkonzentrationen: 77 ± 30 pg/ml nach $1,3 \pm 0,7$ Stunden
Minimale Serumkonzentrationen: $10,5 \pm 5,1$ pg/ml

Levonorgestrel:

- Wird schnell und vollständig aus dem Magen-Darm-Trakt resorbiert
- Absolute Bioverfügbarkeit: ungefähr 100%
- Nach Nüchterneinnahme einer Einzeldosis von Loette von 22 Frauen:
Maximale Serumkonzentrationen: $2,8 \pm 0,9$ ng/ml nach $1,6 \pm 0,9$ Stunden
- Steady-State für Loette wird frühestens ab dem 11. Tag erreicht:
Maximale Serumkonzentrationen: $6,0 \pm 2,7$ ng/ml nach $1,5 \pm 0,5$ Stunden
Minimale Serumkonzentrationen: $1,9 \pm 1,0$ ng/ml

Tabelle I: Mittlere (Standardabweichung) pharmakokinetische Parameter von LOETTE über einen Dosierungszeitraum von 21 Tagen

	Cmax	Tmax	AUC	Cl/F	V _{λz} /F	SHBG
Levonorgestrel						
Tag	ng/ml	h	ng•h/ml	ml/h/kg	l/kg	nmol/l
1	2,75 (0,88)	1,6 (0,9)	35,2 (12,8)	53,7(20,8)	2,66 (1,09)	57(18)
6	4,52 (1,79)	1,5 (0,7)	46,0 (18,8)	40,8 (14,5)	2,05 (0,86)	81(25)
21	6,00 (2,65)	1,5 (0,5)	68,3 (32,5)	28,4 (10,3)	1,43 (0,62)	93(40)
Ungebundenes Levonorgestrel						
Tag	pg/ml	h	pg•h/ml	l/h/kg	l/kg	fu %

1	51,2 (12,9)	1,6 (0,9)	654 (201)	2,79 (0,97)	135,9 (41,8)	1,92 (0,30)
6	77,9 (22,0)	1,5 (0,7)	794 (240)	2,24 (0,59)	112,4 (40,5)	1,80 (0,24)
21	103,6 (36,9)	1,5 (0,5)	1 177 (452)	1,57 (0,49)	78,6 (29,7)	1,78 (0,19)
Ethinylestradiol						
Tag	pg/ml	h	pg•h/ml	ml/h/kg	l/kg	
1	62,0 (20,5)	1,5 (0,5)	653 (227)	567 (204)	14,3 (3,7)	
6	76,7 (29,9)	1,3 (0,7)	604 (231)	610 (196)	15,5 (4,0)	
21	82,3 (33,2)	1,4 (0,6)	776 (308)	486 (179)	12,4 (4,1)	

Cl/F – Clearance der oralen Dosis; $V_{\lambda z}/F$ – terminales Verteilungsvolumen; f_u – Fraktion des ungebundenen Wirkstoffes

Verteilung

Ethinylestradiol:

- Überwiegender Teil an Serumalbumin gebunden (ungefähr 98%)
- Induziert einen Anstieg der Serumkonzentrationen des sexualhormonbindenden Globulins (SHBG)
- Kein Anstieg der AUC von Tag 1 bis 6, jedoch ein Anstieg um 19% von Tag 1 bis 21

Levonorgestrel:

- Hauptsächlich an SHBG gebunden
- Anstieg der gemessenen AUC von Tag 1 bis 6 um 34% bzw. von Tag 1 bis 21 um 96%
- Anstieg der AUC des ungebundenen Levonorgestrels von Tag 1 bis 6 um 25% bzw. von Tag 1 bis 21 um 83%
- Der Ethinylestradiol induzierte Anstieg an SHBG führt zu einer gesteigerten Bindung von Levonorgestrel an SHBG, was zu einer nichtlinearen Kinetik für das Gesamtlevonorgestrel führt

Biotransformation

Ethinylestradiol:

- Unterliegt der First-Pass-Verstoffwechslung (Dünndarmschleimhaut, Leber) und dem enterohepatischen Kreislauf
- 2-Hydroxylierung durch Cytochrom P450-Enzyme ist die hauptsächliche oxidative Reaktion
- Eine große Vielzahl der hydroxylierten und methylierten Metaboliten sind als freie Metaboliten und als Glukuronid- und Sulfatkonjugate vorhanden

Levonorgestrel:

- Wird hauptsächlich durch Reduktion an der $\Delta 4$ -3-oxo-Gruppe und Hydroxylierung an den Positionen 2α , 1β , und 16β und anschließender Konjugation verstoffwechselt
- Die Mehrzahl der Metaboliten, die im Blut zirkulieren, sind Sulfate des $3\alpha,5\beta$ -Tetrahydrolevonorgestrel
- Ein Teil des unveränderten Levonorgestrel zirkuliert auch als 17β -Sulfate

Elimination

Ethinylestradiol:

- Die terminale Eliminationshalbwertszeit von Ethinylestradiol beträgt im Steady State ca. $18 \pm 4,7$ Stunden
- Wird mit dem Urin und den Faeces als Glukuronid- und Sulfatkonjugate ausgeschieden

Levonorgestrel:

- Die terminale Eliminationshalbwertszeit von Levonorgestrel beträgt im Steady State ca. 36 ± 13 Stunden

- Levonorgestrel und seine Metaboliten, hauptsächlich in der Form von Glukuroniden, werden in einem größeren Ausmaß mit dem Urin als mit den Faeces ausgeschieden

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Toxizitätsstudien an Tieren wurden mit beiden wirksamen Komponenten von LOETTE, Levonorgestrel und Ethinylestradiol, und auch der Kombination durchgeführt.

Die toxikologischen Wirkungen von Levonorgestrel und Ethinylestradiol sind daher ausreichend bekannt und stellen kein Risiko für den Menschen bei Anwendung in therapeutischen Dosen dar.

Man muss aber beachten, dass Sexualhormone durchaus das Wachstum bestimmter hormonabhängiger Gewebe und Tumoren fördern können.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Wirkstoffhaltige Tabletten:

Tablettenkern

Lactose, mikrokristalline Cellulose, Polacrilin-Kalium, Magnesiumstearat

Tablettenüberzug

Opadry Pale Pink - bestehend aus Hydroxypropylmethylcellulose, Titandioxid (E171) und Eisenoxid rot (E172) - Polyethylenglycol 1450, Wax E Pharma und destilliertes Wasser (Ph Eur).

Wirkstofffreie Tabletten

Tablettenkern

Lactose, mikrokristalline Cellulose, Polacrilin-Kalium, Magnesiumstearat

Tablettenüberzug

Opadry White - bestehend aus Hydroxypropylmethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Polyethylenglycol und Titandioxid (E171) - Polyethylenglycol 1500, Wax E Pharma und destilliertes Wasser (Ph Eur).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackungen aus PVC/Aluminium-Folie.

Ein Blisterstreifen enthält 21 rosafarbene (wirkstoffhaltige) und 7 weiße (wirkstofffreie) Filmtabletten.

Loette ist in Packungsgrößen mit 1 x 28 und 3 x 28 Tabletten erhältlich.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H., Wien

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 1-23211

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 15. 09.1999

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 10.02.2015

10. STAND DER INFORMATION

11.2022

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig.