ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Madonella mite 0,1 mg/0,02 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 0,1 mg Levonorgestrel und 0,02 mg Ethinylestradiol.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
Jede Filmtablette enthält 89,38 mg Lactose.

Im Filmüberzug sind Allurarot AC (E 129), Indigocarmin Aluminiumsalz (E 132) und Sojalecithin enthalten.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

Die Filmtabletten sind rosa, abgerundet und haben einen Durchmesser von ca. 5,7 mm.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Orale Kontrazeption

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Einnahme von Madonella mite Filmtabletten

Die Filmtabletten müssen jeden Tag etwa zur gleichen Zeit, falls erforderlich mit etwas Flüssigkeit, in der auf der Blisterpackung angegebenen Reihenfolge eingenommen werden. Über 21 aufeinander folgende Tage muss jeweils 1 Filmtablette täglich eingenommen werden. Mit der Einnahme der Filmtabletten aus der nächsten Packung wird nach einer 7-tägigen Einnahmepause begonnen, in der es üblicherweise zu einer Entzugsblutung kommt. Diese beginnt in der Regel 2 bis 3 Tage nach Einnahme der letzten Filmtablette und kann noch andauern, wenn mit der Einnahme aus der nächsten Packung begonnen wird.

Beginn der Einnahme von Madonella mite Filmtabletten

Keine vorausgegangene Einnahme von hormonellen Kontrazeptiva (im letzten Monat)

Mit der Einnahme der Filmtabletten ist am 1. Tag des natürlichen Zyklus der Frau (d.h. am 1. Tag ihrer Menstruationsblutung) zu beginnen. Ein Beginn an den Tagen 2-5 ist erlaubt, es wird jedoch während des ersten Zykluses empfohlen, für die ersten 7 Tage der Einnahme eine zusätzliche Barrieremethode anzuwenden.

Wechsel von einem anderen Kombinationspräparat zur hormonellen Kontrazeption (kombiniertes

orales Kontrazeptivum [KOK], Vaginalring, transdermales Pflaster)

Die Frau hat vorzugsweise am Tag nach der Einnahme der letzten aktiven Tablette (die letzte Tablette, die die Wirkstoffe enthält) ihres bisherigen KOK mit der Einnahme von Madonella mite zu beginnen; jedoch spätestens am Tag nach dem üblichen Tabletten-freien Intervall/am Tag nach der Einnahme der letzten wirkstofffreien Tablette ihres bisherigen KOK. Wurde zuvor ein Vaginalring oder ein transdermales Pflaster verwendet, hat die Frau mit der Einnahme von Madonella mite vorzugsweise am Tag dessen Entfernung zu beginnen, jedoch spätestens zu dem Zeitpunkt an dem die nächste Anwendung fällig gewesen wäre.

Wechsel von einem Gestagenmonopräparat (Minipille, Injektionspräparat, Implantat) oder von einem Gestagen-freisetzenden Intrauterinsystem (IUS)

Bei vorheriger Einnahme der Minipille kann an jedem Tag gewechselt werden (der Wechsel von einem Implantat oder IUS hat am Tag dessen Entfernung; der Wechsel von einem Injektionspräparat zum Zeitpunkt, an dem die nächste Injektion fällig wäre, zu erfolgen.). In jedem Fall jedoch ist der Frau während der ersten 7 Tage der Einnahme zusätzlich die Anwendung einer Barrieremethode anzuraten.

Nach einem Abort im ersten Trimenon

Die Frau kann sofort mit der Einnahme beginnen. In diesem Fall sind keine zusätzlichen empfängnisverhütenden Maßnahmen erforderlich.

Nach einer Geburt oder einem Abort im zweiten Trimenon

Stillende Frauen, siehe Abschnitt 4.6.

Den Frauen ist anzuraten, mit der Einnahme an Tag 21 bis Tag 28 nach der Geburt oder einem Abort im zweiten Trimenon zu beginnen. Bei einem späteren Beginn ist der Frau anzuraten, während der ersten 7 Tage der Einnahme zusätzlich eine Barrieremethode anzuwenden. Wenn bereits Geschlechtsverkehr stattgefunden hat, muss vor Beginn der Einnahme des KOK eine Schwangerschaft ausgeschlossen oder die erste Monatsblutung abgewartet werden.

<u>Vorgehen bei vergessener Einnahme der Filmtabletten</u>

Wurde der Einnahmezeitpunkt der Filmtablette um **weniger als 12 Stunden** überschritten, ist die kontrazeptive Wirksamkeit nicht vermindert. Die Frau muss die Filmtablette nehmen, sobald sie sich daran erinnert, und weitere Filmtabletten zum üblichen Zeitpunkt einnehmen.

Wurde der Einnahmezeitpunkt der Filmtablette um **mehr als 12 Stunden** überschritten, kann die kontrazeptive Wirksamkeit vermindert sein. Für das Vorgehen bei vergessener Einnahme gelten zwei Grundregeln:

1. Die Einnahme der Filmtabletten darf nie länger als 7 Tage unterbrochen werden.
2. Um eine ausreichende Suppression der Hypothalamus-Hypophysen-Ovarialachse zu erreichen, ist eine ununterbrochene Einnahme der Filmtabletten über 7 Tage erforderlich.

Entsprechend können für die tägliche Praxis folgende Empfehlungen gegeben werden:

1. Woche

Die Anwenderin nimmt die letzte vergessene Filmtablette ein, sobald sie sich daran erinnert, auch wenn dies bedeutet, dass 2 Filmtabletten zur gleichen Zeit einzunehmen sind. Die weitere Einnahme der Filmtabletten erfolgt dann zur gewohnten Zeit. Während der nächsten 7 Tage muss zusätzlich eine Barrieremethode, zum Beispiel Kondome angewendet werden. Wenn in den vergangenen 7 Tagen Geschlechtsverkehr stattgefunden hat, muss die Möglichkeit einer Schwangerschaft in Betracht gezogen werden. Das Risiko einer Schwangerschaft ist umso höher, je mehr Filmtabletten vergessen wurden und je näher dies zeitlich am filmtablettenfreien Intervall liegt.

2. Woche

Die Anwenderin nimmt die letzte vergessene Filmtablette ein, sobald sie sich daran erinnert, auch wenn dies bedeutet, dass 2 Filmtabletten zur gleichen Zeit einzunehmen sind. Die weitere Einnahme der Filmtabletten erfolgt dann zur gewohnten Zeit. Vorausgesetzt, dass die Einnahme der Filmtabletten an den 7 Tagen vor der ersten vergessenen Filmtablette korrekt erfolgt ist, besteht keine Notwendigkeit, zusätzliche Methoden der Schwangerschaftsverhütung anzuwenden. Wenn dies jedoch nicht der Fall ist, oder mehr als 1 Filmtablette vergessen wurde, ist die Anwendung zusätzlicher Verhütungsmethoden über 7 Tage anzuraten.

3. Woche

Aufgrund der bevorstehenden 7-tägigen Einnahmepause droht eine reduzierte Verlässlichkeit des Konzeptionsschutzes. Jedoch lässt sich eine Herabsetzung der empfängnisverhütenden Wirkung durch eine Anpassung des Einnahmeschemas verhindern. Bei Einhalten einer der beiden folgenden Vorgehensweisen besteht daher keine Notwendigkeit zusätzlicher kontrazeptiver Maßnahmen, vorausgesetzt, die Einnahme der Filmtabletten an den 7 Tagen vor der ersten vergessenen Filmtablette erfolgte korrekt. Wenn dies nicht der Fall ist, sollte der Frau geraten werden, die erste dieser beiden Möglichkeiten zu befolgen und außerdem in den nächsten 7 Tagen zusätzlich zu verhüten .

1. Die Anwenderin holt die Einnahme der letzten vergessenen Filmtablette nach, sobald sie sich daran erinnert, auch wenn dies bedeutet, dass zwei Filmtabletten zur gleichen Zeit eingenommen werden. Die weitere Einnahme der Filmtabletten erfolgt dann zur üblichen Zeit. Mit der Einnahme der Filmtabletten aus der nächsten Blisterpackung wird direkt nach Aufbrauchen der Filmtabletten der aktuellen Blisterpackung begonnen, d.h., zwischen den beiden Packungen liegt keine Einnahmepause. Es ist unwahrscheinlich, dass es bei der Anwenderin vor Aufbrauchen der zweiten Packung zu einer Abbruchblutung kommt, allerdings können an Tagen, an denen sie Filmtabletten einnimmt, Schmier- oder Durchbruchblutungen auftreten.
2. Die Anwenderin kann auch angewiesen werden, die Einnahme der Filmtabletten aus der aktuellen Blisterpackung abzubrechen. Sie hält daraufhin eine Einnahmepause von bis zu 7 Tagen ein, einschließlich jener Tage, an denen sie die Einnahme der Filmtabletten vergessen hat, und setzt anschließend die Einnahme mit der nächsten Blisterpackung fort.

Wenn die Anwenderin Filmtabletten vergessen hat und danach in der ersten normalen Einnahmepause keine Abbruchblutung eingetreten ist, muss die Möglichkeit einer Schwangerschaft in Betracht gezogen werden.

<u>Verhalten bei Störungen des Verdauungstrakts</u>

Bei schweren Störungen des Verdauungstrakts werden die Wirkstoffe möglicherweise nicht vollständig aufgenommen und es müssen zusätzliche empfängnisverhütende Maßnahmen angewendet werden. Bei Erbrechen innerhalb der ersten 3-4 Stunden nach der Einnahme der Filmtabletten gelten die Anwendungshinweise wie in Abschnitt 4.2 „Vorgehen bei vergessener Einnahme der Filmtabletten“. Wenn die Frau ihr übliches Schema zur Einnahme der Filmtabletten nicht ändern möchte, muss sie die zusätzliche(n) Filmtablette(n) aus einer weiteren Blisterpackung entnehmen.

Bei anhaltenden oder wiederkehrenden gastrointestinalen Störungen sollten zusätzliche empfängnisverhütende Maßnahmen ergriffen und der Arzt informiert werden.

<u>Wie man die Periode verschiebt oder verzögert</u>

Um die Entzugsblutung zu verzögern, fährt die Anwenderin direkt unter Auslassung der Einnahmepause mit der Einnahme einer anderen Blisterpackung Madonella mite fort. Die Einnahme kann so lange wie gewünscht fortgesetzt werden, bis zum Ende der zweiten Packung. Während der Verlängerung der Einnahme kann es zu Durchbruch- oder Schmierblutungen kommen. Anschließend an das normale 7-tägige, einnahmefreie Intervall wird die reguläre Einnahme von Madonella mite fortgesetzt.

Um den Beginn ihrer Menstruation auf einen anderen Wochentag, als die Frau von ihrem Schema gewohnt ist, zu verschieben, kann ihr geraten werden, das bevorstehende einnahmefreie Intervall um die gewünschte Anzahl von Tagen zu verkürzen. Je kürzer das einnahmefreie Intervall, desto höher ist das Risiko, dass die Entzugsblutung ausbleibt und während der Einnahme aus der folgenden Packung Durchbruch- bzw. Schmierblutungen auftreten (genau wie beim Hinauszögern der Menstruation).

Besondere Patientengruppen

Kinder
Madonella mite darf erst nach der ersten Menstruation eingenommen werden.

Ältere Personen
Nicht zutreffend. Madonella mite darf nach der Menopause nicht mehr eingenommen werden.

Leberfunktionsstörungen
Madonella mite ist bei Frauen mit schweren Lebererkrankungen kontraindiziert. Siehe auch Abschnitt „4.3 Gegenanzeigen".

Nierenfunktionsstörungen
Die Anwendung von Madonella mite bei Personen mit eingeschränkter Nierenfunktion wurden nicht spezifisch untersucht. Die vorhandenen Daten geben jedoch keinerlei Hinweis auf eine erforderliche Abänderung des Behandlungsschemas für diese Patientengruppe.

Art der Anwendung

Verabreichung: zur oralen Einnahme

4.3 Gegenanzeigen

Kombinierte hormonelle Kontrazeptiva (KHK) dürfen bei Vorliegen einer der nachfolgend aufgeführten Erkrankungen nicht angewendet werden. Sollte eine dieser Erkrankungen während der Einnahme des KHK zum ersten Mal auftreten, so muss das Produkt sofort abgesetzt werden.

- Bestehende oder Risiko für venöse Thromboembolie (VTE)
  - Venöse Thromboembolie – bestehende VTE (unter Therapie mit Antikoagulanzien) oder vorausgegangene VTE (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)
- Bestehende oder Risiko für eine arterielle Thromboembolie (ATE)
  - Arterielle Thromboembolie – bestehende arterielle Thromboembolie, vorausgegangene arterielle Thromboembolie (z.B. Myokardinfarkt) oder Erkrankung im Prodromalstadium (z.B. Angina pectoris)
  - Zerebrovaskuläre Erkrankung – bestehender Schlaganfall, vorausgegangener Schlaganfall oder vorausgegangene prodromale Erkrankung (z.B. transitorische ischämische Attacke, TIA)
  - Bekannte erbliche oder erworbene Prädisposition für eine arterielle Thromboembolie, wie z.B. Hyperhomocysteinämie und Antiphospholipid-Antikörper (Anticardiolipin-Antikörper, Lupus antikoagulans)
  - 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 Gefäßsymptomen
  - Schwere Hypertonie
  - Schwere Dyslipoproteinämie
- Schwere bestehende oder vorausgegangene Lebererkrankung, solange sich die Leberfunktionswerte nicht wieder normalisiert haben
- Bestehende oder vorausgegangene Lebertumoren (gutartig oder bösartig)
- Bekannte oder vermutete sexualhormonabhängige maligne Tumore (z.B. der Genitalorgane oder der Brust)
- Diagnostisch nicht abgeklärte vaginale Blutungen
- Bekannte oder vermutete Schwangerschaft
- Vorausgegangene Migräne mit fokalen neurologischen Symptomen
- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, Soja, Azofarbstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Madonella mite ist kontraindiziert für die gleichzeitige Anwendung mit Arzneimitteln, die Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir, Dasabuvir, Glecaprevir/Pibrentasvir oder Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir enthalten (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Warnhinweise

Die Eignung von Madonella mite sollte mit der Frau besprochen werden, falls eine der im Folgenden aufgeführten Erkrankungen oder Risikofaktoren vorliegt.
Bei einer Verschlechterung oder dem ersten Auftreten einer dieser Erkrankungen oder Risikofaktoren ist der Anwenderin anzuraten, sich an ihren Arzt zu wenden, um zu entscheiden, ob die Anwendung von Madonella mite beendet werden sollte.

Risiko für eine venöse Thromboembolie (VTE)

Epidemiologische Studien deuten auf einen Zusammenhang zwischen der Verwendung von KOK und einem erhöhten Risiko für arterielle und venöse thrombotische und thromboembolische Erkrankungen wie Myokardinfarkt, tiefe Venenthrombose, Lungenembolie und zerebrovaskuläre Ereignisse hin. Diese Fälle treten jedoch selten auf.

Die Anwendung jedes kombinierten hormonellen Kontrazeptivums (KHK) erhöht das Risiko für eine venöse Thromboembolie (VTE) im Vergleich zur Nichtanwendung. **Arzneimittel, die Levonorgestrel, Norgestimat oder Norethisteron enthalten, werden mit dem geringsten VTE-Risiko in Verbindung gebracht. Die Entscheidung, Madonella mite anzuwenden, darf nur nach einem Gespräch mit der Frau getroffen werden, bei dem sicherzustellen ist, dass sie das Risiko für eine VTE bei Anwendung von Madonella mite versteht, dass sie versteht, 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, entwickeln 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).

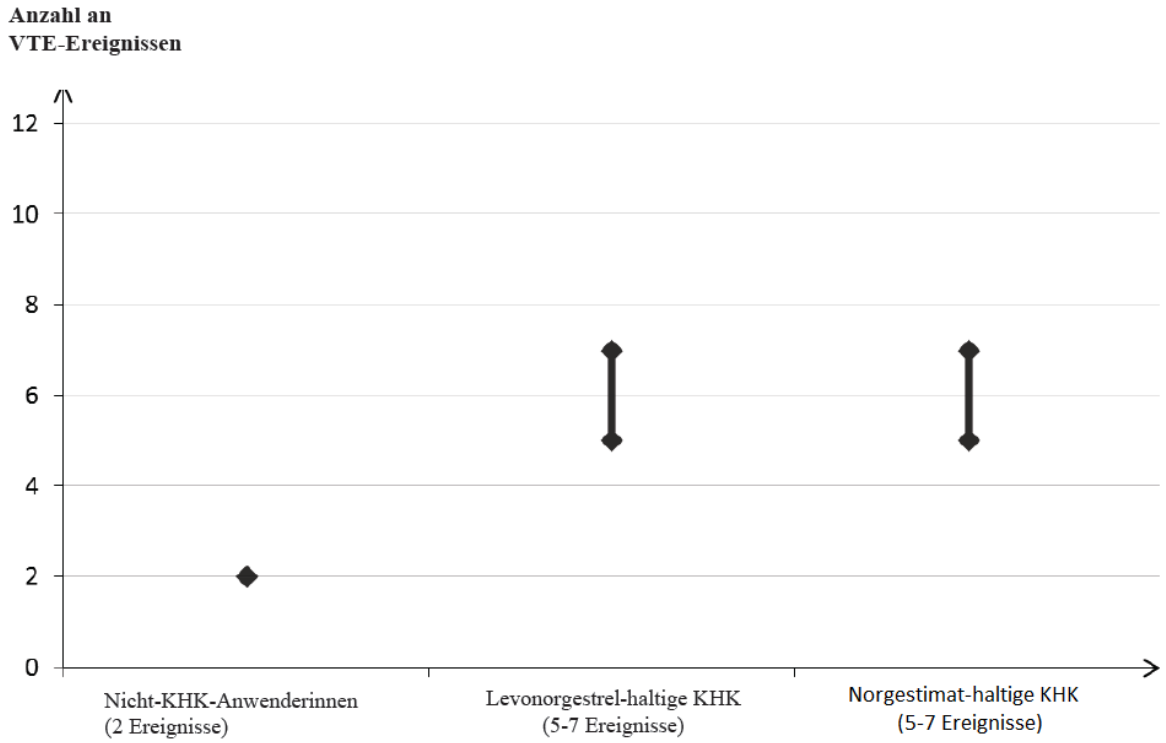
Ungefähr 6[1] von 10.000 Frauen, die ein Levonorgestrel-haltiges KHK anwenden, entwickeln im

[1] 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.

Verlauf eines Jahres eine VTE.

Die Anzahl an VTE pro Jahr unter niedrig dosierten KHK ist geringer als die erwartete Anzahl während der Schwangerschaft oder in der Zeit nach der Geburt.

VTE können in 1-2% der Fälle tödlich verlaufen.
Jährliche Anzahl an VTE-Ereignissen pro 10.000 Frauen



Äußerst selten wurde bei Anwenderinnen von KHK über eine Thrombose in anderen Blutgefäßen berichtet, wie z.B. in Venen und Arterien von Leber, Mesenterium, Nieren oder Retina.

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).
Madonella mite 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 größer ist als die Summe der einzelnen Risikofaktoren – in diesem Fall muss ihr Gesamtrisiko für eine VTE in Betracht gezogen werden. Wenn das Nutzen/Risiko-Verhältnis als ungünstig erachtet wird, darf kein KHK verschrieben werden (siehe Abschnitt 4.3).

Risikofaktoren für VTE

Risikofaktor	**Anmerkung**
Adipositas (Body-Mass-Index über 30 kg/m²)	Das Risiko nimmt mit steigendem BMI deutlich zu. Besonders wichtig in Betracht zu ziehen, wenn weitere Risikofaktoren vorliegen.
Längere Immobilisierung, größere Operationen, jegliche Operationen an	In diesen Fällen ist es ratsam, die Anwendung des Pflasters/der Filmtablette/des Vaginalrings (bei einer geplanten Operation mindestens vier Wochen

Risikofaktor	Anmerkung
Beinen oder am Becken, neurochirurgische Operation oder schweres Trauma Hinweis: Eine vorübergehende Immobilisierung einschließlich einer Flugreise von >4 Stunden kann ebenfalls einen Risikofaktor für eine VTE darstellen, insbesondere bei Frauen mit weiteren Risikofaktoren.	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 Madonella mite 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 KHKs getroffen wird.
Andere Erkrankungen, die im Zusammenhang mit einer VTE stehen.	Krebs, systemischer Lupus erythematodes, hämolytisches urämisches Syndrom, chronisch entzündliche Darmerkrankung (Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa) und Sichelzellkrankheit.
Zunehmendes Alter	Insbesondere über 35 Jahre.

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 zur „Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit“ siehe Abschnitt 4.6).

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 können 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 ist erhöht bei Frauen, die Risikofaktoren aufweisen (siehe Tabelle). Madonella mite 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 die Summe der einzelnen Risikofaktoren übersteigt. In diesem Fall muss ihr Gesamtrisiko betrachtet werden. Bei Vorliegen eines ungünstigen Nutzen/Risiko-Verhältnisses darf kein KHK verschrieben werden (siehe Abschnitt 4.3).

Risikofaktoren für ATE

Risikofaktor	**Anmerkung**
Zunehmendes Alter	Insbesondere über 35 Jahre.
Rauchen	Frauen sollten darauf hingewiesen werden, 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/m²)	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 (die einem zerebrovaskulären Ereignis vorausgehen kann) während der Anwendung von KHK 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.

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;
- 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.

Arterielle thromboembolische Ereignisse können lebensbedrohlich sein oder zum Tod führen.

Das Potenzial für ein erhöhtes synergistisches Thromboserisiko sollte bei Frauen in Betracht gezogen werden, die eine Kombination von Risikofaktoren oder einen höheren Schweregrad eines einzelnen Risikofaktors aufweisen. Dieses erhöhte Risiko kann größer sein als das einfache kumulative Risiko der Faktoren. Bei einer negativen Nutzen-Risiko-Bewertung sollte kein KOK verschrieben werden (siehe Abschnitt 4.3).
Biochemische Faktoren, die auf eine hereditäre oder erworbene Veranlagung für venöse oder arterielle Thrombosen hinweisen können, umfassen aktivierte Protein C (APC)-Resistenz, Hyperhomocysteinämie, Antithrombin-III-Mangel, Protein C-Mangel, Protein S-Mangel, Antiphospholipid-Antikörper (Anticardiolipin-Antikörper, Lupus-Antikoagulans).
Bei der Betrachtung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses sollte der Arzt berücksichtigen, dass eine angemessene Behandlung eines Zustands das damit verbundene Thromboserisiko verringern kann und dass das mit einer Schwangerschaft verbundene Risiko höher ist als das mit niedrig dosierten KOK (<0,05 mg Ethinylestradiol) alleine.

Tumorerkrankungen

Einige epidemiologische Studien weisen darauf hin, dass die langfristige Anwendung von KOK mit einem erhöhten Risiko für Gebärmutterhalskrebs verbunden ist. Es besteht aber noch immer Unstimmigkeit darüber, in welchem Ausmaß dieser Befund auch auf das Sexualverhalten und auf andere Faktoren, wie z.B. das humane Papillomavirus (HPV), zurückzuführen ist.

Eine Metaanalyse von 54 epidemiologischen Studien ergab, dass Frauen, die derzeit KOK einnehmen, ein geringfügig erhöhtes Brustkrebsrisiko (RR = 1,24) aufweisen. Das erhöhte Risiko geht innerhalb von 10 Jahren nach Absetzen der KOK allmählich zurück. Da Brustkrebs bei Frauen unter 40 Jahren relativ selten auftritt, ist die Anzahl zusätzlicher Brustkrebsfälle bei ehemaligen oder momentanen Anwenderinnen von oralen Kontrazeptiva im Vergleich zum Gesamtrisiko für Brustkrebs gering. Diese Studien liefern keinen Nachweis der Kausalität.

Das beobachtete Muster eines erhöhten Risikos ist möglicherweise auf eine frühzeitigere Brustkrebsdiagnose bei KOK Anwenderinnen, auf die biologischen Wirkungen der KOK oder auch auf eine Kombination von beidem zurückzuführen. Brustkrebs, der bei Frauen diagnostiziert wird, die jemals ein KOK angewendet haben, ist eher weniger fortgeschritten als der bei Frauen, die niemals ein KOK angewendet haben.

In seltenen Fällen sind bei Anwenderinnen von KOK gutartige und noch seltener bösartige Lebertumoren beobachtet worden. In Einzelfällen führten diese Tumoren zu lebensbedrohlichen intraabdominellen Blutungen. Wenn starke Oberbauchschmerzen, eine Lebervergrößerung oder Anzeichen einer intraabdominellen Blutung bei Anwenderinnen oraler Kontrazeptiva auftreten, sollte ein Lebertumor in die differentialdiagnostischen Überlegungen einbezogen werden.

Sonstige Erkrankungen

Frauen die an Hypertriglyzeridämie leiden, oder bei denen diese Erkrankung in der Familiengeschichte zu finden ist, könnten einem erhöhten Risiko einer Pankreatitis während der Anwendung von KOK ausgesetzt sein.

Obwohl von einem leichten Anstieg des Blutdrucks bei vielen Anwenderinnen eines KOK berichtet wurde, sind klinisch relevante Erhöhungen selten. Nur in diesen seltenen Fällen ist eine sofortige Absetzung des KOK berechtigt. Sollte bei der Anwendung eines KOK bei einem bereits bestehenden Bluthochdruck, sich dieser signifikant erhöhen und nicht angemessen auf eine antihypertensive Behandlung ansprechen, muss das KOK abgesetzt werden. Wo angemessen, kann mit der Anwendung des KOK wieder begonnen werden, wenn normotone Werte durch eine antihypertensive Behandlung erreicht werden.

Von den folgenden Erkrankungen wurde berichtet, dass sie zum ersten Mal während einer Schwangerschaft oder der Anwendung eines KOK auftraten, oder dass sie sich zu diesem Zeitpunkt verschlimmerten, jedoch sind die Beweise eines Zusammenhangs mit KOK wenig aufschlussreich: Gelbsucht und/oder Juckreiz im Zusammenhang mit einer Cholestase; Gallensteine; Porphyrie; systemischer Lupus erythematodes; hämolytisch-urämisches Syndrom; Chorea Sydenham; Herpes gestationis; Gehörverlust in Verbindung mit Osteosklerose; Depressionen.

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

Akute oder chronische Störungen der Leberfunktion können das Absetzen des KOK notwendig machen bis die Serummarker der Leberfunktion wieder im Normalbereich liegen. Wiederholte cholestatische Gelbsucht und/oder Juckreiz im Zusammenhang mit einer Cholestase, die erstmals während der Schwangerschaft oder während einer vorherigen Anwendung von Geschlechtshormonen auftrat, macht ein Absetzen des KOK notwendig.

Obwohl das KOK Auswirkungen auf die periphere Insulinresistenz und Glukosetoleranz haben kann, gibt es keinen Beweis, dass die Anwendung eines niedrig dosierten KOK (enthält <0,05 mg Ethinylestradiol) eine Anpassung des Therapieschemas bei Diabetes notwendig macht. Jedoch sollten Diabetikerinnen engmaschig überwacht werden, insbesondere zu Beginn der KOK Anwendung.

Es wurde von einer Verschlimmerung von Morbus Crohn und Colitis ulcerosa während der Anwendung eines KOK berichtet.

Es kann unter Umständen zu einem Chloasma kommen, insbesondere bei Frauen mit anamnestisch bekanntem Chloasma gravidarum. Bei Chloasma-Neigung sind daher unter der Anwendung von KOK Sonnenlicht und UV-Strahlung zu meiden.

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.

<u>Information über sonstige Bestandteile</u>

Madonella mite enthält Soja.

Madonella mite enthält Lactose. Patientinnen mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Madonella mite enthält die Azofarbstoffe Allurarot AC (E 129) und Indigocarmin Aluminiumsalz (E 132), welche allergische Reaktionen hervorrufen können.

Ärztliche Untersuchung/Beratung

Vor der ersten bzw. neuerlichen Einnahme von Madonella mite sollte eine vollständige Anamnese (einschließlich Familienanamnese) erhoben werden und eine Schwangerschaft sollte ausgeschlossen werden. Der Blutdruck sollte gemessen werden und eine medizinische Untersuchung sollte sich an den Gegenanzeigen (siehe Abschnitt 4.3) und den besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung (siehe Abschnitt 4.4) orientieren.

Es ist wichtig, die Frau auf die Informationen zu venösen und arteriellen Thrombosen hinzuweisen, einschließlich des Risikos von Madonella mite 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 Frau ist 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 zu informieren, dass hormonelle Kontrazeptiva nicht vor HIV-Infektionen (AIDS) und anderen sexuell übertragbaren Krankheiten schützen.

Verminderte Wirksamkeit

Die Wirksamkeit von KOK kann beeinträchtigt sein, wenn Filmtabletten vergessen werden (siehe Abschnitt 4.2), bei gastrointestinalen Störungen während der Einnahme der Filmtabletten (siehe Abschnitt 4.2) oder wenn gleichzeitig andere Arzneimittel eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.5).

Verminderte Zykluskontrolle

Bei allen KOK können unregelmäßige Blutungen (Schmier- oder Durchbruchblutungen) auftreten, insbesondere während der ersten Monate der Anwendung. Aus diesem Grund ist eine Evaluierung solcher unregelmäßigen Blutungen erst nach einem Anpassungsintervall von ungefähr drei Zyklen sinnvoll.

Wenn diese unregelmäßigen Blutungen anhalten oder nach bereits regelmäßigen Zyklen auftreten, sollten nicht-hormonelle Ursachen in Betracht gezogen werden und angemessene diagnostische Maßnahmen zum Ausschluss einer malignen Erkrankung oder Schwangerschaft eingeleitet werden. Eine Ausschabung kann notwendig sein.

Bei einigen Anwenderinnen kann die Abbruchblutung während der einnahmefreien Zeit ausbleiben. Wenn das KOK wie in Abschnitt 4.2 beschrieben eingenommen wurde, ist eine Schwangerschaft unwahrscheinlich. Wenn das KOK jedoch vor der ersten ausgebliebenen Abbruchblutung nicht gemäß diesen Anweisungen eingenommen wurde oder bereits zum zweiten Mal die Abbruchblutung ausbleibt, muss vor der weiteren Anwendung des KOK eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

- Hinweis: Die Fachinformationen von Begleitmedikationen sollten hinzugezogen werden, um mögliche Wechselwirkungen zu identifizieren.

Wirkungen anderer Arzneimittel auf Madonella mite

Wechselwirkungen können mit Arzneimitteln auftreten, die mikrosomale Enzyme induzieren, dies kann zu einer erhöhten Clearance von Sexualhormonen und zu Durchbruchblutungen und/oder kontrazeptivem Versagen führen. Von den folgenden Wechselwirkungen wurde in der Literatur

berichtet.

Handhabung
Die Enzyminduktion kann bereits nach wenigen Behandlungstagen beobachtet werden. Eine maximale Enzyminduktion kann im Allgemeinen innerhalb von einigen Wochen beobachtet werden. Nach Behandlungsende kann die Enzyminduktion ca. 4 Wochen erhalten bleiben.

Kurzzeitbehandlung
Frauen, die mit einem enzyminduzierenden Arzneimittel behandelt werden, sollten vorübergehend zusätzlich zum KOK eine Barrieremethode oder eine andere Verhütungsmethode anwenden.
Die Barrieremethode muss während der gesamten Zeit der Behandlung mit der Begleitmedikation und noch 28 Tage nach deren Absetzen angewendet werden.
Falls die Arzneimittelbehandlung über das Ende der Tabletten der KOK-Packung hinausgeht, sollte sofort mit der Einnahme aus der nächsten Packung des KOK begonnen werden, ohne die übliche Einnahmepause.

Langzeitbehandlung
Bei Frauen unter längerfristiger Behandlung mit Leberenzym-induzierenden Wirkstoffen wird die Anwendung einer anderen zuverlässigen, nichthormonellen Verhütungsmethode empfohlen.

Die folgenden Wechselwirkungen sind in der Literatur beschrieben.

Substanzen, die die Clearance von KOK erhöhen (verminderte Wirksamkeit von KOK durch Enzyminduktion), z.B.:
Barbiturate, Bosentan, Carbamazepin, Phenytoin, Primidon, Rifampicin und Arzneimittel zur Behandlung einer HIV-Infektion wie Ritonavir, Nevirapin und Efavirenz und möglicherweise auch Felbamat, Griseofulvin, Oxcarbazepin, Topiramat und Produkte, die das pflanzliche Heilmittel Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten.

Substanzen mit variablen Wirkungen auf die Clearance von KOK:
Bei gleichzeitiger Verabreichung mit KOK können viele Kombinationen von HIV-Proteasehemmern und nicht-nukleosidischen Reverse-Transkriptasehemmern inklusive Kombinationen von HCV-Hemmern die Plasmakonzentrationen von Estrogenen oder Progestagenen erhöhen oder erniedrigen. Die Auswirkungen solcher Veränderungen können in manchen Fällen klinisch relevant sein.

Daher sollte die Fachinformation von gleichzeitig verabreichten HIV/HCV-Arzneimitteln zu Rate gezogen werden, um potentielle Wechselwirkungen und etwaige damit in Zusammenhang stehende Empfehlungen festzustellen. Im Zweifelsfall sollten Frauen, die unter einer Therapie mit Proteasehemmern oder nicht-nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Hemmern stehen, immer eine zusätzliche Barrieremethode zur Verhütung anwenden.

Substanzen, die die Clearance von KOK vermindern (Enzyminhibitoren):
Die klinische Relevanz möglicher Wechselwirkungen mit Enzym-Inhibitoren bleibt unbekannt. Die gleichzeitige Verabreichung von starken und mäßig starken CYP3A4 Inhibitoren wie Azol-Antimykotika (z. B. Itraconazol, Voriconazol, Fluconazol), Verapamil, Makrolide (z. B. Clarithromycin, Erythromycin), Diltiazem und Grapefruitsaft kann die Plasmakonzentrationen von Estrogen oder Progestagenen oder von beiden erhöhen.

Bei einer Mehrfachdosis-Studie mit einer Drospirenon (3 mg/Tag) / Ethinylestradiol (0,02 mg/Tag) Kombination und gleichzeitiger Gabe des starken CYP3A4 Inhibitors Ketoconazol für 10 Tage erhöhte sich die AUC (0-24 h) von Drospirenon und Ethinylestradiol 2,7-fach respektive 1,4-fach.

Etoricoxib-Dosierungen von 60 bis 120 mg/Tag haben eine 1,4 bis 1,6-fache Erhöhung der Plasmakonzentrationen von Ethinylestradiol gezeigt, wenn eine gleichzeitige Einnahme eines KOK, das 0,035 mg Ethinylestradiol enthält, erfolgt.

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

Einfluss von Madonella mite auf andere Arzneimittel

Orale Kontrazeptiva können den Metabolismus anderer aktiver Substanzen beeinflussen. Dementsprechend können Plasma- und Gewebekonzentrationen steigen (z.B. Ciclosporin) oder sinken (z.B. Lamotrigin).

In vitro ist Ethinylestradiol ein reversibler Inhibitor von CYP2C19, CYP1A1 und CYP1A2 sowie ein mechanismusbasierter Inhibitor von CYP3A4/5, CYP2C8 und CYP2J2. In klinischen Studien führte die Verabreichung eines Ethinylestradiol enthaltenden hormonellen Kontrazeptivums nicht oder nur zu einem schwachen Anstieg der Plasmakonzentrationen von CYP3A4-Substraten (z. B. Midazolam), während die Plasmakonzentrationen von CYP1A2-Substraten schwach (z. B. Theophyllin) oder mäßig (z.B. Melatonin und Tizanidin) ansteigen können.

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

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).

Deshalb müssen Madonella mite Anwenderinnen auf eine alternative Verhütungsmethode (z. B. Verhütungsmittel, die nur ein Progestin enthalten oder nicht hormonelle Methoden) wechseln, bevor sie mit der Behandlung mit diesen Arzneimittelkombinationen beginnen. 2 Wochen nach Beendigung der Behandlung mit diesen Arzneimittelkombinationen kann mit Madonella mite wieder begonnen werden.

Laboruntersuchungen

Unter Anwendung von KOK können die Ergebnisse bestimmter Labortests verändert werden, einschließlich biochemischer Parameter zur Bestimmung der Leber-, Schilddrüsen-, Nebennierenrinden- und Nierenfunktion; Plasmaspiegel von (Träger)proteinen, z.B. Corticoidbindendes Globulin (CBG) und Lipid/Lipoproteinfraktion, Parameter des Kohlenhydratstoffwechsels und der Gerinnung und der Fibrinolyse. Die Abweichungen befinden sich normalerweise innerhalb des Normwertbereichs.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Madonella mite ist während der Schwangerschaft nicht indiziert.

Sollte eine Schwangerschaft während der Anwendung von Madonella mite auftreten, ist das Arzneimittel abzusetzen.

Jedoch haben ausführliche epidemiologische Studien weder ein erhöhtes Risiko für Schäden bei Neugeborenen von Frauen, die vor der Schwangerschaft ein KOK angewendet haben, noch eine teratogene Wirkung, wenn ein KOK unbeabsichtigt während der Schwangerschaft angewendet wurde, gezeigt.

Das erhöhte VTE-Risiko in der Zeit nach der Geburt muss vor der erneuten Anwendung von Madonella mite bedacht werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Stillzeit

Die Stillzeit kann durch KOK beeinflusst werden, da diese die Menge der Muttermilch verringern und deren Zusammensetzung verändern können. Aus diesem Grund ist die Anwendung von KOK grundsätzlich nicht zu empfehlen, bis die Mutter ihr Kind völlig abgestillt hat. Geringe Mengen der kontrazeptiven Steroide und/oder ihre Metaboliten können während der Anwendung von KOK mit der Milch ausgeschieden werden. Diese Mengen könnten das Kind beeinträchtigen.

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Bei KOK Anwenderinnen wurde kein Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beobachtet.

4.8 Nebenwirkungen

Die häufigsten Nebenwirkungen sind Übelkeit, Bauchschmerzen, Gewichtszunahme, Kopfschmerzen, depressive Stimmung, Stimmungsschwankungen, Brustschmerzen, Spannungen in der Brust. Diese treten bei ≥ 1% der Anwenderinnen auf.
Schwerwiegende Nebenwirkungen sind arterielle und venöse Thromboembolien.

Tabellarische Auflistung von Nebenwirkungen:
Nebenwirkungen, die bei Anwenderinnen von KOK gemeldet wurden, für die der Zusammenhang jedoch weder bestätigt noch widerlegt wurde, sind *:

Systemorganklasse	**Häufig (≥1/100 und <1/10)**	**Gelegentlich (≥1/1.000 und <1/100)**	**Selten (≥1/10.000 und <1/1.000)**	**Unbekannt**
Augenerkrankungen			Kontaktlinsen-unverträglichkeit	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit, Bauch-schmerzen	Erbrechen, Durchfall		
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlich-keit	Verschlimmerung von Symptomen eines hereditären und erworbenen Angioödems
Untersuchungen	Gewichts-zunahme		Gewichtsabnahme	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Flüssigkeits-retention		
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Migräne		
Psychiatrische Erkrankungen	Depressive Verstimmung, Stimmungs-schwankungen	Verminderte Libido	Erhöhte Libido	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Empfindlichkeit der Brüste, Brustschmerzen	Brusthypertrophie	Brustdrüsen-sekretion, vaginaler Ausfluss	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Ausschlag, Urtikaria	Erythema nodosum, Erythema multiforme	
Gefäßerkrankungen			Arterielle Thromboembolie (ATE), Venöse Thromboembolie (VTE)**	

* Der am besten geeignete MedDRA-Begriff (Version 12.0) zur Beschreibung einer bestimmten Nebenwirkung ist angeführt. Synonyme oder verwandte Bedingungen sind nicht angeführt, sollten aber ebenfalls berücksichtigt werden.
** - Geschätzte Häufigkeit aus epidemiologischen Studien, die die Gruppe der kombinierten oralen Kontrazeptiva umfassen.
- „Venöse und arterielle Thromboembolie“ umfasst die folgenden medizinischen Einheiten: Periphere tiefe venöse Okklusion, Thrombose und Embolie/Lungengefäßverschluss, Thrombose, Embolie und Infarkt/Myokardinfarkt/Hirninfarkt und nicht als hämorrhagisch spezifizierter Schlaganfall.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen:
Bei Anwenderinnen von KHK wurde ein erhöhtes Risiko für arterielle und venöse thrombotische und thromboembolische Ereignisse einschließlich Myokardinfarkt, Schlaganfall, transitorische ischämische Attacken, Venenthrombose und Lungenembolie beobachtet, die in Abschnitt 4.4

eingehender behandelt werden.

Nebenwirkungen mit sehr geringer Häufigkeit oder mit verzögertem Auftreten von Symptomen, von denen angenommen wird, dass sie mit der Gruppe der kombinierten oralen Kontrazeptiva zusammenhängen, sind nachstehend angeführt (siehe auch Abschnitte Kontraindikationen, besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung):

Tumore:

- Die Häufigkeit der Diagnose von Brustkrebs ist bei OK-Anwenderinnen geringfügig erhöht. Da Brustkrebs bei Frauen unter 40 Jahren selten auftritt, ist die erhöhte Anzahl im Verhältnis zum Gesamtrisiko an Brustkrebs zu erkranken gering. Ein direkter Zusammenhang mit der Einnahme von KOK ist nicht bekannt.
- Lebertumore (gutartig und bösartig).

Für weitere Informationen siehe Abschnitt 4.3 und 4.4.

Andere Nebenwirkungen:

- Frauen mit Hypertriglyzeridämie (erhöhtes Risiko für Pankreatitis bei Verwendung von KOK);
- Hypertonie;
- Auftreten oder Verschlechterung von Zuständen, bei denen ein Zusammenhang mit der Verwendung von KOK nicht schlüssig ist: Gelbsucht und/oder Juckreiz im Zusammenhang mit Cholestase; Gallensteinbildung; Porphyrie; systemischer Lupus erythematodes; hämolytisch-urämisches Syndrom; Chorea Sydenham; Herpes gestationis; Otosklerose-bedingter Hörverlust;
- Leberfunktionsstörungen;
- Änderungen der Glukosetoleranz oder Auswirkungen auf die periphere Insulinresistenz;
- Morbus Crohn, Colitis Ulcerosa;
- Chloasma.

Wechselwirkungen:
Wechselwirkungen zwischen oralen Kontrazeptiva und anderen Arzneimitteln (Enzyminduktoren) können zu Durchbruchblutungen und/oder kontrazeptivem Versagen führen (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-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

Es gab keine Berichte über schwerwiegende Nebenwirkungen durch Überdosierung. Folgende Symptome können auftreten: Übelkeit, Erbrechen und bei jungen Mädchen leichte vaginale Blutungen, Entzugsblutung. Entzugsblutungen können sogar bei Mädchen vor ihrer Menarche auftreten, wenn sie versehentlich das Arzneimittel einnehmen. Es gibt kein spezifisches Gegenmittel. Die Behandlung erfolgt symptomatisch.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Sexualhormone und Modulatoren des Genitalsystems, Gestagene und Estrogene, fixe Kombinationen, ATC-Code: G03AA07

Die kontrazeptive Wirkung von KOK basiert auf der Wechselwirkung verschiedener Faktoren, wobei die Ovulationshemmung und Veränderung des Zervixschleims als die wichtigsten anzusehen sind.

Kombinierte orale Kontrazeptiva weisen bei korrekter Einnahme eine Ausfallsrate von ca. 1% pro Jahr auf. Die Ausfallsrate kann sich erhöhen, wenn die Einnahme von Tabletten vergessen wird oder die Tabletten falsch eingenommen werden. Klinische Studien wurden an 2.498 Frauen im Alter von 18 bis 40 Jahren durchgeführt. Der aus diesen Studien errechnete Pearl Index lag bei 0,69 (95%-Konfidenzintervall 0,30-1,36), basierend auf 15.026 Behandlungszyklen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Ethinylestradiol

Resorption

Ethinylestradiol wird nach oraler Gabe rasch und vollständig resorbiert. Maximale Serumkonzentrationen von etwa 50 pg/ml werden innerhalb von 1-2 Stunden erreicht. Während der Resorption und des First-pass-Leberstoffwechsels wird Ethinylestradiol umfassend metabolisiert, was zu einer mittleren oralen Bioverfügbarkeit von etwa 45% führt (mit einer großen interindividuellen Schwankung von etwa 20-65%).

Verteilung

Ethinylestradiol wird überwiegend, aber nicht-spezifisch an Serumalbumin gebunden (etwa 98%) und induziert einen Anstieg der Serumkonzentrationen von SHBG. Das scheinbare Verteilungsvolumen von Ethinylestradiol wird mit ungefähr 2,8 bis 8,6 l/kg angegeben.

Biotransformation

Ethinylestradiol wird durch präsystemische Konjugation in der Schleimhaut des Dünndarms und in der Leber abgebaut. Ethinylestradiol wird primär durch aromatische Hydroxylierung metabolisiert, aber verschiedene hydroxylierte und methylierte Metaboliten werden gebildet, die als freie Metaboliten und als Glucuronid- oder Sulfat-Konjugate vorhanden sind. Die Clearance-Rate aus dem Serum ist 2,3-7 ml/min/kg.

Elimination

Die Serumspiegel von Ethinylestradiol sinken in zwei Phasen, die durch Halbwertszeiten von etwa 1 Stunde bzw. 10 bis 20 Stunden gekennzeichnet sind.

Unveränderter Wirkstoff wird nicht ausgeschieden; Ethinylestradiol-Metaboliten werden über den Urin und die Galle in einem Verhältnis von 4:6 ausgeschieden. Die Halbwertszeit beträgt dabei etwa 1 Tag.

Fließgleichgewicht (Steady-state)

Nach der kontinuierlichen Anwendung von Madonella mite steigt die Ethinylestradiol-Konzentration im Serum um etwa das Zweifache. Aufgrund der täglichen Einnahme und der variablen Halbwertszeit in der terminalen Phase der Serum-Clearance wird das Fließgleichgewicht für den Ethinylestradiol-Serumspiegel nach etwa 1 Woche erreicht.

Levonorgestrel

Resorption

Levonorgestrel wird nach oraler Gabe rasch und vollständig resorbiert. Maximale Levonorgestrel-Serumkonzentrationen von etwa 2,3 ng/ml werden etwa 1,3 Stunden nach einer einzelnen Einnahme erreicht. Levonorgestrel ist nach oraler Verabreichung fast vollständig bioverfügbar.

Verteilung

Levonorgestrel ist an Serumalbumin und Sexualhormon-bindendes Globulin (SHBG) gebunden. Nur 1,1% der Gesamtkonzentration des Arzneimittels im Serum liegen als freies Steroid vor, etwa 65% sind an SHBG spezifisch und etwa 34% an Albumin unspezifisch gebunden. Der durch Ethinylestradiol induzierte Anstieg von SHBG beeinflusst den Anteil von Levonorgestrel, der an Serumprotein gebunden ist, was zu einen Anstieg der SHBG-gebundenen Fraktion und einer Abnahme der Albumin-gebundenen Fraktion führt. Das scheinbare Verteilungsvolumen von Levonorgestrel beträgt 129:l.

Biotransformation

Levonorgestrel wird weitgehend metabolisiert. Die Hauptmetaboliten im Plasma sind die nicht-konjugierten und konjugierten Formen von 3a, 5b-Tetrahydrolevonorgestrel. Basierend auf in-vitro- und in-vivo-Studien ist CYP3A4 das Hauptenzym, das am Metabolismus von Levonorgestrel beteiligt ist. Die Clearance-Rate aus dem Serum beträgt ungefähr 1,0 ml/min/kg.

Elimination

Die Serumspiegel von Levonorgestrel sinken in zwei Phasen. Die terminale Phase ist durch eine Halbwertszeit von etwa 25 Stunden gekennzeichnet. Levonorgestrel wird nicht in unveränderter Form ausgeschieden. Seine Metaboliten werden über Urin und Galle in einem Verhältnis von 1:1 ausgeschieden. Die Halbwertzeit der Metaboliten Ausscheidung liegt bei ungefähr einem Tag.

Fließgleichgewicht (Steady-state)

Nach täglicher Einnahme steigen die Serumspiegel etwa um das Dreifache und erreichen während der zweiten Hälfte des Behandlungszyklus ihr Fließgewicht (Steady-state). Die Pharmakokinetik von Levonorgestrel wird durch die SHBG-Spiegel beeinflusst, die bei gleichzeitiger Anwendung von Estradiol um das 1,5- bis 1,6-fache erhöht sind. Im Fließgleichgewicht sind die Clearance-Rate und das Verteilungsvolumen leicht auf 0,7 ml/min/kg bzw. etwa 100 l vermindert .

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Daten zeigen keine besonderen Risiken für den Menschen basierend auf konventionellen Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe, zur Genotoxizität, zum kanzerogenen Potenzial und zur Reproduktionstoxizität.

Es sollte jedoch berücksichtigt werden, dass Sexualsteroide das Wachstum bestimmter hormonabhängiger Gewebe und Tumoren begünstigen können.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose
Povidon K-30 (E 1201)
Magnesiumstearat (E 572)
Opadry II Pink:
- Poly(vinylalkohol)
- Talkum (E 553b)
- Titandioxid (E 171)
- Polyethylenglykol 3350
- Allurarot AC (E 129)
- Sojalecithin (E 322)
- Eisenoxid rot (E 172)
- Indigocarmin, Aluminiumsalz (E 132)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackungen bestehend aus Aluminium-Durchdrückfolie und PVC/PVDC-Film.

Erhältlich in Schachteln mit jeweils 1, 3 und 6 Blisterpackungen, mit jeweils 21 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Kwizda Pharma GmbH
1160 Wien

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 135884

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 13.11.2014
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 15.08.2017

10. STAND DER INFORMATION

12/2022

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig.