

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Luvyna® 0,03 mg/2 mg Filmtabletten

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Jede Filmtablette enthält:  
 Dienogest 2,0 mg  
 Ethinylestradiol 30 Mikrogramm

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Lactose-Monohydrat (60,90 mg). Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

**3. DARREICHUNGSFORM**

Filmtablette  
 Weiße runde Filmtabletten. Durchmesser ca. 5,0 mm.

**4. KLINISCHE ANGABEN**

**4.1 Anwendungsgebiete**

- Orale Kontrazeption
- Behandlung von mittelschwerer Akne nach Versagen geeigneter topischer Therapien oder einer oralen Antibiotikabehandlung bei Frauen, die sich für die Anwendung eines oralen Kontrazeptivums entscheiden.

Bei der Entscheidung, Luvyna® zu verschreiben, sollten die aktuellen, individuellen Risikofaktoren der einzelnen Frauen, insbesondere im Hinblick auf venöse Thromboembolien (VTE), berücksichtigt werden. Auch sollte das Risiko für eine VTE bei Anwendung von Luvyna® mit dem anderer kombinierter hormonaler Kontrazeptiva (KHK) verglichen werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

**4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

Dosierung und Art der Anwendung

Täglich eine Tablette an 21 aufeinander folgenden Tagen.

Die Tabletteneinnahme muss jeden Tag etwa zur gleichen Zeit, falls erforderlich mit etwas Flüssigkeit, erfolgen.

Dem mit dem Wochentag des Einnahmebeginns beschrifteten Feld des Blisterstreifens (z.B. „MO“ für Montag) wird die erste Tablette entnommen.

Die weitere Einnahme erfolgt in Pfeilrichtung, bis der Blisterstreifen aufgebraucht ist. Während der sich nach 21 Tagen anschließenden 7-tägigen Einnahmepause beginnt, gewöhnlich 2 bis 4 Tage nach der Einnahme der letzten Tablette, eine Entzugsblutung.

Nach der 7-tägigen Pause wird die Einnahme aus der nächsten Blisterpackung fortgesetzt und zwar unabhängig davon, ob die Blutung schon beendet ist oder noch anhält.

Der Empfängnischutz besteht auch während der 7-tägigen Einnahmepausen.

In der Regel dauert es mindestens drei Monate, bis eine Verbesserung der Akne erkennbar wird, und eine weitere Verbesserung wurde nach sechs Monaten Behandlung berichtet. Frauen sollten 3–6 Monate nach Behandlungsbeginn und in regelmäßigen Abständen danach untersucht werden, um den Bedarf für eine Fortführung der Behandlung zu beurteilen.

Beginn der Einnahme von Luvyna®

- Keine vorangegangene Anwendung von hormonalen Kontrazeptiva im letzten Monat:

Mit der Einnahme wird am 1. Tag des Zyklus (1. Tag der Monatsblutung) begonnen. Bei korrekter Einnahme besteht Empfängnischutz vom ersten Tag der Einnahme an.

Wenn mit der Einnahme zwischen Tag 2 und 5 begonnen wird, sollte während der ersten 7 Tage der Tabletteneinnahme zusätzlich eine nichthormonale Verhütungsmethode (Barrieremethode) angewendet werden.

- Wechsel von einem anderen Kombinationspräparat zur hormonalen Kontrazeption (kombiniertes orales Kontrazeptivum, Vaginalring, transdermales Pflaster):

Je nach Art des zuvor angewendeten kombinierten oralen Kontrazeptivums soll die Einnahme von Luvyna® entweder am Tag nach dem üblichen tablettenfreien Intervall, das auf die Anwendung der letzten wirkstoffhaltigen Tablette folgt, oder am Tag nach der Einnahme der letzten wirkstofffreien Tablette des zuvor eingenommenen kombinierten oralen Kontrazeptivums begonnen werden. Wurde zuvor ein transdermales Pflaster oder ein Vaginalring verwendet, dann soll mit der Einnahme von Luvyna® am Tag nach dem üblichen ring- bzw. pflasterfreien Intervall begonnen werden.

- Wechsel von einem Gestagenmonopräparat (Minipille, Implantat, Injektionspräparat) oder einem Intrauterinpeppar:

Bei vorheriger Einnahme der Minipille kann an jedem beliebigen Tag gewechselt werden; die Umstellung von einem Implantat oder einem Intrauterinpeppar muss am Tag der Entfernung und von einem Injektionspräparat zu dem Zeitpunkt erfolgen, an dem die nächste Injektion fällig wäre. In jedem Fall ist während der ersten 7 Tage der Einnahme von Luvyna® zusätzlich die Anwendung einer nichthormonalen Verhütungsmethode (Barrieremethode) erforderlich.

- Nach einem Abort im ersten Trimenon kann mit der Einnahme von Luvyna® sofort begonnen werden. In diesem Fall sind keine zusätzlichen Verhütungsmaßnahmen erforderlich.

- Nach Entbindung oder Abort im zweiten Trimenon (zur Anwendung während der Stillzeit, siehe Abschnitt 4.6):

Da das Risiko für thromboembolische Ereignisse im Zeitraum unmittelbar nach einer Entbindung erhöht ist, ist mit der Einnahme oraler Kontrazeptiva bei nicht stillenden Müttern bzw. nach einem Abort im zweiten Trimenon frühestens 21 bis 28 Tage nach der Entbindung zu beginnen. Während der ersten 7 Tage der Tabletteneinnahme sollte zusätzlich eine nichthormonale Verhütungsmethode (Barrieremethode) angewendet werden. Wenn bereits Geschlechtsverkehr stattgefunden hat, muss vor Beginn der Einnahme eine Schwangerschaft ausgeschlossen oder die erste Monatsblutung abgewartet werden.

Dauer der Anwendung

Luvyna® kann so lange angewendet werden, wie eine hormonale Methode der Kontrazeption gewünscht wird und dem keine

gesundheitlichen Risiken entgegenstehen (regelmäßige Kontrolluntersuchungen, siehe Abschnitt 4.4).

Vorgehen bei vergessener Einnahme

Die kontrazeptive Wirksamkeit kann vermindert sein, wenn die regelmäßige Einnahme von Luvyna® versäumt wird.

Wird die Einnahme einmalig vergessen, aber **innerhalb von 12 Stunden** nach dem üblichen Einnahmezeitpunkt nachgeholt, ist der Konzeptionsschutz nicht eingeschränkt. Alle darauf folgenden Tabletten sollen wieder zur gewohnten Zeit eingenommen werden.

Wenn der Einnahmezeitpunkt um **mehr als 12 Stunden** überschritten wird, ist der Konzeptionsschutz nicht mehr voll gewährleistet. Die Wahrscheinlichkeit einer Schwangerschaft ist umso höher, je näher die vergessene Tablette an dem einnahmefreien Intervall liegt.

Wenn die, auf die vergessene Einnahme folgende, übliche Entzugsblutung ausbleibt, muss eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden, bevor mit einer neuen Blisterpackung begonnen wird.

Für das Vorgehen bei vergessener Tabletteneinnahme gelten die folgenden zwei Grundregeln:

1. Die Einnahme der Tabletten darf nicht länger als 7 Tage unterbrochen werden.
2. Eine regelmäßige Einnahme der Tabletten über mindestens 7 zusammenhängende Tage ist erforderlich, um eine ausreichende Suppression des Hypothalamus-Hypophysen-Ovarial-Systems zu erreichen.

Daraus ergeben sich bei vergessener Tabletteneinnahme folgende Vorgehensweisen:

Die Einnahme der letzten vergessenen Tablette soll so schnell wie möglich nachgeholt werden, auch wenn dies bedeutet, dass an einem Tag 2 Tabletten eingenommen werden müssen. Die weiteren Tabletteneinnahmen erfolgen dann zur gewohnten Zeit. In den nächsten 7 Tagen soll zusätzlich eine nicht-hormonale Verhütungsmethode angewendet werden.

Wenn die Tabletteneinnahme nur einmal in der zweiten Woche vergessen wurde, besteht keine Notwendigkeit zusätzliche Verhütungsmethoden anzuwenden.

Wenn mehr als eine Tablette vergessen wurde, soll bis zum Auftreten der nächsten Entzugsblutung zusätzlich eine nichthormonale Verhütungsmethode angewendet werden.

1. Wenn weniger als 7 Tage zwischen der vergessenen Einnahme und der letzten Tablette der aktuellen Blisterpackung liegen, muss am Tag nach Einnahme der letzten Tablette dieser Blisterpackung mit der Einnahme aus der nächsten Blisterpackung begonnen werden (keine Einnahmepause). Bis zum Aufbrauchen dieser zweiten Blisterpackung wird es dabei wahrscheinlich nicht zur üblichen Entzugsblutung kommen. Es können aber gehäuft Durchbruch- bzw. Schmierblutungen auftreten.

2. Alternativ kann die Einnahme weiterer Tabletten aus der aktuellen Blisterpackung abgebrochen werden und die Einnahmepause vorgezogen werden. Nach einer Einnahmepause von bis zu 7 Tagen, einschließlich jener Tage, an denen die Einnahme vergessen wurde, wird die Einnahme der Tabletten aus der nächsten Blisterpackung fortgesetzt.

#### Verhalten bei Erbrechen oder Durchfall

Bei Erbrechen oder schwerem Durchfall innerhalb der ersten 4 Stunden nach der Einnahme von Luvyna® ist eine vollständige Wirkstoffresorption möglicherweise nicht gewährleistet, sodass zusätzliche Verhütungsmaßnahmen angewendet werden sollten. Darüber hinaus gelten dieselben Anweisungen wie bei einmal vergessener Tabletteneinnahme (siehe auch Abschnitt 4.2.4). Falls der gewohnte Einnahmerhythmus beibehalten werden soll, muss (müssen) die Ersatztablette(n) aus einer anderen Blisterpackung entnommen werden. Bei anhaltenden oder wiederkehrenden gastrointestinalen Störungen sollten zusätzlich nichthormonale Kontrazeptionsmethoden angewendet und der Arzt informiert werden.

#### Verschieben der Entzugsblutung

Um die Entzugsblutung hinauszuschieben, sollte die Anwenderin direkt ohne Einnahmepause mit der Tabletteneinnahme aus der nächsten Blisterpackung von Luvyna® fortfahren. Die Entzugsblutung kann so lange hinausgeschoben werden wie gewünscht, maximal jedoch bis die zweite Blisterpackung aufgebraucht ist. Während dieser Zeit kann es zu Durchbruch- oder Schmierblutungen kommen. Nach der folgenden üblichen 7-Tage-Einnahmepause kann die Einnahme von Luvyna® wie gewohnt fortgesetzt werden.

### 4.3 Gegenanzeigen

Luvyna® ist kontraindiziert für die gleichzeitige Anwendung mit Arzneimitteln, die Omithasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir enthalten (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5). Kombinierte hormonale Kontrazeptiva (KHK) dürfen unter den folgenden Bedingungen nicht angewendet werden:

- Vorliegen einer oder Risiko für eine venöse Thromboembolie (VTE)
  - Venöse Thromboembolie – bestehende VTE (auch unter Therapie mit Antikoagulanzen) oder VTE in der Vorgeschichte (z.B. tiefe Venenthrombose [TVT] oder Lungenembolie [LE])
  - Bekannte erbliche oder erworbene Prädisposition für eine venöse Thromboembolie, wie z.B. APC-Resistenz (einschließlich Faktor-V-Leiden), Antithrombin-III-Mangel, Protein-C-Mangel oder Protein-S-Mangel
  - Größere Operationen mit längerer Immobilisierung (siehe Abschnitt 4.4)
  - Hohes Risiko für eine venöse Thromboembolie aufgrund mehrerer Risikofaktoren (siehe Abschnitt 4.4)
- Vorliegen einer oder Risiko für eine arterielle Thromboembolie (ATE)
  - Arterielle Thromboembolie – bestehende ATE, ATE in der Vorgeschichte (z. B. Myokardinfarkt) oder Erkrankung

im Prodromalstadium (z. B. Angina pectoris)

- Zerebrovaskuläre Erkrankung – bestehender Schlaganfall, Schlaganfall oder prodromale Erkrankung (z. B. transitorische ischämische Attacke [TIA]) in der Vorgeschichte
- Bekannte erbliche oder erworbene Prädisposition für eine arterielle Thromboembolie, wie z.B. Hyperhomocysteinämie und Antiphospholipid-Antikörper (Anticardiolipin-Antikörper, Lupusantikoagulans)
- Migräne mit fokalen neurologischen Symptomen in der Vorgeschichte
- Hohes Risiko für eine arterielle Thromboembolie aufgrund mehrerer Risikofaktoren (siehe Abschnitt 4.4) oder eines schwerwiegenden Risikofaktors wie:
  - Diabetes mellitus mit Gefäßschädigung
  - Schwere Hypertonie
  - Schwere Dyslipoproteinämie
- bestehende oder vorausgegangene Pancreatitis, wenn diese mit schwerer Hypertriglyceridämie verbunden ist
- bestehende oder vorausgegangene schwere Lebererkrankung, solange sich die Leberfunktionswerte noch nicht normalisiert haben
- bestehende oder vorausgegangene (benigne oder maligne) Lebertumorerkrankungen
- bekannte oder vermutete sexualhormonabhängige maligne Tumoren (z.B. der Genitalorgane oder der Brüste)
- diagnostisch nicht abgeklärte vaginale Blutungen
- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

#### Warnhinweise

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

Bei einer Verschlechterung oder dem erstmaligen Auftreten einer dieser Erkrankungen oder Risikofaktoren ist der Anwenderin anzuraten, sich an ihren Arzt zu wenden, um zu entscheiden, ob die Anwendung von Luvyna® beendet werden sollte.

#### Risiko für eine venöse Thromboembolie (VTE)

Die Anwendung jedes kombinierten hormonalen Kontrazeptivums (KHK) erhöht das Risiko für eine venöse Thromboembolie (VTE) im Vergleich zur Nichtanwendung. **Arzneimittel, die Levonorgestrel, Norgestimat oder Norethisteron enthalten, sind mit dem geringsten Risiko für eine VTE verbunden. Bisher ist nicht bekannt, wie hoch das Risiko mit Luvyna® im Vergleich zu diesen Arzneimitteln mit dem geringsten Risiko ist. Die Entscheidung, ein Arzneimittel anzuwenden, das nicht zu denen mit dem geringsten VTE-Risiko gehört, sollte nur nach einem Gespräch mit der Frau getroffen werden, bei dem sicherzustellen ist, dass sie Folgendes versteht: das**

**Risiko für eine VTE bei Anwendung von Luvyna®, wie ihre vorliegenden individuellen Risikofaktoren dieses Risiko beeinflussen, und dass ihr Risiko für VTE in ihrem allerersten Anwendungsjahr am höchsten ist. Es gibt zudem Hinweise, dass das Risiko erhöht ist, wenn die Anwendung eines KHK nach einer Unterbrechung von 4 oder mehr Wochen wieder aufgenommen wird.**

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

Epidemiologische Studien mit Frauen, die niedrig dosierte (< 50 µg Ethinylestradiol) kombinierte orale Kontrazeptiva anwenden, ergaben, dass im Verlauf eines Jahres bei ungefähr 6 bis 12 von 10.000 Frauen eine VTE auftritt.

Es wird geschätzt, dass im Verlauf eines Jahres ungefähr 6<sup>1</sup> von 10.000 Frauen, die ein Levonorgestrel-haltiges KHK anwenden, eine VTE erleiden.

Begrenzte epidemiologische Daten lassen vermuten, dass das Risiko für eine VTE bei Dienogest-haltigen KHK ähnlich wie bei Levonorgestrel-haltigen KHK ist.

Diese Anzahl an jährlichen VTE ist niedriger als die erwartete Anzahl während der Schwangerschaft oder in der Zeit nach der Geburt.

VTE verlaufen in 1–2% der Fälle tödlich.

#### Risikofaktoren für VTE

Das Risiko für venöse thromboembolische Komplikationen bei Anwenderinnen von KHK kann deutlich ansteigen, wenn bei der Anwenderin zusätzliche Risikofaktoren bestehen, insbesondere wenn mehrere Risikofaktoren vorliegen (siehe Tabelle auf Seite 3 oben).

Luvyna® ist kontraindiziert, wenn bei einer Frau mehrere Risikofaktoren gleichzeitig bestehen, die sie insgesamt einem hohen Risiko für eine Venenthrombose aussetzen (siehe Abschnitt 4.3).

Weist eine Frau mehr als einen Risikofaktor auf, ist es möglich, dass der Anstieg des Risikos das Risiko der Summe der einzelnen Faktoren übersteigt. In diesem Fall muss ihr Gesamtrisiko für eine VTE in Betracht gezogen werden. Wenn das Nutzen/Risiko-Verhältnis als ungünstig erachtet wird, darf ein KHK nicht verschrieben werden (siehe Abschnitt 4.3).

Es besteht kein Konsens über die mögliche Rolle von Varizen und oberflächlicher Thrombophlebitis bezüglich des Beginns oder Fortschreitens einer Venenthrombose.

Das erhöhte Risiko einer Thromboembolie in der Schwangerschaft und insbesondere während der 6-wöchigen Dauer des Wochenbetts muss berücksichtigt werden (Informationen zu „Schwangerschaft und Stillzeit“, siehe Abschnitt 4.6).

<sup>1</sup> Mittelwert der Spannweite 5–7 pro 10.000 Frauenjahre, auf der Grundlage eines relativen Risikos für Levonorgestrel-haltige KHK versus Nichtanwendung von ungefähr 2,3 bis 3,6

Tabelle: Risikofaktoren für VTE

Risikofaktor	Anmerkung
Adipositas (Body-Mass-Index über 30 kg/m <sup>2</sup> )	Das Risiko nimmt mit steigendem BMI deutlich zu. Besonders wichtig, wenn weitere Risikofaktoren vorliegen.
Längere Immobilisierung, größere Operationen, jede Operation an Beinen oder Hüfte, neurochirurgische Operation oder schweres Trauma  Hinweis: Eine vorübergehende Immobilisierung einschließlich einer Flugreise von > 4 Stunden Dauer kann ebenfalls einen Risikofaktor für eine VTE darstellen, insbesondere bei Frauen mit weiteren Risikofaktoren.	In diesen Fällen ist es ratsam, die Anwendung der Tablette (bei einer geplanten Operation mindestens vier Wochen vorher) zu unterbrechen und erst zwei Wochen nach der kompletten Mobilisierung wieder aufzunehmen. Es ist eine andere Verhütungsmethode anzuwenden, um eine ungewollte Schwangerschaft zu verhindern.  Eine antithrombotische Therapie muss erwogen werden, wenn Luvyna® nicht vorab abgesetzt wurde.
Familiäre Vorbelastung (jede venöse Thromboembolie bei einem Geschwister- oder Elternteil, insbesondere in relativ jungen Jahren, z. B. jünger als 50 Jahre).	Bei Verdacht auf eine genetische Prädisposition ist die Frau zur Beratung an einen Spezialisten zu überweisen, bevor eine Entscheidung über die Anwendung eines KHK getroffen wird.
Andere Erkrankungen, die mit einer VTE verknüpft sind.	Krebs, systemischer Lupus erythematodes, hämolytisches urämisches Syndrom, chronisch entzündliche Darmerkrankung (Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa) und Sichelzellerkrankheit
Zunehmendes Alter	Insbesondere älter als 35 Jahre

**Symptome einer VTE (tiefe Beinvenenthrombose und Lungenembolie)**

Beim Auftreten von Symptomen ist den Anwenderinnen anzuraten, unverzüglich ärztliche Hilfe in Anspruch zu nehmen und das medizinische Fachpersonal darüber zu informieren, dass sie ein KHK anwenden.

Bei einer tiefen Beinvenenthrombose (TVT) können folgende Symptome auftreten:

- unilaterale Schwellung des Beins und/oder Fußes oder entlang einer Beinvene;
- Schmerz oder Druckschmerz im Bein, der möglicherweise nur beim Stehen oder Gehen bemerkt wird,

- Erwärmung des betroffenen Beins; gerötete oder entfärbte Haut am Bein.

Bei einer Lungenembolie (LE) können folgende Symptome auftreten:

- plötzliches Auftreten unerklärlicher Kurzatmigkeit oder schnellen Atmens;
- plötzlich auftretender Husten möglicherweise in Verbindung mit Hämoptyse;
- stechender Brustschmerz;
- starke Benommenheit oder Schwindelgefühl;
- schneller oder unregelmäßiger Herzschlag.

Einige dieser Symptome (z. B. „Kurzatmigkeit“, „Husten“) sind unspezifisch und kön-

nen als häufiger vorkommende und weniger schwerwiegende Ereignisse fehlinterpretiert werden (z. B. als Atemwegsinfektionen).

Andere Anzeichen für einen Gefäßverschluss können plötzlicher Schmerz sowie Schwellung und leicht bläuliche Verfärbung einer Extremität sein.

Tritt der Gefäßverschluss im Auge auf, können die Symptome von einem schmerzlosen verschwommenen Sehen bis zu einem Verlust des Sehvermögens reichen. In manchen Fällen tritt der Verlust des Sehvermögens sehr plötzlich auf.

**Risiko für eine arterielle Thromboembolie (ATE)**

Epidemiologische Studien haben die Anwendung von KHK mit einem erhöhten Risiko für arterielle Thromboembolie (Myokardinfarkt) oder apoplektischen Insult (z. B. transitorische ischämische Attacke, Schlaganfall) in Verbindung gebracht. Arterielle thromboembolische Ereignisse können tödlich verlaufen.

**Risikofaktoren für ATE**

Das Risiko für arterielle thromboembolische Komplikationen oder einen apoplektischen Insult bei Anwenderinnen von KHK erhöht sich bei Frauen, die Risikofaktoren aufweisen (siehe Tabelle unten links). Luvyna® ist kontraindiziert bei Frauen, die einen schwerwiegenden oder mehrere Risikofaktoren für eine ATE haben, die sie einem hohen Risiko für eine Arterienthrombose aussetzen (siehe Abschnitt 4.3). Weist eine Frau mehr als einen Risikofaktor auf, ist es möglich, dass der Anstieg des Risikos das Risiko der Summe der einzelnen Faktoren übersteigt. In diesem Fall muss ihr Gesamtrisiko betrachtet werden. Bei Vorliegen eines ungünstigen Nutzen/Risiko-Verhältnisses darf ein KHK nicht verschrieben werden (siehe Abschnitt 4.3).

**Symptome einer ATE**

Beim Auftreten von Symptomen ist den Frauen anzuraten, unverzüglich ärztliche Hilfe in Anspruch zu nehmen und das medizinische Fachpersonal darüber zu informieren, dass sie ein KHK anwenden.

Bei einem apoplektischen Insult können folgende Symptome auftreten:

- plötzliches Taubheitsgefühl oder Schwäche in Gesicht, Arm oder Bein, besonders auf einer Körperseite;
- plötzliche Gehschwierigkeiten, Schwindelgefühl, Gleichgewichtsverlust oder Koordinationsstörungen;
- plötzliche Verwirrtheit, Sprech- oder Verständnisschwierigkeiten;
- plötzliche Sehstörungen in einem oder beiden Augen;
- plötzliche, schwere oder länger anhaltende Kopfschmerzen unbekannter Ursache;
- Verlust des Bewusstseins oder Ohnmacht mit oder ohne Krampfanfall.

Vorübergehende Symptome deuten auf eine transitorische ischämische Attacke (TIA) hin.

Bei einem Myokardinfarkt (MI) können folgende Symptome auftreten:

- Schmerz, Unbehagen, Druck, Schweregefühl, Enge- oder Völlegefühl in Brust, Arm oder unterhalb des Sternums;

Tabelle: Risikofaktoren für ATE

Risikofaktor	Anmerkung
Zunehmendes Alter	Insbesondere älter als 35 Jahre
Rauchen	Frauen ist anzuraten, nicht zu rauchen, wenn Sie ein KHK anwenden möchten. Frauen über 35 Jahren, die weiterhin rauchen, ist dringend zu empfehlen, eine andere Verhütungsmethode anzuwenden.
Hypertonie	
Adipositas (Body-Mass-Index über 30 kg/m <sup>2</sup> )	Das Risiko nimmt mit steigendem BMI deutlich zu. Besonders wichtig bei Frauen mit zusätzlichen Risikofaktoren.
Familiäre Vorbelastung (jede arterielle Thromboembolie bei einem Geschwister- oder Elternteil, insbesondere in relativ jungen Jahren, d. h. jünger als 50 Jahre).	Bei Verdacht auf eine genetische Prädisposition ist die Frau zur Beratung an einen Spezialisten zu überweisen, bevor eine Entscheidung über die Anwendung eines KHKs getroffen wird.
Migräne	Ein Anstieg der Häufigkeit oder des Schweregrads der Migräne während der Anwendung von KHK (die einem zerebrovaskulären Ereignis vorausgehen kann) kann ein Grund für ein sofortiges Absetzen sein.
Andere Erkrankungen, die mit unerwünschten Gefäßereignissen verknüpft sind.	Diabetes mellitus, Hyperhomocysteinämie, Erkrankung der Herzklappen und Vorhofflimmern, Dyslipoproteinämie und systemischer Lupus erythematodes.

- in den Rücken, Kiefer, Hals, Arm, Magen ausstrahlende Beschwerden;
- Völlegefühl, Indigestion oder Erstickungsgefühl;
- Schwitzen, Übelkeit, Erbrechen oder Schwindelgefühl;
- extreme Schwäche, Angst oder Kurzatmigkeit;
- schnelle oder unregelmäßige Herzschläge.

## Tumoren

### Zervix

In einigen epidemiologischen Untersuchungen wurde über ein erhöhtes Zervixkarzinom-Risiko bei Langzeitanwendung von KOK (> 5 Jahre) berichtet. Kontrovers diskutiert wird nach wie vor, welche Rolle hier die schwer fassbaren Auswirkungen des Sexualverhaltens und andere Faktoren wie eine Infektion mit dem humanen Papillomavirus (HPV) spielen.

### Mamma

Eine Metaanalyse, in die 54 epidemiologische Untersuchungen eingingen, ergab ein geringfügig erhöhtes relatives Risiko (RR = 1,24) für Brustkrebs bei Frauen, die zurzeit KOK anwenden. Das erhöhte Risiko geht im Verlauf von 10 Jahren nach dem Absetzen von KOK schrittweise wieder auf das altersentsprechende Risiko zurück. Da bei Frauen unter 40 Jahren Brustkrebs selten auftritt, ist die Anzahl der zusätzlich diagnostizierten Brustkrebsfälle bei Anwenderinnen, die gegenwärtig oder in letzter Zeit KOK genommen haben, gering im Verhältnis zum Gesamtrisiko, an Brustkrebs zu erkranken.

Diese Studien liefern keine Beweise für die Ursachenfindung. Das beobachtete Muster des erhöhten Risikos könnte aufgrund einer früheren Diagnose von Brustkrebs bei Frauen, die KOK anwenden, die biologische Wirkung des KOKs oder eine Kombination aus beiden Möglichkeiten sein. Die diagnostizierten Brustkrebsfälle bei Immer-Anwenderinnen neigen weniger klinisch fortgeschritten zu sein als diagnostizierte Krebsfälle bei Niemals-Anwenderinnen.

### Leber

In seltenen Fällen wurde über benigne Lebertumoren und noch seltener über maligne Lebertumoren bei Anwenderinnen von KOK berichtet. In Einzelfällen führten diese Tumoren zu lebensbedrohlichen intraabdominellen Blutungen. Differentialdiagnostisch sollte an einen Lebertumor gedacht werden, wenn bei Frauen, die KOK einnehmen, starke Oberbauchschmerzen, Lebervergrößerung oder Zeichen einer intraabdominellen Blutung auftreten.

Durch die Anwendung von höher dosierten KOK (50 µg Ethinylestradiol) verringert sich das Risiko von Endometrium- und Ovarialkarzinom. Ob dies auch für niedriger dosierte KOK gilt, muss noch bestätigt werden.

## Sonstige Erkrankungen

### Hypertonie

Obwohl bei vielen Frauen, die KOK einnehmen, von einem geringen Blutdruckanstieg berichtet wurde, sind klinisch relevante Blutdruckerhöhungen selten. Wenn sich jedoch während der Anwendung eines KOK eine anhaltende Erhöhung des Blut-

druckes entwickelt, sollte der Arzt das Absetzen des KOK in Erwägung ziehen und den Bluthochdruck behandeln. Wenn es angemessen erscheint, kann die Einnahme des KOK wieder aufgenommen werden, wenn sich die Blutdruckwerte unter der antihypertensiven Therapie normalisiert haben. Wenn jedoch unter der Anwendung eines KOK bei vorbestehender Hypertonie anhaltend erhöhte Blutdruckwerte oder ein signifikanter Blutdruckanstieg nicht adäquat auf eine blutdrucksenkende Therapie ansprechen, muss das KOK abgesetzt werden.

### Chloasma

Insbesondere bei Frauen mit anamnestisch bekanntem Chloasma gravidarum kann es gelegentlich zu Chloasma kommen. Bei Chloasma-Neigung sind daher unter der Anwendung von kombinierten oralen Kontrazeptiva Sonnenlicht und ultraviolette Strahlung zu meiden.

### Psychiatrische Erkrankungen

Depressive Verstimmungen 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.

### Hereditäres Angioödem

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

Frauen mit einer Hypertriglyzeridämie oder einer diesbezüglich positiven Familienanamnese können ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Pankreatitis unter der Einnahme von KOKs haben.

Die folgenden Erkrankungen sollen Berichten zufolge sowohl in der Schwangerschaft als auch unter Anwendung eines KOK auftreten bzw. sich verschlechtern. Ein Zusammenhang mit der Anwendung von KOK konnte bislang jedoch nicht eindeutig nachgewiesen werden: cholestatischer Ikterus und/oder Pruritus, Cholelithiasis, Porphyrie, systemischer Lupus erythematodes, hämolytisch-urämisches Syndrom, Sydenham-Chorea, Herpes gestationis, Otosklerosebedingte Mittelohrschwerhörigkeit.

Akute oder chronische Leberfunktionsstörungen machen eine Unterbrechung der Einnahme des KOK erforderlich, bis die Marker für die Leberfunktion wieder im Normalbereich liegen. 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 KOK erforderlich.

Obwohl KOK einen Einfluss auf die periphere Insulinresistenz und Glucosetoleranz haben können, liegen keinerlei Hinweise auf die Notwendigkeit einer Änderung der Dosierung bei Diabetikerinnen vor, die niedrig

dosierte KOK (< 0,05 mg Ethinylestradiol) anwenden. Diabetikerinnen müssen jedoch, insbesondere in der ersten Zeit der Anwendung eines KOK, sorgfältig überwacht werden.

Unter der Anwendung von KOK wurde auch über eine Verschlechterung endogener Depressionen, von Epilepsie, Morbus Crohn sowie Colitis ulcerosa berichtet.

### Verminderte Wirksamkeit

Die Wirksamkeit von KOK kann beeinträchtigt sein, wenn z.B. Tabletten vergessen werden (siehe Abschnitt 4.2) oder gastrointestinale Störungen auftreten (siehe Abschnitt 4.2) oder wenn gleichzeitig bestimmte andere Arzneimittel eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.5).

### Unregelmäßige Blutungen

Bei allen KOK kann es, insbesondere in den ersten Monaten der Anwendung, zu unregelmäßigen Blutungen (Schmier- oder Durchbruchblutungen) kommen. Eine diagnostische Abklärung dieser Zwischenblutungen ist deshalb erst nach einer Umstellungsphase von ungefähr drei Zyklen sinnvoll.

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

Es ist möglich, dass es bei einigen Anwenderinnen im einnahmefreien Intervall zu keiner Entzugsblutung kommt. Wenn das KOK wie unter Abschnitt 4.2 beschrieben eingenommen wurde, ist eine Schwangerschaft unwahrscheinlich. Wenn die Einnahme jedoch vor der ersten ausgebliebenen Entzugsblutung nicht vorschriftsmäßig erfolgt ist oder bereits zum zweiten Mal die Entzugsblutung ausgeblieben ist, muss eine Schwangerschaft mit Sicherheit ausgeschlossen werden, bevor die Anwendung des KOK fortgesetzt wird.

### Anstieg der ALT

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 Verhütungsmittel (KHK) verwendeten (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).

### Ärztliche Untersuchung

Vor der Einleitung oder Wiederaufnahme der Behandlung mit kombinierten oralen Kontrazeptiva muss eine vollständige Anamnese (inklusive Familienanamnese) erhoben und eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden. Der Blutdruck sollte gemessen und eine körperliche Untersuchung durchgeführt werden, die sich an den Gegenanzeigen (siehe Abschnitt 4.3) und Warnhinweisen (siehe Abschnitt 4.4) orientiert. Es ist wichtig, die Frau auf die Informationen

zu venösen und arteriellen Thrombosen hinzuweisen, einschließlich des Risikos von Luvyna® im Vergleich zu anderen KHK, die Symptome einer VTE und ATE, die bekannten Risikofaktoren und darauf, was im Falle einer vermuteten Thrombose zu tun ist.

Die Anwenderinnen sind zudem anzuweisen, die Packungsbeilage sorgfältig zu lesen und die darin gegebenen Ratschläge zu befolgen. Die Häufigkeit und Art der Untersuchungen sollte den gängigen Untersuchungsleitlinien entsprechen und individuell auf die Frau abgestimmt werden.

Die Anwenderinnen sind darüber aufzuklären, dass hormonale Kontrazeptiva nicht vor HIV-Infektionen (AIDS) und anderen sexuell übertragbaren Krankheiten schützen.

Patientinnen mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz, Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel, Sucrose-Isomaltase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Luvyna® nicht einnehmen.

#### 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 Luvyna®

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.

##### Vorgehensweise

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 dem KOK anwenden. Die Barrieremethode muss während der gesamten Dauer der gleichzeitigen Anwendung der Arzneimittel und bis zu 28 Tage nach Absetzen der Behandlung verwendet werden. Wenn eines dieser Arzneimittel auch dann noch weiter eingenommen werden muss, wenn eine Blisterpackung des KOK aufgebraucht ist, sollte direkt ohne das übliche einnahmefreie Intervall mit der Einnahme aus der nächsten Blisterpackung des KOK begonnen werden.

##### Langzeitbehandlung

Für Frauen, die längerfristig Leberenzym-induzierende Arzneimittel einnehmen müssen, wird eine andere verlässliche nicht-hormonale Empfängnisverhütung empfohlen.

Die folgenden Wechselwirkungen wurden in der Fachliteratur berichtet.

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

Barbiturate, Carbamazepin, Phenytoin, Primidon, Rifampicin und möglicherweise auch Oxcarbazepin, Topiramamat, Felbammat, Griseofulvin und Johanniskraut [*Hypericum perforatum*]-haltige pflanzliche Arzneimittel.

##### Substanzen mit unterschiedlicher Wirkung auf die Clearance von KOK

Viele HIV/HCV-Proteaseinhibitoren und nicht-nukleosidale Reverse-Transkriptase-Hemmer sowie auch Kombinationen von Beiden können bei gleichzeitiger Verabreichung mit KOK die Plasmakonzentrationen von Estrogenen und Gestagenen erhöhen oder senken. Diese Veränderungen können in einigen Fällen klinisch relevant sein.

Daher sollten die Fachinformationen der gleichzeitig verordneten HIV/HCV-Arzneimittel auf mögliche Wechselwirkungen und damit verbundene Empfehlungen überprüft werden. Im 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 KOK verringern (Enzyminhibitoren)

Die klinische Relevanz von potentiellen Interaktionen mit Enzyminhibitoren bleibt unklar. Gleichzeitige Anwendung von starken CYP3A4-Enzyminhibitoren kann die Plasmakonzentration von Estrogenen oder Gestagenen beider erhöhen. Für Etoricoxib in Dosierungen von 60 bis 120 mg/Tag wurde gezeigt, dass es die Plasmakonzentrationen von Ethinylestradiol 1,4- oder 1,6-fach erhöht, wenn gleichzeitig KOK genommen werden, die 0,035 mg Ethinylestradiol enthalten.

##### Einfluss von Luvyna® auf andere Arzneimittel

KOK können die Metabolisierung anderer Wirkstoffe beeinflussen. Entsprechend können Plasma- und Gewebekonzentrationen entweder erhöht (z. B. Cyclosporin) oder erniedrigt (z. B. Lamotrigin) werden.

Basierend auf *in-vitro*-Daten ist eine Inhibition von CYP-Enzymen durch Dienogest unwahrscheinlich bei Anwendung in therapeutischen Dosierungen.

Klinische Daten lassen vermuten, dass Ethinylestradiol die Clearance von CYP1A2-Substraten hemmt, und zu einer schwachen (z. B. Theophyllin) oder moderaten (z. B. Tizanidin) Erhöhung der Plasmakonzentrationen führt.

##### Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Anwendung mit Arzneimitteln, die Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir mit oder ohne Ribavirin enthalten, kann das Risiko von ALT-Erhöhungen steigern (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Deshalb müssen Luvyna® Anwenderinnen auf eine alternative Verhütungsmethode (z. B. Verhütungsmittel, die nur ein Progestin enthalten oder nicht-hormonelle Methoden) wechseln, bevor sie mit der Behandlung mit dieser Arzneimittelkombination beginnen.

Zwei Wochen nach Beendigung der Behandlung mit dieser Arzneimittelkombination kann mit Luvyna® wieder begonnen werden.

##### Laboruntersuchungen

Die Anwendung von steroidal 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-Fractionen, der Parameter des Kohlenhydratstoffwechsels sowie der Gerinnungs- und Fibrinolyseparameter. Im Allgemeinen bleiben diese Veränderungen jedoch innerhalb des Normbereichs.

#### 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

##### Schwangerschaft

Luvyna® ist während einer Schwangerschaft nicht indiziert.

Vor Beginn der Anwendung des Arzneimittels ist eine Schwangerschaft auszuschließen. Tritt unter der Anwendung eine Schwangerschaft ein, ist das Arzneimittel sofort abzusetzen.

In epidemiologischen Untersuchungen fand sich kein erhöhtes Risiko für kongenitale Anomalien bei Kindern, deren Mütter vor der Schwangerschaft orale Kontrazeptiva eingenommen hatten, und die meisten neueren epidemiologischen Untersuchungen zeigten keine teratogene Wirkung bei versehentlicher Einnahme in der Frühschwangerschaft. Solche Studien wurden mit Ethinylestradiol/Dienogest nicht durchgeführt.

Die zur Anwendung von Ethinylestradiol/Dienogest während der Schwangerschaft verfügbaren Daten sind zu begrenzt, um hinsichtlich negativer Auswirkungen von Ethinylestradiol/Dienogest auf die Schwangerschaft und die Gesundheit des Fetus bzw. des Neugeborenen Schlussfolgerungen zu ermöglichen. Bislang gibt es keine relevanten epidemiologischen Daten.

Tierstudien zeigten unerwünschte Wirkungen während der Trächtigkeit und Laktation (siehe Abschnitt 5.3). Aufgrund dieser Versuchsergebnisse bei Tieren kann eine unerwünschte hormonelle Wirkung der Wirkstoffe nicht ausgeschlossen werden. Allgemeine Erfahrungen mit KOK während der Schwangerschaft ergaben jedoch keine Hinweise auf unerwünschte Wirkungen beim Menschen.

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

##### Stillzeit

Die Laktation kann durch KOK beeinflusst werden, da diese zu einer Reduktion der Milchmenge und einer veränderten Zusammensetzung der Muttermilch führen können. Geringe Mengen steroidal Wirkstoffe von Kontrazeptiva und/oder ihrer Metaboliten können unter der Anwendung von KOK in die Muttermilch übergehen und Auswirkungen auf das Kind haben.

Daher soll Luvyna® bis zum vollständigen Abstillen des Kindes nicht angewendet werden.

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

Luvyna® hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

#### 4.8 Nebenwirkungen

Die Häufigkeiten von Nebenwirkungen, die in klinischen Studien (n = 4.942) während der Behandlung mit Dienogest/EE als orales Kontrazeptivum und von Frauen mit mittelschwerer Akne, die keine Gegenanzeigen für orale Kontrazeptiva aufweisen, und nach Versagen geeigneter lokaler Therapien beobachtet wurden, sind in der Tabelle unten zusammengefasst.

Die Häufigkeiten der möglichen Nebenwirkungen werden nach abnehmendem Schweregrad aufgelistet.

Die Häufigkeiten werden definiert als „Häufig“ (≥ 1/100 bis < 1/10), „Gelegentlich“ (≥ 1/1.000 bis < 1/100) und „Selten“ (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Um eine bestimmte Nebenwirkung zu beschreiben, ist der jeweils am besten zutreffenden MedDRA-Ausdruck aufgelistet. Synonyme oder verwandte Erkrankungen sind nicht aufgeführt, sollten aber dennoch in Betracht gezogen werden.

#### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Bei Anwenderinnen von KOKs wurde über die folgenden schweren unerwünschten Ereignisse berichtet, die in Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ erläutert werden:

#### Tumore

- Die Diagnosehäufigkeit von Brustkrebs ist bei Anwenderinnen von KOKs geringfügig erhöht. Da Brustkrebs bei Frauen unter 40 Jahren selten auftritt, ist das zusätzliche Risiko im Verhältnis zum Gesamtrisiko an Brustkrebs zu erkranken gering. Die Kausalität mit der Anwendung von KOKs ist nicht bekannt.
- Lebertumoren
- Zervixkarzinom

#### Andere Erkrankungen

- Frauen mit Hypertriglyceridämie (erhöhtes Risiko einer Pankreatitis bei Anwendung von KOKs)
- Hypertonie
- Auftreten oder Verschlechterung von Erkrankungen, für die ein Zusammenhang mit der Einnahme von KOKs nicht eindeutig nachgewiesen ist: cholestatischer Ikterus, Gallensteinbildung, Porphyrurie, systemischer Lupus erythematoses, hämolytisch urämisches Syndrom, Sydenham-Chorea, Herpes gestationis, Otosklerose-bedingter Hörverlust
- bei Frauen mit hereditärem Angioödem können exogen zugeführte Estrogene Symptome eines Angioödems auslösen oder verschlimmern
- Leberfunktionsstörungen
- Änderung der Glukosetoleranz oder Beeinflussung der peripheren Insulinresistenz
- Morbus Crohn, Colitis ulcerosa
- Chloasma

#### Wechselwirkungen

Durchbruchblutungen und/oder Versagen der kontrazeptiven Wirkung können aufgrund von Wechselwirkungen von KOK mit anderen Arzneimitteln (enzyminduzierende Arzneimittel) auftreten (siehe Abschnitt 4.5).

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Ver-

hältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

#### 4.9 Überdosierung

Die akute orale Toxizität von Ethinylestradiol und Dienogest ist sehr gering. Wenn z. B. ein Kind mehrere Luvyna®-Tabletten gleichzeitig einnimmt, sind toxische Symptome deshalb unwahrscheinlich. Symptome, die in einem solchen Fall auftreten können, sind Übelkeit und Erbrechen, bei jungen Mädchen leichte vaginale Blutungen. Eine spezielle Behandlung ist im Allgemeinen nicht erforderlich. Falls nötig, sollte eine unterstützende Behandlung durchgeführt werden.

### 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

#### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Gestagene und Estrogene, fixe Kombinationen, ATC Code: G03AA

Alle hormonalen Kontrazeptiva haben eine sehr geringe Versagerrate, wenn sie gemäß Anweisung angewendet werden. Die Versagerrate kann erhöht sein, wenn sie nicht gemäß Anweisung angewendet werden (z. B. Vergessen der Einnahme).

In klinischen Studien, die mit Ethinylestradiol/Dienogest durchgeführt wurden, wurde der folgende Pearl Index ermittelt: Unadjusted Pearl Index: 0,454 (oberes 95%-Konfidenzintervall: 0,701) Adjusted Pearl Index: 0,182 (oberes 95%-Konfidenzintervall: 0,358).

Luvyna® ist ein KOK mit Ethinylestradiol und dem Gestagen Dienogest.

Systemorganklasse (MedDRA v. 12.0)	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Vaginitis/Vulvovaginitis, vaginale Candidiasis oder vulvovaginale Pilzinfektionen	Salpingo-Oophoritis, Harnwegsinfektionen, Zystitis, Mastitis, Zervizitis, Pilzinfektionen, Candidiasis, Lippenherpes, Influenza, Bronchitis, Sinusitis, Infektionen der oberen Atemwege, virale Infektionen	
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)			uterines Leiomyom, Brustlipom	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Anämie	
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeit	
Endokrine Erkrankungen			Virilismus	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		erhöhter Appetit	Anorexie	
Psychiatrische Erkrankungen		depressive Verstimmung	Depression, mentale Störungen, Schlaflosigkeit, Schlafstörungen, Aggression	Stimmungsveränderungen, verminderte Libido, erhöhte Libido

Fortsetzung Tabelle auf Seite 7

Fortsetzung Tabelle

Systemorganklasse (MedDRA v. 12.0)	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Schwindel, Migräne	ischämischer Schlaganfall, zerebrovaskuläre Störungen, Dystonie	
Augenerkrankungen			trockenes Auge, Augenirritationen, Oscillopsie, Verschlechterung der Sehfähigkeit	Kontaktlinsenunverträglichkeit
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			plötzlicher Hörsturz, Tinnitus, Vertigo, Verschlechterung der Hörfähigkeit	
Herzkrankungen			kardiovaskuläre Störungen, Tachykardie <sup>1</sup>	
Gefäßerkrankungen		Hypertonie, Hypotonie	venöse Thromboembolie (VTE), arterielle Thromboembolie (ATE), Lungenembolie, Thrombophlebitis, diastolische Hypertonie, orthostatische Dysregulation, Hitzewallungen, Venenvarikose, Venenbeschwerden, Venenschmerzen	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			Asthma, Hyperventilation	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Abdominalschmerzen <sup>2</sup> , Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe	Gastritis, Enteritis, Dyspepsie	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Akne, Alopezie, Ausschlag <sup>3</sup> , Pruritus <sup>4</sup>	allergische Dermatitis, atopische Dermatitis/ Neurodermitis, Ekzem, Psoriasis, Hyperhidrose, Chloasma, Pigmentstörungen/ Hyperpigmentation, Seborrhoe, Kopfschuppen, Hirsutismus, Hautveränderungen, Hautreaktionen, Orangenhaut, Spidernävus	Urtikaria, Erythema nodosum, Erythema multiforme
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen			Rückenschmerzen, muskuloskeletale Beschwerden, Myalgie, Schmerzen in den Extremitäten	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Brustschmerzen <sup>5</sup>	irreguläre Abbruchblutung <sup>6</sup> , Zwischenblutungen <sup>7</sup> , Brustvergrößerung <sup>8</sup> , Brustödem, Dysmenorrhoe, vaginaler Ausfluss, Ovarialzyste, Beckenschmerzen	Zervikale Dysplasie, Zysten der Adnexa uteri, Schmerzen der Adnexa uteri, Brustzyste, fibrozystische Mastopathie, Dyspareunie, Galaktorrhoe, Menstruationsstörungen	Brustsekretion
Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen			Manifestation einer asymptomatischen akzessorischen Brust	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Müdigkeit <sup>9</sup>	Brustkorbschmerzen, periphere Ödeme, influenzaähnliche Erkrankungen, Entzündung, Pyrexie, Reizbarkeit	Flüssigkeitsretention
Untersuchungen		Gewichtszunahme	Erhöhung der Bluttriglyzeride, Hypercholesterolämie Gewichtsabnahme Gewichtsveränderung	

<sup>1</sup> Einschließlich Erhöhung der Herzfrequenz

<sup>2</sup> Einschließlich Schmerzen im oberen und unteren Abdomen, abdominale Beschwerden, Blähungen

<sup>3</sup> Einschließlich makuläres Exanthem

<sup>4</sup> Einschließlich generalisierter Pruritus

<sup>5</sup> Einschließlich Brustbeschwerden und Brustspannen

<sup>6</sup> Einschließlich Menorrhagie, Hypomenorrhoe, Oligomenorrhoe und Amenorrhoe

<sup>7</sup> Bestehend aus vaginaler Hämorrhagie und Metrorrhagie

<sup>8</sup> Einschließlich Brustanschwellung/Schwellung

<sup>9</sup> Einschließlich Asthenie und Unwohlsein

Die kontrazeptive Wirkung von Luvyna® beruht auf dem Zusammenwirken verschiedener Faktoren, wobei die Ovulationshemmung und Veränderungen der vaginalen Sekretion als die wichtigsten anzusehen sind.

Dienogest ist ein Nortestosteronderivat mit einer im Vergleich zu anderen synthetischen Gestagenen 10- bis 30-mal geringeren *in-vitro*-Affinität zum Progesteronrezeptor. *In-vivo*-Daten bei Tieren zeigten eine starke gestagene Wirkung und eine antiandrogene Wirkung. Dienogest hat *in vivo* keine signifikante androgene, mineralokortikoide oder glukokortikoide Wirkung.

Die Ovulationshemmdosis von Dienogest allein wurde mit 1 mg/Tag bestimmt.

Durch die Anwendung von höher dosierten KOK (50 µg Ethinylestradiol) verringert sich das Risiko von Endometrium- und Ovarialkarzinom. Ob dies auch für niedriger dosierte KOK gilt, muss noch bestätigt werden.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

- Ethinylestradiol

### Resorption

Ethinylestradiol wird nach der Einnahme rasch und vollständig resorbiert. Maximale Serumkonzentrationen von ca. 67 pg/ml werden innerhalb von 1,5 bis 4 Stunden erreicht. Während der Resorption und der ersten Leberpassage wird Ethinylestradiol in beträchtlichem Ausmaß metabolisiert, wodurch eine mittlere orale Bioverfügbarkeit von ca. 44 % resultiert.

### Verteilung

Ethinylestradiol wird stark aber unspezifisch an Serumalbumin gebunden (ungefähr zu 98 %) und induziert eine Erhöhung der Serumkonzentrationen von SHBG (sexuallhormonbindendes Globulin). Das scheinbare Verteilungsvolumen wurde mit 2,8 bis 8,6 l/kg bestimmt.

### Biotransformation

Ethinylestradiol unterliegt einer präsystemischen Konjugation sowohl in der Dünndarmmukosa als auch der Leber.

Es wird primär durch aromatische Hydroxylierung metabolisiert, aber eine Vielzahl von hydroxylierten und methylierten Metaboliten werden gebildet. Diese liegen als freie Metaboliten und Glucuronid- und Sulfatkonjugate vor.

Die Clearance-Rate beträgt etwa 2,3 bis 7 ml/min/kg.

### Ausscheidung

Die Ethinylestradiol-Serumspiegel sinken in 2 Phasen mit Halbwertszeiten von ungefähr 1 Stunde bzw. 10 bis 20 Stunden ab. Ethinylestradiol wird nicht in unveränderter Form ausgeschieden. Die Ethinylestradiol-Metaboliten werden über den Urin und die Galle im Verhältnis 4:6 ausgeschieden. Die Eliminationshalbwertszeit der Metaboliten beträgt ungefähr einen Tag.

### Steady-state-Bedingungen

Steady-state-Bedingungen werden in der zweiten Hälfte des Behandlungszyklus erreicht, wenn die Serumspiegel von Ethinylestradiol etwa 2-mal höher im Vergleich zur Einzeldosis sind.

- Dienogest

### Resorption

Dienogest wird nach oraler Gabe rasch und nahezu vollständig resorbiert. Maximale Serumkonzentrationen von 51 ng/ml werden nach ca. 2,5 Stunden nach einmaliger Einnahme von Ethinylestradiol/Dienogest erreicht. Eine absolute Bioverfügbarkeit von ca. 96 % wurde in Kombination mit Ethinylestradiol nachgewiesen.

### Verteilung

Dienogest wird an das Serumalbumin gebunden und bindet nicht an SHBG oder kortikosteroidbindendes Globulin (CBG). Ungefähr 10 % der Gesamtserumwirkstoffkonzentrationen liegen als freies Steroid vor. 90 % sind unspezifisch an Albumin gebunden. Der durch das Ethinylestradiol induzierte SHBG-Anstieg beeinflusst die Serumproteinbindung von Dienogest nicht. Das scheinbare Verteilungsvolumen von Dienogest liegt im Bereich von 37 bis 45 l.

### Biotransformation

Dienogest wird vorwiegend durch Hydroxylierung und durch Konjugation zu endokrinologisch weitgehend inaktiven Metaboliten abgebaut. Diese Metaboliten werden sehr schnell aus dem Plasma eliminiert, sodass neben dem unveränderten Dienogest im menschlichen Plasma kein wesentlicher Metabolit gefunden wurde. Die totale Clearance (Cl/F) nach einmaliger Gabe liegt bei 3,6 l/h.

### Ausscheidung

Die Dienogest-Serumspiegel sinken mit einer Halbwertszeit im Bereich von etwa 9 Stunden ab. Nur vernachlässigbare Mengen Dienogest werden renal in unveränderter Form ausgeschieden. Nach oraler Gabe von 0,1 mg Dienogest pro kg Körpergewicht beträgt das Verhältnis von renaler zu fäkaler Exkretion 3,2. Innerhalb von 6 Tagen werden ca. 86 % der applizierten Dosis eliminiert, wobei der Hauptteil, d.h. 42 % in den ersten 24 Stunden hauptsächlich über den Urin ausgeschieden wird.

### Steady-state-Bedingungen

Die Pharmakokinetik von Dienogest wird nicht durch den SHBG-Spiegel beeinflusst. Bei täglicher Einnahme steigen die Serum-Wirkstoffspiegel ungefähr um das 1,5fache und erreichen nach 4-tägiger Verabreichung den Steady State.

## 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Studien mit Ethinylestradiol und Dienogest bestätigten die erwarteten estrogenen und gestagenen Effekte.

Die im Rahmen von konventionellen Studien erhobenen präklinischen Daten zur Toxizität nach wiederholter Gabe, Genotoxizität, Karzinogenität und Reproduktionstoxizität zeigten kein spezielles Risiko für den Menschen. Es muss jedoch berücksichtigt werden, dass Sexualhormone das Wachstum verschiedener hormonabhängiger Gewebe und Tumoren fördern können.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

#### Tablettenkern

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

#### Filmüberzug

Hypromellose  
Macrogol 400  
Titandioxid (E171)

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern und in der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PVDC/Aluminium-Blisterpackung, Packungsgrößen: 21 und 3 × 21 und 6 × 21 Filmtabletten.

Die Blisterpackungen werden in Packungen mit einem Etui für die Blisterpackung geliefert.

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

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

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

Hormosan Pharma GmbH  
Hanauer Landstraße 139–143  
60314 Frankfurt am Main  
Tel.: 069/478730  
Fax: 069/4787316  
E-Mail: info@hormosan.de  
www.hormosan.de

## 8. ZULASSUNGSNUMMER

96388.00.00

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:  
26. Juni 2018

## 10. STAND DER INFORMATION

November 2018

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55  
60329 Frankfurt