

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Navela 1,5 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält 1,5 mg Levonorgestrel.

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

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette.

Die Tablette ist rund und weiß, mit einem Durchmesser von ca. 6 mm und mit der Prägung „C“ auf der einen und „1“ auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung

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

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

Frauen, die enzyminduzierende Arzneimittel innerhalb der letzten 4 Wochen eingenommen haben und eine Notfallkontrazeption benötigen, wird empfohlen, eine nicht-hormonale Notfallkontrazeption zu verwenden, d. h. eine Kupferspirale, oder eine doppelte Dosis Levonorgestrel (d. h. 2 Tabletten zusammen eingenommen) einzunehmen, wenn diese Frauen keine Kupferspirale verwenden können oder möchten (siehe Abschnitt 4.5).

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

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

Kinder und Jugendliche:

Die Anwendung von Navela in der Indikation Notfallkontrazeption ist für Kinder im präpubertären Alter nicht relevant.

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

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

Begrenzte und nicht eindeutige Daten legen nahe, dass bei einem höheren Körpergewicht oder Body-Mass-Index (BMI) die Wirksamkeit von Navela verringert sein kann (siehe Abschnitt 5.1). Bei allen Frauen sollte, unabhängig vom Körpergewicht der Frau oder ihrem Body-Mass-Index (BMI), das Notfallkontrazeptivum schnellstmöglich nach einem ungeschützten Geschlechtsverkehr eingenommen werden.

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

Bei Frauen mit einem Risiko für eine ektopische Schwangerschaft (Salpingitis oder ektopische Schwangerschaft in der Anamnese) wird Navela deshalb nicht empfohlen. Die Anwendung von Navela bei Frauen mit schwerer Leberfunktionsstörung wird nicht empfohlen.

Schwere Malabsorptionssyndrome wie z. B. M. Crohn, können die Wirksamkeit von Navela beeinträchtigen.

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

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

Navela besitzt nicht die gleiche Wirksamkeit wie herkömmliche, regelmäßig anzuwendende kontrazeptive Methoden und ist nur als Notfallmaßnahme geeignet. Frauen, die wiederholt die Verordnungen eines Notfallkontrazeptivums fordern, soll zur Anwendung von Langzeitkontrazeptiva geraten werden.

Die Anwendung eines Notfallkontrazeptivums ersetzt nicht die notwendigen Schutzmaßnahmen gegen sexuell übertragbare Krankheiten.

Diese Arzneimittel enthält Lactose. Patientinnen mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Navela nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Der Metabolismus von Levonorgestrel ist bei gleichzeitiger Anwendung von Leberenzyminduktoren beschleunigt, hauptsächlich durch CYP3A4-Enzyminduktoren. Es wurde festgestellt, dass die gleichzeitige Anwendung von Efavirenz die Plasmaspiegel von Levonorgestrel (AUC) um ungefähr 50 % verringert.

Zu den Arzneimitteln, von denen vermutet wird, dass sie eine ähnliche Fähigkeit haben, die Plasmaspiegel von Levonorgestrel zu verringern, gehören Barbiturate (einschließlich Primidon), Phenytoin, Carbamazepin, pflanzliche Arzneimittel, die *Hypericum perforatum* (Johanniskraut) enthalten, Rifampicin, Ritonavir, Rifabutin und Griseofulvin.

Für Frauen, die innerhalb der letzten 4 Wochen enzyminduzierende Arzneimittel eingenommen haben und die eine Notfallkontrazeption benötigen, sollte die Anwendung einer nicht-hormonalen Notfallkontrazeption (d. h. eine Kupferspirale) in Erwägung gezogen werden. Für Frauen, die keine Kupferspirale verwenden können oder möchten, ist die Einnahme einer doppelten Dosis Levonorgestrel (z. B. 3000 Mikrogramm innerhalb von 72 Stunden nach dem ungeschützten Verkehr) eine Alternative, obwohl diese spezielle Kombination (eine doppelte Dosis Levonorgestrel während der gleichzeitigen Einnahme eines Enzyminduktors) nicht untersucht worden ist.

Levonorgestrel-haltige Arzneimittel können das Risiko der Cyclosporintoxizität aufgrund der möglichen Hemmung des Cyclosporinmetabolismus erhöhen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Navela darf nicht an Schwangere verabreicht werden; es führt nicht zum Abbruch einer Schwangerschaft. Begrenzte epidemiologische Daten geben keinen Hinweis für schädliche Effekte auf den Fetus bei bestehender Schwangerschaft. Es gibt aber keine klinischen Daten über mögliche Folgen, wenn Dosen von mehr als 1,5 mg

Levonorgestrel eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.3).

Stillzeit

Levonorgestrel tritt in die Muttermilch über: Eine mögliche Levonorgestrel-Exposition für den Säugling kann reduziert werden, indem die Tablette unmittelbar nach dem Stillen eingenommen und das Stillen nach der Einnahme von Navela vermieden wird.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

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

4.8 Nebenwirkungen

Die am häufigsten berichtete Nebenwirkung war Übelkeit.

Siehe Tabelle

Aus Post-Marketing-Überwachungen wurden weitere folgende Nebenwirkungen berichtet:

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr selten (< 1/10.000): Bauchschmerzen

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Sehr selten (1/10.000): Ausschlag, Urtikaria, Pruritus

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Sehr selten (< 1/10.000): Beckenschmerzen, Dysmenorrhoe

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sehr selten (< 1/10.000): Gesichtssödem

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Sexualhormone und Modulatoren des Genitalsystems, Notfallkontrazeptiva, ATC-Code: G03AD01

Systemorganklasse MedDRA 14.1	Häufigkeit von Nebenwirkungen	
	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerz	Schwindel
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit, Schmerzen im unteren Abdomen	Durchfall, Erbrechen
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	unabhängig von der Menstruation auftretende Blutungen*	Regelblutung mehr als 7 Tage verspätet**, Zwischen- und Schmierblutungen, Spannungsgefühl der Brust
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Müdigkeit	

* Vorübergehend können Blutungsanomalien auftreten; bei den meisten Frauen setzt jedoch die nächste Regelblutung innerhalb von 5–7 Tagen zum erwarteten Termin ein.

** Ist die nächste Regelblutung mehr als 5 Tage überfällig, muss eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden.

Es liegen nur begrenzte und nicht eindeutige Daten zur kontrazeptiven Wirksamkeit bei einem hohen Körpergewicht/hohen BMI vor. Bei drei WHO-Studien wurde kein Trend hinsichtlich einer verringerten Wirksamkeit bei einem höheren Körpergewicht/BMI beobachtet (Tabelle 1 auf Seite 3), wohingegen in zwei anderen Studien (Creinin *et al.*, 2006 und Glasier *et al.*, 2010) bei einem höheren Körpergewicht oder BMI eine verringerte kontrazeptive Wirksamkeit beobachtet wurde (Tabelle 2 auf Seite 3). Bei beiden Metaanalysen blieb eine Einnahme zu einem Zeitpunkt von mehr als 72 Stunden nach dem ungeschützten Geschlechtsverkehr (d.h. eine Off-Label-Anwendung von Levonorgestrel) unberücksichtigt. Dies galt auch für Frauen, die weiterhin ungeschützten Geschlechtsverkehr hatten.

Wirkmechanismus

Der genaue Wirkmechanismus von Levonorgestrel ist nicht bekannt. Es wird angenommen, dass Levonorgestrel bei dem empfohlenen Dosierungsschema hauptsächlich durch Hemmung der Ovulation und Fertilisation wirkt, wenn der Geschlechtsverkehr in der präovulatorischen Phase, in der die Wahrscheinlichkeit der Fertilisation am größten ist, stattgefunden hat.

Levonorgestrel könnte auch Veränderungen des Endometriums bewirken, die eine Implantation beeinträchtigen. Falls die Implantation begonnen hat, ist Levonorgestrel unwirksam.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Ergebnisse einer randomisierten klinischen Doppelblindstudie aus dem Jahre 2001 (Lancet 2002; 360: 1803–1810) ergaben, dass die Einnahme einer Einzeldosis von 1500 Mikrogramm Levonorgestrel (innerhalb von 72 Stunden nach erfolgtem ungeschützten Geschlechtsverkehr) 84 % der zu erwartenden Schwangerschaften verhindert (verglichen mit 79 % bei Einnahme von zwei 750 Mikrogramm Tabletten im Abstand von 12 Stunden).

Bei Einnahme von Levonorgestrel nach dem empfohlenen Dosierregime ist keine

relevante Einflussnahme auf die Blutgerinnung bzw. den Fett- und Kohlenhydratstoffwechsel zu erwarten.

Kinder und Jugendliche

Eine prospektive Beobachtungsstudie hat gezeigt, dass bei 305 Behandlungen mit levonorgestrelhaltigen Notfallverhütungstabletten sieben Frauen schwanger wurden; dies ergibt eine Gesamtversagensrate von 2,3%. Die Versagensrate bei Frauen unter 18 Jahren (2,6% oder 4/153) war mit der Versagensrate bei Frauen im Alter von 18 Jahren oder älter vergleichbar (2,0% oder 3/152).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Oral verabreichtes Levonorgestrel wird rasch und nahezu vollständig resorbiert.

Verteilung

2 Stunden nach der Einnahme einer Tablette Navela wurde ein maximaler Wirkstoffspiegel im Serum von 18,5 ng/ml erreicht. Nach Erreichen der maximalen Serumspiegel fiel die Konzentration von Levonorgestrel mit einer mittleren Halbwertszeit von ca. 26 Stunden ab.

Biotransformation

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

Elimination

Die Exkretion der Metaboliten von Levonorgestrel erfolgt in etwa gleichen Teilen mit dem Urin und Stuhl. Die Biotransformation unterliegt den bekannten Abbauwegen des Steroidmetabolismus. Levonorgestrel wird in der Leber hydroxiliert und die Metaboliten werden als Glucuronidkonjugate ausgeschieden.

Es sind keine pharmakologisch aktiven Metaboliten bekannt.

Levonorgestrel wird an Serumalbumin und an sexualhormonbindendes Globulin (SHBG) gebunden. Lediglich ca. 1,5% liegen als freies Steroid vor, 65% sind spezifisch an SHBG gebunden.

Tabelle 1: Metaanalyse von drei WHO-Studien (Von Hertzen et al., 1998 und 2002; Dada et al., 2010)

BMI (kg/m ²)	Untergewichtig 0–18,5	Normal 18,5–25	Übergewichtig 25–30	Adipös ≥ 30
N gesamt	600	3952	1051	256
N Schwangerschaften	11	39	6	3
Schwangerschaftsrate	1,83 %	0,99 %	0,57 %	1,17 %
Konfidenzintervall	0,92–3,26	0,70–1,35	0,21–1,24	0,24–3,39

Tabelle 2: Metaanalyse der Studien Creinin et al., 2006 und Glasier et al., 2010

BMI (kg/m ²)	Untergewichtig 0–18,5	Normal 18,5–25	Übergewichtig 25–30	Adipös ≥ 30
N gesamt	64	933	339	212
N Schwangerschaften	1	9	8	11
Schwangerschaftsrate	1,56 %	0,96 %	2,36 %	5,19 %
Konfidenzintervall	0,04–8,40	0,44–1,82	1,02–4,60	2,62–9,09

Die absolute Bioverfügbarkeit von Levonorgestrel beträgt annähernd 100 % der verabreichten Dosis.

Etwa 0,1 % der von der Mutter aufgenommenen Dosis kann über die Muttermilch an den Säugling weitergegeben werden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Tierversuche mit hochdosiertem Levonorgestrel haben Virilisierungerscheinungen bei weiblichen Feten gezeigt.

Präklinische Daten konventioneller Studien zu Toxizität, Mutagenität und Kanzerogenität zeigen kein spezielles Anwendungsrisiko, welches über die Informationen hinausgeht, die in den anderen Abschnitten der Fachinformation erwähnt werden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mikrokristalline Cellulose
Lactose-Monohydrat
Poloxamer 188
Croscarmellose-Natrium
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Dieses Arzneimittel benötigt keine besonderen Aufbewahrungsbedingungen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Die Blisterpackungen bestehen aus PVC/PVDC/Aluminium.
Jede Faltschachtel enthält eine Blisterpackung mit einer Tablette.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Exeltis Germany GmbH
Adalperstraße 84
85737 Ismaning
Telefon: 089 4520529-0
Telefax: 089 4520529-99

8. ZULASSUNGSNUMMER

87600.00.00

9. DATUM DER ZULASSUNG/ VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung
14.01.2014

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2016

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Apothekenpflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt