

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Maexeni® 30
0,03 mg/0,15 mg Filtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filtablette enthält 150 Mikrogramm Levonorgestrel und 30 Mikrogramm Ethinylestradiol.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Tablette enthält 58,32 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filtablette.

Gelbe, runde, bikonvexe Filtablette mit der Prägung „LE4“ auf der einen Seite und glatt auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Orale Kontrazeption.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Wie ist Maexeni® 30 einzunehmen?

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

Beginn der Einnahme von Maexeni® 30 Tabletten

– *Keine vorhergehende hormonelle Kontrazeption (im Vormonat).*

Mit der Einnahme sollte am 1. Tag des natürlichen Zyklus (d. h. am 1. Tag der Menstruationsblutung) begonnen werden.

Wenn die Einnahme zwischen Tag 2–5 begonnen wird, wird während der ersten 7 Tage des ersten Einnahmezyklus eine zusätzliche empfängnisverhütende Barriere-methode empfohlen.

– *Wechsel von einem anderen hormonellen Kombinationspräparat (kombiniertes orales Kontrazeptivum (KOK), Vaginalring, transdermales Pflaster):*

Mit der Einnahme von Maexeni® 30 wird möglichst am Tag nach der Einnahme der letzten wirkstoffhaltigen Tablette des bisherigen KOK (bzw. nach Entfernung des Rings oder Pflasters) begonnen, aber spätestens am Tag nach der üblichen Einnahmepause (Pause ohne Vaginalring bzw. Pflaster), oder am Tag nach der Einnahme der letzten wirkstofffreien Tablette des zuvor eingenommenen Präparates.

– *Wechsel von einem Gestagenmono-präparat („Pille“, Injektion, Implantat) oder von einem Intrauterinsystem (IUS)*

Bei vorheriger Einnahme der Minipille kann an jedem beliebigen Tag auf Maexeni® 30 gewechselt werden (die Umstellung von einem Implantat oder Intrauterinsystem muss am Tag der Entfernung erfolgen, die von einem Injektionspräparat zu dem Zeitpunkt, an dem die nächste Injektion fällig wäre). Jedoch ist in allen Fällen während der ersten 7 Tage der Tabletteneinnahme eine zusätzliche empfängnisverhütende Barriere-methode erforderlich.

– *Nach einem Abort im ersten Trimenon*

Mit der Verwendung der Tabletten kann sofort begonnen werden. In einem solchen Fall sind keine weiteren Maßnahmen zur Empfängnisverhütung erforderlich.

– *Nach einer Geburt oder einem Abort im zweiten Trimenon*

Für Stillzeit siehe Abschnitt 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit.

Die Einnahme sollte an den Tagen 21 bis 28 nach einer Geburt oder nach einem Abort im zweiten Trimenon begonnen werden. Bei einem späteren Einnahmebeginn muss während der ersten 7 Tage der Tabletteneinnahme zusätzlich eine Barriere-methode angewendet werden. Wenn jedoch bereits Geschlechtsverkehr stattgefunden hat, muss vor Beginn der Einnahme des KOK eine Schwangerschaft ausgeschlossen oder die erste Menstruationsblutung abgewartet werden.

Vorgehen bei vergessener Tabletteneinnahme

Maexeni® 30 enthält eine sehr niedrige Dosierung der beiden Hormone und demzufolge ist die Spanne der kontrazeptiven Wirksamkeit sehr eng, wenn eine Tablette vergessen wurde. Wurde die Einnahme einer Tablette um **weniger als 12 Stunden** vergessen, ist der Empfängnis-schutz weiterhin zuverlässig. Die Einnahme der vergessenen Tablette sollte in diesem Fall sofort nachgeholt werden. Alle darauf folgenden Tabletten sind dann wieder zur gewohnten Zeit einzunehmen.

Wurde die Einnahme einer Tablette **länger als 12 Stunden** über die übliche Einnahmezeit hinaus vergessen, ist möglicherweise kein vollständiger Empfängnis-schutz mehr gegeben. Für das Vorgehen bei vergessener Einnahme gelten die folgenden zwei Grundregeln:

1. Die Tabletteneinnahme darf nie länger als 7 Tage unterbrochen werden.
2. Eine regelmäßige Einnahme der Tabletten über mindestens 7 Tage ist erforderlich, um wirkungsvoll die Hypothalamus-Hypophysen-Ovar-Achse zu unterdrücken.

Daraus ergibt sich folgendes Vorgehen:

Woche 1

Sobald die Anwenderin es bemerkt, sollte sie die Einnahme der zuletzt vergessenen Tablette nachholen, auch wenn dies bedeutet, dass gleichzeitig zwei Tabletten einzunehmen sind. Die folgenden Tabletten werden dann wieder zur gewohnten Tageszeit eingenommen. In den nächsten 7 Tagen sollte zusätzlich eine Barriere-methode, z. B.

ein Kondom, angewendet werden. Wenn die Frau in den 7 Tagen vor der ausgelassenen Tablette Geschlechtsverkehr hatte, muss die Möglichkeit einer Schwangerschaft in Betracht gezogen werden. Je mehr Tabletten vergessen wurden und je näher die vergessene Tablette an der Einnahmepause liegt, desto größer ist das Risiko einer Schwangerschaft.

Woche 2

Sobald die Anwenderin es bemerkt, sollte sie die Einnahme der zuletzt vergessenen Tablette nachholen, auch wenn dies bedeutet, dass gleichzeitig zwei Tabletten einzunehmen sind. Die folgenden Tabletten werden dann wieder zur gewohnten Tageszeit eingenommen. Wenn die Anwenderin ihre Tabletten an den 7 Tagen vor Auslassen der ersten Tablette regelmäßig eingenommen hat, sind keine zusätzlichen Verhütungsmethoden erforderlich. War dies nicht der Fall oder wurden mehr als 1 Tablette vergessen, ist die Anwendung zusätzlicher empfängnisverhütender Maßnahmen über 7 Tage zu empfehlen.

Woche 3

Das Risiko einer verminderten Zuverlässigkeit der Empfängnisverhütung ist auf Grund der bevorstehenden 7-tägigen Einnahmepause erhöht. Jedoch lässt sich eine Verminderung der empfängnisverhütenden Wirkung durch eine Anpassung des Einnahmeschemas verhindern. Bei strikter Einhaltung der folgenden Ratschläge und falls während der nächsten 7 Tage nach der 1. vergessenen Filtablette die Einnahme korrekt erfolgt ist, müssen keine zusätzlichen empfängnisverhütenden Maßnahmen angewendet werden. Wenn dies nicht der Fall ist, sollte die Anwenderin die erste der beiden beschriebenen Optionen befolgen und außerdem in den nächsten 7 Tagen zusätzliche Maßnahmen zur Empfängnisverhütung anwenden.

1. Sobald die Anwenderin es bemerkt, sollte sie die Einnahme der zuletzt vergessenen Tablette nachholen, auch wenn dies bedeutet, dass gleichzeitig zwei Tabletten einzunehmen sind. Die folgenden Tabletten werden dann wieder zur gewohnten Tageszeit eingenommen. Mit der nächsten Packung wird unmittelbar nach Aufbrauchen der aktuellen Packung begonnen, d. h., zwischen den beiden Packungen liegt kein einnahmefreies Intervall. Es wird dabei wahrscheinlich nicht zur üblichen Entzugsblutung bis zum Aufbrauchen dieser zweiten Packung kommen. Es können aber Durchbruch- bzw. Schmierblutungen auftreten.
2. Es ist auch möglich, die Einnahme der Tabletten aus der angebrochenen Packung abzubrechen. Die Anwenderin muss dann eine tablettenfreie Zeitspanne von 7 Tagen (einschließlich der Tage, an denen sie die Tabletten vergessen hat) einhalten und anschließend mit einer neuen Packung fortfahren.

Wenn die Anwenderin mehrere Tabletten vergessen hat und danach in der ersten normalen Einnahmepause keine Abbruchblutung eintritt, muss die Möglichkeit einer Schwangerschaft in Betracht gezogen werden.

Vorsichtsmaßnahmen bei Magen-/Darmstörungen

Bei schweren gastrointestinalen Störungen werden die Wirkstoffe möglicherweise nicht vollständig aufgenommen, und es sollten daher zusätzliche empfängnisverhütende Maßnahmen angewendet werden.

Falls es innerhalb von 3–4 Stunden nach der Tabletteneinnahme zu Erbrechen oder schwerem Durchfall kommt, gelten dieselben Anwendungshinweise wie bei vergessener Tabletteneinnahme. Wenn das gewohnte Einnahmeschema beibehalten werden soll, muss/müssen die zusätzliche(n) Tablette(n) einer weiteren Packung entnommen werden.

Verschieben der Abbruchblutung

Um die Menstruation hinauszuschieben, sollte nach Aufbrauchen einer Packung direkt ohne einnahmefreies Intervall mit der Einnahme aus der nächsten Packung begonnen werden. Die Periode kann so lange wie gewünscht verzögert werden, aber maximal bis zum Ende der zweiten Packung. Während dieser Zeit kann es zu Durchbruch- oder Schmierblutungen kommen. Nach der regulären 7-tägigen Einnahmepause kann die Einnahme von Maexeni® 30 wie üblich fortgesetzt werden.

Um den Beginn der Menstruation auf einen anderen Wochentag zu verschieben, kann das nächste einnahmefreie Intervall um die gewünschte Zahl von Tagen verkürzt werden. Je kürzer das einnahmefreie Intervall, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit, dass die Abbruchblutung ausbleibt und während der Einnahme aus der folgenden Packung Durchbruch- bzw. Schmierblutungen auftreten (so wie beim Hinauszögern der Menstruation).

4.3 Gegenanzeigen

Bei Vorliegen einer der folgenden Erkrankungen dürfen kombinierte orale Kontrazeptiva (KOK) nicht angewendet werden. Sollte eine der aufgelisteten Bedingungen zum ersten Mal auftreten, muss die Einnahme des KOK sofort beendet werden.

- Bestehende oder vorausgegangene Venenthrombose (tiefe Venenthrombose, Lungenembolie)
- Bestehende oder frühere arterielle Thrombose (z.B. Myokardinfarkt) und deren Prodromalstadien (z.B. Angina pectoris und transitorische ischämische Attacke)
- Bestehender oder früherer zerebrovaskulärer Insult
- Vorliegen von schweren bzw. mehreren Risikofaktoren für eine arterielle Thrombose:
 - Diabetes mellitus mit Gefäßveränderungen
 - Schwere Hypertonie
 - Schwere Dyslipoproteinämie
- Ererbte oder erworbene Prädisposition für Venen- oder arterielle Thrombosen, wie APC-Resistenz, Antithrombin-III-Mangel, Protein-C-Mangel, Protein-S-Mangel, Hyperhomocysteinämie und Antiphospholipid-Antikörper (Anticardiolipin-Antikörper, Lupus-Antikoagulans)

- Migräne mit fokalen neurologischen Symptomen in der Anamnese
- Bestehende oder frühere Pankreatitis, wenn diese mit schwerer Hypertriglyceridämie einhergeht
- Schwere bestehende oder frühere Lebererkrankung, solange sich die Leberfunktionswerte nicht wieder normalisiert haben
- Bestehende oder frühere Lebertumore (benigne oder maligne)
- Bekannte oder vermutete sexualhormonabhängige maligne Tumoren (z.B. der Genitalorgane oder der Brust)
- Nicht abgeklärte vaginale Blutungen
- Amenorrhoe unbekannter Ursache
- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe Levonorgestrel und Ethinylestradiol oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Körperliche Untersuchung

Warnhinweise

Bei Vorliegen einer/eines der unten aufgeführten Erkrankungen/Risikofaktoren sollen die Vorteile der Anwendung des KOK gegen die möglichen Risiken für jede einzelne Frau abgewogen und mit ihr besprochen werden, bevor sie sich dafür entscheidet, mit der Anwendung zu beginnen. Bei Verschlechterung, Exazerbation oder erstmaligem Auftreten einer dieser Erkrankungen oder Risikofaktoren sollte die Anwenderin ihren Arzt aufsuchen. Der Arzt sollte dann entscheiden, ob das KOK abgesetzt werden soll.

Gefäßerkrankungen

Epidemiologischen Studien zufolge liegt die Inzidenz venöser Thromboembolien (VTE) bei Anwenderinnen oraler Kontrazeptiva mit niedrigem Estrogengehalt (< 50 µg Ethinylestradiol) bei etwa 20 bis 40 Fällen pro 100.000 Frauenjahre liegt, diese Schätzung des Risikos schwankt jedoch in Abhängigkeit vom Gestagen. Im Vergleich dazu beträgt die Inzidenz unter den Nichtanwenderinnen 5 bis 10 Fälle pro 100.000 Frauenjahre.

Jedes KOK birgt ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von venösen Thromboembolien (VTE) im Vergleich zur Nichtanwendung.

Das zusätzliche VTE-Risiko ist während des ersten Jahres einer erstmaligen Anwendung eines kombinierten oralen Kontrazeptivums am höchsten. Dieses erhöhte Risiko ist niedriger als das VTE-Risiko bei einer Schwangerschaft, das auf 60 Fälle pro 100.000 Schwangerschaften geschätzt wird. In 1–2 % der Fälle verläuft eine VTE tödlich.

Das absolute Gesamtrisiko (Inzidenz) für VTE bei levonorgestrelhaltigen kombinierten oralen Kontrazeptiva mit einem Gehalt von 30 µg Ethinylestradiol beläuft sich auf etwa 20 Fälle pro 100.000 Frauen-Anwendungsjahre.

Epidemiologische Studien deuten auf einen Zusammenhang hin zwischen der Anwendung von KOK und einem erhöhten Risiko

für Myokardinfarkt, transitorische ischämische Attacken und für Schlaganfall.

Bei Anwenderinnen oraler Kontrazeptiva wurde sehr selten von Thrombosen in anderen Blutgefäßabschnitten, z.B. in den Leber-, Mesenterial-, Nieren- oder Netzhautvenen und -arterien berichtet. Es besteht kein Konsens darüber, ob diese Ereignisse auf die Einnahme hormoneller Kontrazeptiva zurückzuführen sind.

Zu Symptomen einer venösen oder arteriellen Thrombose oder eines zerebrovaskulären Insults gehören gegebenenfalls:

- ungewöhnliche Schmerzen und/oder Schwellung in einem Bein
- plötzliche starke Schmerzen in der Brust mit oder ohne Ausstrahlung in den linken Arm
- plötzliche Atemnot
- plötzlich einsetzender Husten
- ungewöhnliche, schwere, lang anhaltende Kopfschmerzen
- erstmaliges Auftreten oder Verschlechterung einer Migräne
- plötzlicher teilweiser oder vollständiger Verlust des Sehvermögens
- Doppeltsehen
- verwaschene Sprache oder Aphasie
- Schwindel
- Kollaps mit oder ohne fokalen Anfall
- plötzlich in einer Körperhälfte bzw. in einem Körperteil auftretendes Schwächegefühl oder sehr ausgeprägtes Taubheitsgefühl
- Bewegungsstörungen
- „akutes“ Abdomen.

Das Auftreten eines oder mehrerer dieser Symptome kann ein Grund für das sofortige Absetzen von Maexeni® 30 sein.

Das Risiko venöser thromboembolischer Ereignisse bei Anwenderinnen von KOK steigt mit:

- zunehmendem Alter
- einer positiven Familienanamnese (z.B. Auftreten von venösen Thrombosen bei einem Geschwister- oder Elternteil in relativ jungen Jahren). Bei Verdacht auf eine erbliche Prädisposition sollte die Frau vor der Entscheidung über die Anwendung eines KOK zur Beratung an einen Spezialisten überwiesen werden.
- längere Ruhigstellung, größere chirurgische Eingriffe, jeder chirurgische Eingriff an den Beinen sowie schwere Verletzungen. In diesen Fällen ist es ratsam, die Pille abzusetzen (im Falle eines geplanten chirurgischen Eingriffs mindestens 4 Wochen vorher) und mit der Einnahme erst wieder 2 Wochen nach vollständiger Remobilisierung zu beginnen. Eine antithrombotische Behandlung sollte in Betracht gezogen werden, falls die Pille vorher nicht abgesetzt wurde.
- Adipositas (Body-Mass-Index über 30 kg/m²)
- Es herrscht kein Konsens über die mögliche Rolle einer Varikosis und oberflächlichen Thrombophlebitis bei der Entstehung oder Entwicklung einer Venenthrombose.

Das Risiko arterieller thromboembolischer Komplikationen oder eines Schlaganfalls bei Anwenderinnen von KOK steigt mit:

- zunehmendem Alter
- Rauchen (Frauen über 35 Jahren sollte dringend geraten werden, nicht zu rauchen, wenn sie ein KOK anwenden möchten)
- Dyslipoproteinämie
- Hypertonie
- Migräne, insbesondere Migräne mit fokalen neurologischen Symptomen
- Herzklappenerkrankung
- Vorhofflimmern

Das Vorliegen eines schwerwiegenden Risikofaktors oder mehrerer Risikofaktoren für venöse oder arterielle Verschlusskrankheit stellt gegebenenfalls auch eine Gegenanzeige dar. Die Möglichkeit einer gerinnungshemmenden Therapie sollte ebenfalls in Betracht gezogen werden. Anwenderinnen von KOK sollten ausdrücklich darauf hingewiesen werden, bei möglichen Anzeichen einer Thrombose ihren Arzt aufzusuchen. Bei vermuteter oder bestätigter Thrombose muss die Anwendung des KOK abgebrochen werden. Aufgrund der Teratogenität der Antikoagulantientherapie (Cumarine) ist auf eine geeignete alternative Empfängnisverhütung zu wechseln.

Zu beachten ist ein erhöhtes Risiko für das Auftreten thromboembolischer Ereignisse im Wochenbett (siehe Abschnitt 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit) zu berücksichtigen.

Andere Erkrankungen, die mit unerwünschten Gefäßereignissen in Verbindung gebracht werden, sind u. a. Diabetes mellitus, systemischer Lupus erythematosus, hämolytisch-urämisches Syndrom und chronisch-entzündliche Darmerkrankungen (M. Crohn oder Colitis ulcerosa).

Eine Zunahme der Häufigkeit oder Schwere von Migräne unter KOK-Anwendung (welche möglicherweise ein Prodrom zerebrovaskulärer Störungen sein könnte) kann ein Grund für das sofortige Absetzen des kombinierten oralen Kontrazeptivums sein.

– Tumorerkrankungen

In einigen epidemiologischen Studien wurde über ein erhöhtes Risiko für Zervixkarzinome bei langjährigen KOK-Anwenderinnen berichtet. Es besteht jedoch noch immer Unstimmigkeit darüber, inwieweit dieser Befund auf beeinflussende Wirkungen des Sexualverhaltens und anderer Faktoren wie das humane Papillomavirus (HPV) zurückzuführen ist.

Eine Metaanalyse von 54 epidemiologischen Studien ergab ein leicht erhöhtes relatives Brustkrebsrisiko (RR = 1,24) bei Frauen, die aktuell KOK anwenden. Das erhöhte Risiko geht innerhalb von 10 Jahren nach Absetzen des KOK allmählich wieder zurück. Da Brustkrebs bei Frauen unter 40 Jahren selten auftritt, ist die Zahl der zusätzlichen Fälle bei Anwenderinnen von KOK oder solchen, die früher KOK eingenommen haben, gering im Vergleich zum Gesamtrisiko, an Brustkrebs zu erkranken.

In seltenen Fällen sind bei Anwenderinnen von KOK gutartige und noch seltener bös-

artige Lebertumoren beobachtet worden. In Einzelfällen führten diese Tumoren zu lebensbedrohlichen intraabdominellen Blutungen. Wenn starke Oberbauchbeschwerden, eine Lebervergrößerung oder Anzeichen einer intraabdominellen Blutung bei Frauen auftreten, die KOK einnehmen, sollte ein Lebertumor in die differentialdiagnostischen Überlegungen einbezogen werden.

– Andere Erkrankungen

Bei Frauen mit bestehender oder familiärer Hypertriglyceridämie ist unter der Anwendung von KOK möglicherweise mit einem erhöhten Pankreatitis-Risiko zu rechnen.

Obwohl unter der Anwendung von KOK bei vielen Frauen über einen geringfügigen Blutdruckanstieg berichtet wird, sind klinisch relevante erhöhte Blutdruckwerte selten. Ein sofortiges Absetzen des Präparats ist nur in diesen seltenen Fällen gerechtfertigt. Bisher konnte kein systemischer Zusammenhang zwischen der Einnahme von KOK und einer klinischen Hypertonie begründet werden. Wenn es bei einer bereits existierenden Hypertonie und der gleichzeitigen Einnahme eines oralen Kontrazeptivums zu ständig erhöhten Blutdruckwerten oder einer signifikanten Erhöhung des Blutdrucks kommt, und in diesen Fällen eine antihypertensive Therapie keine Wirkung zeigt, muss das KOK abgesetzt werden. Die erneute Anwendung von KOK kann erwogen werden, sobald sich die Blutdruckwerte unter antihypertensiver Behandlung normalisiert haben.

Über ein Auftreten bzw. eine Verschlechterung folgender Erkrankungen wurde sowohl in der Schwangerschaft als auch unter KOK-Anwendung berichtet, wobei ein Zusammenhang mit der KOK-Anwendung nicht eindeutig nachgewiesen werden konnte: Ikterus und/oder Pruritus im Zusammenhang mit Cholestase, Gallensteine, Porphyrie, systemischer Lupus erythematosus, hämolytisch-urämisches Syndrom, Chorea minor (Sydenham), Herpes gestationis, Otosklerose-bedingter Hörverlust, depressive Verstimmungen.

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

Akute oder chronische Leberfunktionsstörungen können ein Absetzen von KOK erforderlich machen, bis sich die Leberfunktionsparameter wieder normalisiert haben. Auch ein Rezidiv eines in einer vorausgegangenen Schwangerschaft oder während einer früheren Anwendung steroidaler Geschlechtshormone aufgetretenen cholestatischen Ikterus und/oder eines Cholestase-bedingten Pruritus macht das Absetzen des KOK erforderlich.

Obwohl kombinierte orale Kontrazeptiva einen Einfluss auf die periphere Insulinresistenz und Glucosetoleranz haben können, liegen keinerlei Hinweise vor, dass bei Diabetikerinnen, die niedrig dosierte KOK anwenden, das Therapieschema verändert werden müsste. Diabetikerinnen sollten jedoch, besonders in der Anfangszeit der Anwendung eines KOK, sorgfältig überwacht werden.

Bei Anwendung von kombinierten hormonalen Kontrazeptiva wurde eine Verschlechterung endogener Depressionen, sowie von Epilepsie, Morbus Crohn und Colitis ulcerosa berichtet.

Insbesondere bei Frauen mit anamnestisch bekanntem Chloasma gravidarum kann es gelegentlich zu einem Chloasma kommen. Bei Chloasma-Neigung sind daher unter der Anwendung von KOK Sonnenlicht oder UV-Strahlung zu meiden.

Maexeni® 30 enthält Lactose. Patientinnen mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption, die eine lactosefreie Diät einhalten, sollten diese Menge beachten.

Ärztliche Untersuchung/Beratung

Vor der ersten bzw. neuerlichen Einnahme von Maexeni® 30 muss eine vollständige medizinische Anamnese (einschließlich Familienanamnese) erhoben und eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden. Der Blutdruck sollte gemessen werden und eine körperliche Untersuchung unter Beachtung der Gegenanzeigen (siehe Abschnitt 4.3 Gegenanzeigen) und Warnhinweise (siehe Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung) durchgeführt werden. Die Anwenderin sollte darauf hingewiesen werden, die Gebrauchsinformation sorgfältig zu lesen und die darin gegebenen Empfehlungen zu befolgen. Die Häufigkeit und Art der Untersuchungen sollten sich am jeweiligen gültigen Standard der medizinischen Praxis orientieren und individuell auf die Frau abgestimmt werden.

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

Verminderte Wirksamkeit

Die Wirksamkeit von Kombinationspräparaten zur oralen Kontrazeption kann beeinträchtigt sein, wenn z. B. Tabletten vergessen werden, bei Erbrechen oder Durchfall oder wenn gleichzeitig bestimmte andere Arzneimittel eingenommen werden.

Beeinträchtigung der Zykluskontrolle

Bei allen KOK kann es, insbesondere in den ersten Monaten der Einnahme, zu unregelmäßigen Blutungen (Schmier- bzw. Durchbruchblutungen) kommen. Daher ist eine diagnostische Abklärung unregelmäßiger Blutungen erst nach einer Anpassungsphase von ca. 3 Zyklen sinnvoll. Bei mehr als 50 % der Anwenderinnen von KOK wurden während der ersten sechs Einnahmezyklen Blutungen (Schmier- oder Durchbruchblutungen) beobachtet.

Persistieren die Blutungsunregelmäßigkeiten oder treten sie nach zuvor regelmäßigen Zyklen auf, müssen auch nichthormonell bedingte Ursachen in Betracht gezogen werden. In diesen Fällen sind entsprechende diagnostische Maßnahmen zum Ausschluss einer malignen Erkrankung oder einer Schwangerschaft angezeigt. Ggf. ist eine Kürettage erforderlich.

Bei manchen Frauen bleibt in der Einnahmepause die Abbruchblutung aus. Wenn das KOK vorschriftsmäßig (siehe Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung) eingenommen wurde, ist eine Schwangerschaft unwahrscheinlich. Wenn das KOK jedoch vor der ersten ausbleibenden Entzugsblutung nicht gemäß diesen Anweisungen eingenommen wurde, oder wenn zwei Entzugsblutungen ausbleiben, muss vor der weiteren Anwendung des KOK eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkungen

Leber-Enzym-Induktoren

Arzneimittel, die Leberenzyme (insbesondere Cytochrom P450 3A4) induzieren, erhöhen den Metabolismus der empfängnisverhütenden Steroide und können daher zu Durchbruchblutungen führen und Schwangerschaften ermöglichen. Von den folgenden Arzneimitteln sind klinisch relevante Wechselwirkungen mit KOK bekannt:

Antiretrovirale Arzneimittel

- Ritonavir;
- Nelfinavir;
- Nevirapin.

Antikonvulsiva

- Barbiturate (einschließlich Phenobarbital);
- Primidon;
- Phenytoin;
- Carbamazepin;
- Oxcarbazepin;
- Topiramate.

Antibiotika/Antimykotika

- Griseofulvin;
- Rifampicin.

Pflanzliche Heilmittel

- Johanniskraut (*Hypericum perforatum*)

Vorgehensweise bei Wechselwirkungen mit Leberenzym-Induktoren

Da Wechselwirkungen mit Enzym-Induktoren einschließlich der Antibiotika Rifampicin und Griseofulvin, mit oralen Kontrazeptiva zu Durchbruchblutungen führen können bzw. einem Versagen der verhütenden Wirkung führen können, werden die folgenden Vorsichtsmaßnahmen empfohlen:

Frauen, die kurzzeitig mit einem dieser Arzneimittel behandelt werden, sollten vorübergehend zusätzlich eine Barrieremethode zu dem KOK anwenden oder eine andere Verhütungsmethode wählen. Im Fall von Arzneimitteln, die mikrosomale Enzyme induzieren, wie Rifampicin und Griseofulvin, muss die Barrieremethode während der gesamten Dauer der gleichzeitigen Anwendung der Arzneimittel und bis zu 28 Tage nach Absetzen der Behandlung verwendet werden.

Frauen, die langfristig mit Leberenzyminduktoren behandelt werden, müssen eine andere Methode der Kontrazeption in Betracht ziehen.

Nicht-Enzym-induzierende Antibiotika

Einige klinische Studien lassen darauf schließen, dass der enterohepatische Kreislauf der Estrogene abnehmen kann, wenn bestimmte Antibiotika verabreicht werden, die zu einer Verringerung der Ethinylestradiol-Konzentrationen (z. B. *Penicilline*, *Tetracyclines*) führen können.

Vorgehensweise bei Wechselwirkungen mit Nicht-Enzym-induzierenden Antibiotika

Da Wechselwirkungen mit einigen Antibiotika und oralen Kontrazeptiva zu Durchbruchblutungen führen können bzw. zu einem Versagen der verhütenden Wirkung führen können, werden die folgenden Vorsichtsmaßnahmen empfohlen:

Frauen, die kurzzeitig mit Antibiotika (außer Rifampicin und Griseofulvin) behandelt werden, sollten vorübergehend neben der KOK auch eine Barrieremethode anwenden oder eine andere Verhütungsmethode wählen. Bei Anwendung der Barriere-Methode, muss diese bis zu 7 Tage nach Absetzen der Antibiotika verwendet werden. Wenn diese 7 Tage länger als das Ende der aktuellen Packung dauern, sollte sofort – ohne die übliche Einnahmepause – mit der Einnahme aus der nächsten Packung des KOK begonnen werden. In diesem Fall ist eine Abbruchblutung nicht vor dem Ende der zweiten Packung zu erwarten. Wenn bei der Anwenderin während der Einnahmepause nach Aufbrauchen der zweiten Packung keine Abbruchblutung auftritt, muss die Möglichkeit einer Schwangerschaft ausgeschlossen werden, bevor mit der nächsten Packung begonnen wird.

Auswirkungen auf andere Arzneimittel

Orale Kontrazeptiva können den Stoffwechsel bestimmter anderer Arzneimittel beeinflussen. Entsprechend können sich die Plasma- und Gewebekonzentrationen erhöhen (z. B. Cyclosporin) oder vermindern (z. B. Lamotrigin).

Hinweis: Die Fachinformationen der jeweils gleichzeitig verordneten Arzneimittel sollten auf mögliche Wechselwirkungen hin überprüft werden.

Laboruntersuchungen

Die Anwendung oraler Kontrazeptiva kann die Ergebnisse bestimmter Labortests, einschließlich der biochemischen Parameter von Leber-, Schilddrüsen-, Nebennieren- und Nierenfunktion, die Plasmakonzentrationen von Träger-Proteinen, z. B. Corticoid-bindendem Globulin und den Lipid-/Lipoprotein-Fractionen, die Parameter des Kohlenhydratstoffwechsels sowie die Parameter der Blutgerinnung und der Fibrinolyse beeinflussen. Das Laborpersonal sollte daher über die Einnahme oraler Kontrazeptiva informiert werden, wenn Laboruntersuchungen erforderlich sind.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Maexeni® 30 ist während der Schwangerschaft nicht angezeigt. Tritt während der Anwendung von Maexeni® 30 eine Schwangerschaft ein, ist das Arzneimittel abzusetzen. Die umfangreichen epidemiologischen

Studien zeigten jedoch weder ein erhöhtes Risiko für Missbildungen bei Kindern von Frauen, die vor der Schwangerschaft KOK verwendet haben, noch eine teratogene Wirkung, wenn KOK unbeabsichtigt während der Schwangerschaft eingenommen wurden.

Stillzeit

Die Verwendung von Levonorgestrel/Ethinylestradiol während der Stillzeit kann die Menge der Milchproduktion reduzieren und deren Zusammensetzung beeinflussen. Kleinste Mengen der Wirkstoffe werden mit der Milch ausgeschieden. Diese Mengen können vor allem in den ersten 6 Wochen nach der Geburt Auswirkungen auf das gestillte Kind haben. Müttern, die stillen, sollte deshalb die Verwendung einer anderen Methode der Empfängnisverhütung vorgeschlagen werden.

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

Ethinylestradiol/Levonorgestrel haben keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Alle Nebenwirkungen werden nach Organsystem und Häufigkeit aufgelistet:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)
häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)
selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
sehr selten ($< 1/10.000$)
nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Die folgenden Nebenwirkungen wurden bei Verwendung von Ethinylestradiol/Levonorgestrel berichtet:

Siehe Tabelle Seite 5.

Die folgenden schwerwiegenden Nebenwirkungen wurden bei der Einnahme von KOK beobachtet (siehe Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung):

- Venöse thromboembolische Erkrankungen
- Arterielle thromboembolische Erkrankungen
- Schlaganfälle (z. B. transitorische ischämische Attacke, ischämischer Schlaganfall, hämorrhagischer Schlaganfall)
- Hypertonie
- Lebertumore (gutartige und bösartige)

Die Häufigkeit der Diagnose von Brustkrebs ist bei Anwenderinnen von KOK leicht erhöht. Da Brustkrebs bei Frauen unter 40 Jahren nur selten vorkommt, ist die Zahl der zusätzlichen Fälle gegenüber dem Gesamtrisiko für Brustkrebs gering. Ein Zusammenhang mit der Anwendung von KOK ist bisher nicht unbekannt. Für weitere Informationen, siehe Abschnitt 4.3 „Gegenanzeigen“ und 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“.

System- organklasse	Nebenwirkungen in klinischen Studien			Nebenwirkungen aus dem Spontanmeldesystem nach der Markteinführung
	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1000, < 1/100)	Selten (≥ 1/10000, < 1/1000)	
Augenerkrankungen			Kontaktlinsen-unverträglichkeit	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit, Bauchschmerzen	Erbrechen, Durchfall		
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeit	Exazerbation eines hereditären Angioödems
Untersuchungen	Gewichtszunahme		Gewichtsverlust	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Flüssigkeitsretention		Hypertriglyceridämie
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Migräne		Exazerbation einer Chorea
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts				Morbus Crohn, Colitis ulcerosa
Leber- und Gallenerkrankungen				Leberfunktionsstörungen
Psychiatrische Erkrankungen	depressive Stimmung, Stimmungsveränderungen	verminderte Libido	erhöhte Libido	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Brustschmerzen, Brustspannen	Vergrößerung der Brust	vaginaler Ausfluss, Brustdrüsensekretion	verminderte Menstruation, Schmierblutungen, Durchbruchblutungen und ausbleibende Abbruchblutungen, Post-Pill-Amenorrhoe
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Exanthem, Urtikaria	Erythema nodosum, Erythema multiforme	Chloasma

Erkrankungen, von denen berichtet wird, dass sie sich während einer Schwangerschaft oder aufgrund einer früheren Anwendung von KOK verschlechtern

Gelbsucht und/oder Pruritus im Zusammenhang mit Cholestase, Bildung von Gallensteinen, systemischer Lupus erythematoses, Herpes gestationis, Otosklerose-bedingte Schwerhörigkeit, Sichelzellanämie, Nierenfunktionsstörungen, hereditäre Angioödem, Porphyrie, Zervixkarzinom.

Bei Frauen, die KOK einnehmen, wurden Änderungen der Glucosetoleranz oder der peripheren Insulinresistenz (siehe Abschnitt 4.4) berichtet.

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

Es liegen keine Berichte über schwerwiegende Folgen bei Überdosierung vor. Eine Überdosierung kann zu Übelkeit, Erbrechen und bei Frauen zu einer Abbruchblutung führen.

Es gibt kein spezifisches Antidot, es sollte eine symptomatische Behandlung erfolgen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Gestagene und Estrogene, fixe Kombinationen, ATC-Code: G03AA07

Maexeni® 30 ist eine Estrogen-Gestagen-Kombination mit folgenden Wirkungen: Hemmung der Ovulation, welche durch die Unterdrückung des Anstiegs des luteinisierenden Hormons in der Mitte des Zyklus verursacht wird, Verdickung des Zervixschleims, wodurch eine Barriere für Spermien entsteht, und Veränderung des Endometriums, wodurch eine Implantation verhindert wird.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Levonorgestrel

Levonorgestrel wird rasch und vollständig resorbiert. Maximale Wirkstoffspiegel von ca. 3 ng/ml im Serum werden bereits nach einer Stunde nach der Einnahme von Levonorgestrel/Ethinylestradiol-Tabletten erreicht. Die Serumkonzentrationen fallen danach in 2 Phasen mit Halbwertszeiten von etwa 0,5 Stunden und 20 Stunden. Die metabolische Clearance-Rate aus dem Plasma beträgt ca. 1,5 ml/min/kg.

Levonorgestrel wird nicht in unveränderter Form ausgeschieden, sondern in Form von Metaboliten. Diese werden ungefähr im Verhältnis 1:1 mit dem Urin und der Galle ausgeschieden. Die Halbwertszeit der Metabolitenexkretion beträgt etwa 1 Tag. Die Biotransformation erfolgt über die bekannten Steroid-Stoffwechselwege. Es gibt keine bekannten pharmakologisch aktiven Stoffwechselprodukte.

Levonorgestrel wird sowohl an Albumin als auch an Sexualhormon-bindendes Globulin (SHBG) gebunden. Nur ca. 1,5% der Gesamtkonzentration liegen als freies Steroid vor, etwa 65% sind spezifisch an SHBG gebunden. Die relativen Anteile (frei, Albumin-

gebunden, SHBG-gebunden) hängen von der SHBG-Konzentration ab. Die Induktion des Bindungsproteins bewirkt einen Anstieg der SHBG-gebundenen Fraktion und eine Abnahme der Albumin-gebundenen Fraktion.

Nach wiederholter Einnahme akkumuliert Levonorgestrel etwa um den Faktor 2. Ein Steady-State wird während der zweiten Hälfte des Behandlungszyklus erreicht. Die Pharmakokinetik von Levonorgestrel ist von der SHBG-Konzentration im Plasma abhängig. Unter der Behandlung mit Maexeni 30 führt ein Anstieg der SHBG-Konzentration zu einer gleichzeitigen Zunahme der spezifischen Bindungskapazität und damit auch zu einer Erhöhung der Levonorgestrel-Serumspiegel.

Die Levonorgestrel-Serumspiegel ändern sich nach einer Anwendung über 1–3 Zyklen nicht mehr, da die SHBG-Induktion abgeschlossen ist. Im Vergleich zu einer einzelnen Verabreichung werden im Steady-State 3–4 Mal höhere Levonorgestrel-Serumspiegel erreicht.

Die absolute Bioverfügbarkeit von Levonorgestrel beträgt nahezu 100%.

Etwa 0,1 % der mütterlichen Dosis kann mit der Muttermilch an ein Baby weitergegeben werden.

Ethinylestradiol

Ethinylestradiol wird nach oraler Gabe rasch und vollständig resorbiert. Die Einnahme von Levonorgestrel/Ethinylestradiol-Tabletten führt nach 1–2 Stunden zu maximalen Plasmaspiegeln von etwa 100 pg/ml. Die Wirkstoffkonzentration fällt dann in 2 Phasen, für die Halbwertszeiten von ca. 1–2 Stunden und etwa 20 Stunden bestimmt wurden. Aus technischen Gründen können diese Daten nur bei höheren Dosierungen berechnet werden.

Das scheinbare Verteilungsvolumen von Ethinylestradiol beträgt ca. 5 l/kg und seine metabolische Clearance-Rate aus dem Plasma etwa 5 ml/min/kg. Ethinylestradiol wird ausgeprägt (etwa 98,5%), aber nicht-spezifisch an Serumalbumin gebunden.

Ethinylestradiol wird selbst während seiner Absorption und während des First-pass-Leberstoffwechsels metabolisiert, was zu einer reduzierten und individuell unterschiedlichen oralen Bioverfügbarkeit führt. Ethinylestradiol wird nicht in unveränderter Form, sondern in Form von Metaboliten mit einer Halbwertszeit von ca. 1 Tag ausgeschieden. Das Ausscheidungsverhältnis liegt bei 40 (Urin) : 60 (Galle).

Aufgrund der Halbwertszeit der terminalen Plasmaeliminations-Phase werden im Steady-State nach 5- bis 6-tägiger Verabreichung um 30–40 % höhere Plasmaspiegel erreicht.

Die absolute Bioverfügbarkeit von Ethinylestradiol unterliegt erheblichen interindividuellen Schwankungen. Nach oraler Einnahme beträgt sie etwa 40–60 % der Dosis. Bei stillenden Frauen können ca. 0,02 % der mütterlichen Dosis mit der Muttermilch an das Kind weitergegeben werden.

Andere Arzneimittel können einen negativen oder positiven Einfluss auf die systemische Verfügbarkeit von Ethinylestradiol haben. Es gibt keine Wechselwirkung mit Vitamin C. Bei anhaltender Anwendung induziert Ethinylestradiol die hepatische Synthese von SHBG und CBG, das Ausmaß der SHBG-Induktion hängt von der Art und der Dosis des gleichzeitig verabreichten Gestagens ab.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Studien (allgemeine Toxizität, Genotoxizität, kanzerogenes Potential und Reproduktionstoxizität) ergaben keine anderen Effekte als jene, die auf der Grundlage der bekannten Hormonprofile von Ethinylestradiol und Levonorgestrel zu erwarten waren.

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Lactose
mikrokristalline Cellulose
Povidon K30
Croscarmellose-Natrium
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]

Filmüberzug:

Hypromellose
Titandioxid (E171)
Macrogol 400
Eisen(III)-hydroxid-oxid × H₂O (gelb) (E172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre für die Al/PVC/Aclar-Blisterpackung in einem mit Aluminium laminierten Beutel

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Maexeni® 30 Filmtabletten sind in Blisterpackungen aus Aluminiumfolie/transparentem PVC/Aclar verpackt. Die Blisterpackung kann in einem Aluminium-Verbundbeutel und weiter in Kartons verpackt sein.

Jede Blisterpackung enthält 21 Tabletten.

Maexeni® 30 ist in Packungen mit 21 (1 × 21), 63 (3 × 21) und 126 (6 × 21) Tabletten erhältlich.

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

Hormosan Pharma GmbH
Wilhelmshöher Str. 106
60389 Frankfurt/Main
Tel. 0 69/47 87 30
Fax 0 69/47 87 316
E-Mail: info@hormosan.de
www.hormosan.de

8. ZULASSUNGSNUMMER

88837.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

08.01.2014

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2014

11. VERKAUFABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt