



1. Bezeichnung des Arzneimittels

MAITALON® 20/21 + 7 0,02 mg/3 mg Filmtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

21 weiße oder fast weiße (wirkstoffhaltige) Filmtabletten:

Jede Filmtablette enthält 0,02 mg Ethinyl-estradiol und 3 mg Drospirenol.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Jede Filmtablette enthält 48,53 mg Lactose-Monohydrat und 0,070 mg entöltes Phospholipide aus Sojabohnen.

7 grüne (inaktive) Placebo-Filmtabletten:
Die Tablette enthält keine Wirkstoffe.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Jede Filmtablette enthält 37,26 mg Lactose-Monohydrat und 0,003 mg Gelborange S.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Filmtablette.

Die wirkstoffhaltige Tablette ist eine weiße bis fast weiße, runde, bikonvexe Filmtablette mit einem Durchmesser von ca. 6 mm. Prägung auf einer Seite: „G73“. Die andere Seite weist keine Prägung auf.

Die Placebo-Filmtablette ist grün, rund, bikonvex, weist einen Durchmesser von ca. 6 mm auf und hat keine Prägung.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Orale Empfängnisverhütung.

Bei der Entscheidung, MAITALON® 20/21 + 7 zu verschreiben, sollten die aktuellen, individuellen Risikofaktoren der einzelnen Frauen, insbesondere im Hinblick auf venöse Thromboembolien (VTE), berücksichtigt werden. Auch sollte das Risiko für eine VTE bei Anwendung von MAITALON® 20/21 + 7 mit dem anderer kombinierter hormonaler Kontrazeptiva (KKH) verglichen werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

4.2 Dosierung,

Art und Dauer der Anwendung

Dosierung

Art der Anwendung: zum Einnehmen

Wie ist MAITALON® 20/21 + 7 einzunehmen?

Die Tabletten müssen jeden Tag ungefähr zur gleichen Uhrzeit in der auf der Blisterpackung gezeigten Reihenfolge eingenommen werden. Bei Bedarf kann die Einnahme mit etwas Flüssigkeit erfolgen. Die Tabletteneinnahme erfolgt kontinuierlich. An 28 aufeinander folgenden Tagen muss täglich eine Tablette eingenommen werden. Die jeweils nächste Blisterpackung muss am Tag nach Einnahme der letzten Tablette aus der vorherigen Packung begonnen werden. Die Entzugsblutung beginnt üblicherweise 2–3 Tage nach Einnahme der letzten wirkstoffhaltigen Tablette (letzte Reihe des Blisterstreifens) und dauert eventuell noch an,

wenn mit der Einnahme aus der nächsten Packung begonnen wird.

Erste Anwendung von MAITALON® 20/21 + 7

- Wenn bisher noch keine hormonellen Kontrazeptiva [im letzten Monat] angewendet wurden

Die Einnahme muss am ersten Tag des Zyklus (d. h. am ersten Tag der Monatsblutung) begonnen werden.

- Wechsel von einem kombinierten hormonellen Kontrazeptivum (kombiniertes orales Kontrazeptivum (KOK)/Kombinationspille, Vaginalring oder transdermales Pflaster)

Die Einnahme von MAITALON® 20/21 + 7 sollte am Tag nach der letzten Einnahme der wirkstoffhaltigen Tablette der vorherigen Kombinationspille begonnen werden, spätestens jedoch am ersten Tag nach der gewohnten Tablettenpause bzw. nach dem gewohnten Placebointervall der vorhergehenden Kombinationspille.

Im Falle eines transdermalen Pflasters oder eines Vaginalrings sollte mit der Einnahme von MAITALON® 20/21 + 7 vorzugsweise am Tag der Entfernung begonnen werden, spätestens aber an jenem Tag, an welchem die nächste Anwendung des Pflasters bzw. des Vaginalrings fällig gewesen wäre.

- Wechsel von einem Gestagen-Monopräparat (nur Gestagen-haltige Pille/Minipille, Injektionspräparat, Implantat) oder von einer Gestagen freisetzenden Spirale (IUS)
Die Umstellung von der Minipille kann an jedem beliebigen Tag erfolgen (von einem Implantat bzw. IUS am Tag der Entfernung und von einem Injektionspräparat zum Zeitpunkt, an dem die nächste Injektion fällig wäre). In all diesen Fällen ist während der ersten 7 Tage der Einnahme zusätzlich eine Barrieremethode zur Kontrazeption anzuwenden.

- Beginn nach Fehlgeburt oder Schwangerschaftsabbruch im ersten Trimenon
Mit der Einnahme kann sofort begonnen werden. Zusätzliche Verhütungsmaßnahmen sind dann nicht erforderlich.

- Nach einem Abort im zweiten Trimenon oder einer Geburt

Die Einnahme von MAITALON® 20/21 + 7 sollte 21 bis 28 Tage nach der Entbindung oder dem Abort im zweiten Trimenon begonnen werden. Wenn die Einnahme später begonnen wird, ist für die ersten 7 Tage eine zusätzliche Barrieremethode anzuraten. Hat in der Zwischenzeit bereits Geschlechtsverkehr stattgefunden, ist vor dem Beginn der Einnahme eine Schwangerschaft auszuschließen oder die erste Monatsblutung abzuwarten.

Hinweise für stillende Frauen siehe Abschnitt 4.6.

Vergessene Tabletteneinnahme

Die Tabletten aus der letzten Reihe des Blisterstreifens sind Placebotabletten und deshalb ist es unerheblich, wenn eine vergessen wird. Diese Tabletten müssen aber weggeworfen werden, damit die Placebotablettenphase nicht verlängert wird. Der folgende Rat bezieht sich nur auf vergessene wirkstoffhaltige (weiße) Tabletten (Reihen 1–3 des Blisterstreifens):

Wenn die Einnahme der letzten Tablette weniger als 12 Stunden zurückliegt, ist der Empfängnischutz nicht verringert. Die Einnahme der Tablette sollte dann sofort erfolgen und die folgenden Tabletten sind dann wieder zur gewohnten Zeit einzunehmen.

Wenn die Einnahme der letzten Tablette mehr als 12 Stunden zurückliegt, kann der Empfängnischutz verringert sein. Für die versäumte Einnahme gelten die folgenden Grundregeln:

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

Somit gilt die folgende Empfehlung für die tägliche Praxis:

- Woche 1

Die vergessene Tablette soll sofort eingenommen werden, sobald die vergessene Einnahme bemerkt wird – auch dann, wenn dadurch an einem Tag 2 Tabletten einzunehmen sind. Die weiteren Tabletten sollen wieder zur gewohnten Zeit eingenommen werden. Für die nächsten 7 Tage sollte zusätzlich eine Barrieremethode, wie z. B. ein Kondom, verwendet werden. Hat in den vorangegangenen 7 Tagen Geschlechtsverkehr stattgefunden, muss die Möglichkeit einer Schwangerschaft berücksichtigt werden. Je mehr Tabletten vergessen wurden und je näher dies bei der Placebotablettenphase liegt, desto größer ist das Risiko einer Schwangerschaft.

- Woche 2

Die vergessene Tablette soll sofort eingenommen werden, sobald die vergessene Einnahme bemerkt wird – auch dann, wenn dadurch an einem Tag 2 Tabletten einzunehmen sind. Die weiteren Tabletten sollen wieder zur gewohnten Zeit eingenommen werden. Vorausgesetzt, dass an den 7 vorangegangenen Tagen eine regelmäßige Einnahme erfolgte, ist keine zusätzliche kontrazeptive Maßnahme erforderlich. Falls aber mehr als 1 Tablette vergessen wurde, sind für 7 Tage zusätzliche Vorsichtsmaßnahmen anzuraten.

- Woche 3

Das Risiko für verringerte Zuverlässigkeit ist sehr groß, weil die 7-tägige Placebotablettenphase direkt bevorsteht. Durch Anpassung des Tabletteneinnahmeplans kann jedoch trotzdem verhindert werden, dass der Empfängnischutz verringert ist. Wenn eine der beiden Optionen befolgt werden, sind daher keine zusätzlichen Vorsichtsmaßnahmen zur Verhütung notwendig, vorausgesetzt, die Patientin hat in den 7 Tagen vor der ersten vergessenen Tablette alle Tabletten korrekt eingenommen. Wenn dies nicht der Fall ist, sollte sie die erste dieser beiden Optionen befolgen und zusätzlich sollte sie als Vorsichtsmaßnahme für die nächsten 7 Tage eine zusätzliche Verhütungsmethode praktizieren.

1. Die Anwenderin sollte die letzte vergessene Tablette sofort einnehmen, sobald sie die vergessene Einnahme bemerkt – auch dann, wenn dadurch gleichzeitig zwei Tabletten einzunehmen sind. An-



schließlich fährt sie wieder mit der Einnahme zur gewohnten Tageszeit fort. Die letzten sieben Tabletten aus der letzten Reihe des Blisters (Placebotabletten) müssen weggeworfen werden. Die Patientin sollte sofort mit der Einnahme aus der nächsten Packung beginnen. Das Auftreten einer Entzugsblutung ist unwahrscheinlich bis zum Ende der zweiten Packung, aber es kann an den Tagen, an denen Tabletten eingenommen werden, zu Schmier- oder Durchbruchblutungen kommen.

2. Es ist auch möglich, der Patientin zum Abbruch der Einnahme der wirkstoffhaltigen Tabletten aus der aktuellen Packung zu raten. In diesem Fall sollte sie die Tabletten aus letzten Reihe des Blisters (Placebotabletten) für maximal 7 Tage einnehmen, einschließlich der Tage, an denen die Tabletteneinnahme vergessen wurde, und danach sollte sie mit der Einnahme aus der nächsten Blisterpackung beginnen.

Wenn die Patientin die Einnahme von Tabletten vergessen hat und in der nächsten normalen Placebotablettenphase keine Entzugsblutung auftritt, sollte die Möglichkeit einer Schwangerschaft in Betracht gezogen werden.

Verhalten bei gastrointestinalen Störungen

Bei schweren gastrointestinalen Störungen (z. B. Erbrechen oder Diarrhoe) kann die Absorption unvollständig sein, daher sollten zusätzliche Verhütungsmaßnahmen ergriffen werden. Wenn innerhalb von 3–4 Stunden nach der Einnahme von wirkstoffhaltigen Tabletten Erbrechen eintritt, sollte schnellstmöglich eine neue (Ersatz-)Tablette eingenommen werden. Die neue Tablette sollte möglichst innerhalb von 12 Stunden nach der üblichen Tabletteneinnahmezeit genommen werden. Wenn mehr als 12 Stunden verstrichen sind, gelten die Empfehlungen für vergessene Tabletten in Abschnitt 4.2 „Vergessene Tabletteneinnahme“. Wenn die Patientin das gewohnte Einnahmeschema beibehalten möchte, müssen die zusätzlich einzunehmenden Tabletten aus einer anderen Blisterpackung eingenommen werden.

Verschieben der Entzugsblutung

Um die Menstruationsblutung hinauszuzögern sollten die Placebotabletten aus der aktuellen Blisterpackung nicht weiter eingenommen werden und stattdessen die Einnahme mit der nächsten Blisterpackung MAITALON® 20/21 + 7 fortgesetzt werden. Die verlängerte Einnahme kann so lange wie gewünscht bis zum Ende der wirkstoffhaltigen Tabletten in der zweiten Blisterpackung fortgesetzt werden. Während dieser Verlängerungsphase können Durchbruch- oder Schmierblutungen auftreten. Anschließend sollte die Einnahme von MAITALON® 20/21 + 7 wie üblich nach der Placebotablettenphase fortgesetzt werden.

Zum Verschieben der Menstruationsblutung auf einen anderen Wochentag als gewohnt kann die Patientin die bevorstehende Placebotablettenphase um beliebig viele Tage verkürzen. Je kürzer das Intervall ist, desto unwahrscheinlicher kommt es zu einer Entzugsblutung bzw. desto häufiger

treten während der Einnahme der nächsten Blisterpackung Schmier- und Durchbruchblutungen auf (ähnlich wie beim Hinausschieben der Menstruation).

4.3 Gegenanzeigen

Kombinierte orale Kontrazeptiva (KOK) dürfen bei Vorliegen einer der unten aufgeführten Erkrankungen nicht verwendet werden. Wenn eine dieser Erkrankungen während der Anwendung der Kombinationspille zum ersten Mal auftritt, ist das Präparat sofort abzusetzen.

Kombinierte hormonale Kontrazeptiva (KHK) dürfen unter den folgenden Bedingungen nicht angewendet werden:

- Überempfindlichkeit gegenüber einem der Wirkstoffe oder sonstigen Bestandteile, die in Abschnitt 6.1 genannt sind.
- Überempfindlichkeit gegen Erdnuss oder Soja
- Vorliegen einer oder Risiko für eine venöse Thromboembolie (VTE)
 - Venöse Thromboembolie – bestehende VTE (auch unter Therapie mit Antikoagulanzen) oder VTE in der Vorgesichte (z. B. tiefe Venenthrombose [TVT] oder Lungenembolie [LE])
 - Bekannte erbliche oder erworbene Prädisposition für eine venöse Thromboembolie, wie z. B. APC Resistenz (einschließlich Faktor V Leiden), Antithrombin III Mangel, Protein C Mangel oder Protein S Mangel
 - Größere Operationen mit längerer Immobilisierung (siehe Abschnitt 4.4)
 - Hohes Risiko für eine venöse Thromboembolie aufgrund mehrerer Risikofaktoren (siehe Abschnitt 4.4)
- Vorliegen einer oder Risiko für eine arterielle Thromboembolie (ATE)
 - Arterielle Thromboembolie – bestehende ATE, ATE in der Vorgeschichte (z. B. Myokardinfarkt) oder Erkrankung im Prodromalstadium (z. B. Angina pectoris)
 - Zerebrovaskuläre Erkrankung – bestehender Schlaganfall, Schlaganfall oder prodromale Erkrankung (z. B. transitorische ischämische Attacke [TIA]) in der Vorgeschichte
 - Bekannte erbliche oder erworbene Prädisposition für eine arterielle Thromboembolie, wie z. B. Hyperhomocysteinämie und Antiphospholipid-Antikörper (Anticardiolipin Antikörper, Lupusantikoagulans)
 - Migräne mit fokalen neurologischen Symptomen in der Vorgeschichte
 - Hohes Risiko für eine arterielle Thromboembolie aufgrund mehrerer Risikofaktoren (siehe Abschnitt 4.4) oder eines schwerwiegenden Risikofaktors wie:
 - Diabetes mellitus mit Gefäßschädigung
 - Schwere Hypertonie
 - Schwere Dyslipoproteinämie
- Bestehende oder vorausgegangene schwere Lebererkrankung, solange abnorme Leberfunktionsparameter bestehen.
- Schwere Niereninsuffizienz oder akutes Nierenversagen.

- Bestehende oder vorausgegangene Lebertumoren (gutartig oder bösartig).
- Bestehende oder vermutete maligne Erkrankungen (z. B. der Genitalorgane oder der Mammæ), wenn diese sexualhormonabhängig sind.
- Ungeklärte Vaginalblutungen.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Warnhinweise

Die Eignung von MAITALON® 20/21 + 7 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 MAITALON® 20/21 + 7 beendet werden sollte.

- Kreislauferkrankungen

Risiko für eine venöse Thromboembolie (VTE)

Die Anwendung jedes kombinierten hormonalen Kontrazeptivums (KHK) erhöht das Risiko für eine venöse Thromboembolie (VTE) im Vergleich zur Nichtanwendung.

Arzneimittel, die Levonorgestrel, Norgestimat oder Norethisteron enthalten, sind mit dem geringsten Risiko für eine VTE verbunden. Andere Arzneimittel, wie MAITALON® 20/21 + 7, können ein bis zu doppelt so hohes Risiko aufweisen. Die Entscheidung, ein Arzneimittel anzuwenden, das nicht zu denen mit dem geringsten VTE Risiko gehört, sollte nur nach einem Gespräch mit der Frau getroffen werden, bei dem sicherzustellen ist, dass sie Folgendes versteht: das Risiko für eine VTE bei Anwendung von MAITALON® 20/21 + 7, wie ihre vorliegenden individuellen Risikofaktoren dieses Risiko beeinflussen, und dass ihr Risiko für VTE in ihrem allerersten Anwendungsjaar am höchsten ist. Es gibt zudem Hinweise, dass das Risiko erhöht ist, wenn die Anwendung eines KHK nach einer Unterbrechung von 4 oder mehr Wochen wieder aufgenommen wird.

Ungefähr 2 von 10.000 Frauen, die kein KHK anwenden und nicht schwanger sind, erleiden im Verlauf eines Jahres eine VTE. Bei einer einzelnen Frau kann das Risiko jedoch in Abhängigkeit von ihren zugrunde liegenden Risikofaktoren bedeutend höher sein (siehe Abbildung auf Seite 3).

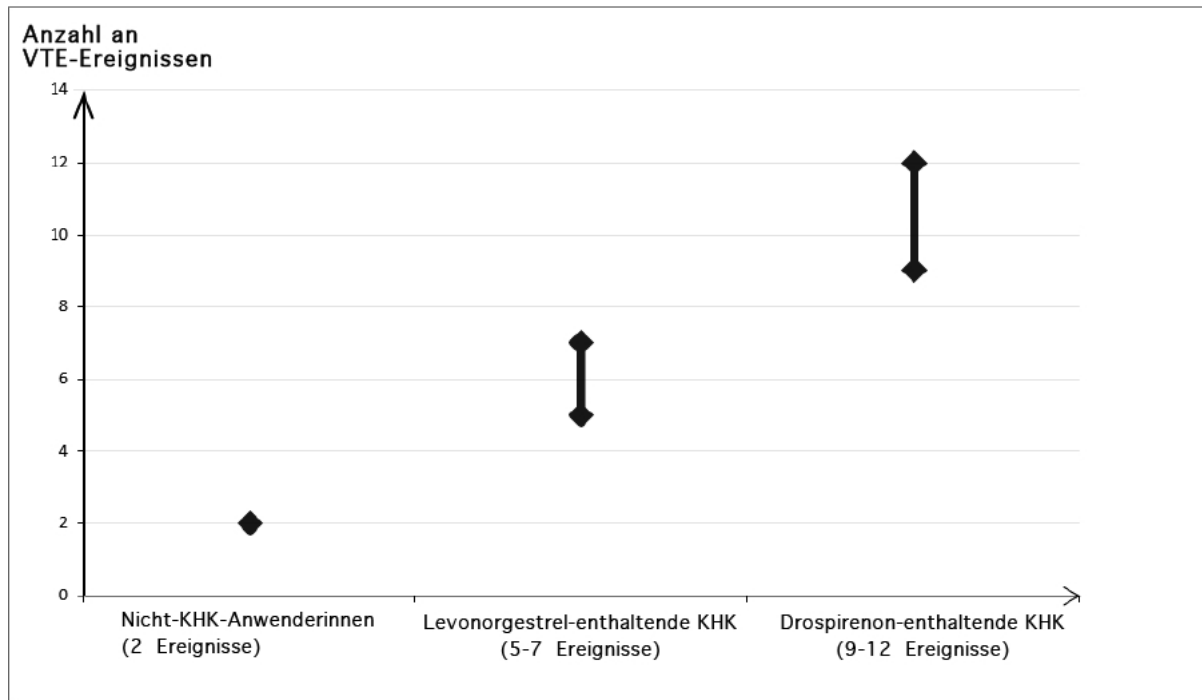
Es wird geschätzt¹, dass im Verlauf eines Jahres 9 bis 12 von 10.000 Frauen, die ein Drospirenon-haltiges KHK anwenden, eine VTE erleiden; im Vergleich hierzu kommt es pro Jahr bei ungefähr 6² von 10.000 Frauen, die ein Levonorgestrel-haltiges KHK anwenden, zu einer VTE.

¹ Diese Inzidenzen wurden aus der Gesamtheit der epidemiologischen Studiendaten abgeleitet, wobei relative Risiken der verschiedenen Arzneimittel im Vergleich zu Levonorgestrel-haltigen KHK verwendet wurden.

² 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



Jährliche Anzahl an VTE-Ereignissen pro 10.000 Frauen



In beiden Fällen ist die Anzahl an VTE pro Jahr geringer als die erwartete Anzahl während der Schwangerschaft oder in der Zeit nach der Geburt.

VTE verlaufen in 1–2 % der Fälle tödlich.

Siehe Abbildung

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).

MAITALON® 20/21 + 7 ist kontraindiziert, wenn bei einer Frau mehrere Risikofaktoren gleichzeitig bestehen, die sie insgesamt einem hohen Risiko für eine Venenthrombose aussetzen (siehe Abschnitt 4.3). Weist eine Frau mehr als einen Risikofaktor auf, ist es möglich, dass der Anstieg des Risikos das Risiko der Summe der einzelnen Faktoren übersteigt – in diesem Fall muss ihr Gesamtrisiko für eine VTE in Betracht gezogen werden. Wenn das Nutzen/Risiko Verhältnis als ungünstig erachtet wird, darf ein KHK nicht verschrieben werden (siehe Abschnitt 4.3).

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

Das erhöhte Risiko einer Thromboembolie in der Schwangerschaft und insbesondere während der 6 wöchigen Dauer des Wochenbetts muss berücksichtigt werden (Informationen zur „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;

Tabelle: Risikofaktoren für VTE

Risikofaktor	Anmerkung
Adipositas (Body-Mass-Index über 30 kg/m ²)	Das Risiko nimmt mit steigendem BMI deutlich zu. Besonders wichtig, wenn weitere Risikofaktoren vorliegen.
Längere Immobilisierung, größere Operationen, jede Operation an Beinen oder Hüfte, neurochirurgische Operation oder schweres Trauma. Hinweis: Eine vorübergehende Immobilisierung einschließlich einer Flugreise von > 4 Stunden Dauer kann ebenfalls einen Risikofaktor für eine VTE darstellen, insbesondere bei Frauen mit weiteren Risikofaktoren.	In diesen Fällen ist es ratsam, die Anwendung der Tablette (bei einer geplanten Operation mindestens vier Wochen vorher) zu unterbrechen und erst zwei Wochen nach der kompletten Mobilisierung wieder aufzunehmen. Es ist eine andere Verhütungsmethode anzuwenden, um eine ungewollte Schwangerschaft zu verhindern. Eine antithrombotische Therapie muss erwogen werden, wenn MAITALON® 20/21 + 7 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 mit einer VTE verknüpft sind.	Krebs, systemischer Lupus erythematoses, hämolytisches urämisches Syndrom, chronisch entzündliche Darmerkrankung (Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa) und Sichelzellerkrankheit
Zunehmendes Alter	Insbesondere älter als 35 Jahre



- 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 erhöht sich bei Frauen, die Risikofaktoren aufweisen (siehe Tabelle). MAITALON® 20/21 + 7 ist kontraindiziert bei Frauen, die einen schwerwiegenden oder mehrere Risikofaktoren für eine ATE haben, die sie einem hohen Risiko für eine Arterienthrombose

aussetzen (siehe Abschnitt 4.3). Weist eine Frau mehr als einen Risikofaktor auf, ist es möglich, dass der Anstieg des Risikos das Risiko der Summe der einzelnen Faktoren übersteigt – in diesem Fall muss ihr Gesamtrisiko betrachtet werden. Bei Vorliegen eines ungünstigen Nutzen/Risiko-Verhältnis darf ein KHK nicht verschrieben werden (siehe Abschnitt 4.3).

Siehe unten stehende Tabelle

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 Ersticken-gefühl;
- Schwitzen, Übelkeit, Erbrechen oder Schwindelgefühl;
- extreme Schwäche, Angst oder Kurzatmigkeit;
- schnelle oder unregelmäßige Herzschläge.

Das Vorliegen eines schwerwiegenden Risikofaktors oder das Aufeinandertreffen von mehreren Risikofaktoren für eine Venen-

oder Arterienerkrankung kann ebenfalls eine Gegenanzeige darstellen. Die Möglichkeit einer Antikoagulationstherapie ist ebenfalls in Erwägung zu ziehen. Anwenderinnen von Kombinationspillen sollten speziell darauf hingewiesen werden, dass sie bei möglichen Thrombosesymptomen ihren Arzt aufsuchen müssen. Im Fall einer vermuteten oder bestätigten Thrombose ist die Kombinationspille abzusetzen. Aufgrund der Teratogenität der Antikoagulationstherapie (Cumarine) ist eine angemessene alternative Verhütungsmethode einzuleiten.

● Tumorerkrankungen

Einige epidemiologische Untersuchungen deuten auf ein erhöhtes Zervixkarzinom-Risiko unter Langzeiteinnahme von Kombinationspillen (> 5 Jahre) hin, aber es besteht nach wie vor Uneinigkeit darüber, inwieweit andere Variablen, wie z. B. Sexualverhalten und andere Faktoren, wie z. B. Humanpapillomaviren (HPV), dazu beitragen.

In einer Metaanalyse von 54 epidemiologischen Studien wurde berichtet, dass das relative Risiko einer Brustkrebsdiagnose bei Frauen, die derzeit eine Kombinationspille anwenden, leicht erhöht ist (RR = 1,24). Das erhöhte Risiko geht im Verlauf von 10 Jahren nach Ende der Anwendung der Kombinationspille allmählich zurück. Da Brustkrebs bei Frauen unter 40 Jahren selten vorkommt, ist die zusätzliche Anzahl Brustkrebsdiagnosen bei Frauen, die zurzeit eine Kombinationspille anwenden oder bis vor kurzem angewendet haben, im Vergleich zum Gesamtbrustkrebsrisiko gering. Diese Studien liefern keine Hinweise für einen Kausalzusammenhang. Das beobachtete Muster eines erhöhten Risikos kann auf eine frühere Diagnose von Brustkrebs bei Anwenderinnen von Kombinationspillen, auf die biologischen Wirkungen der Kombinationspillen oder auf eine Kombination aus beiden zurückzuführen sein. Die bei Frauen, die schon einmal eine Kombinationspille eingenommen haben, diagnostizierten Brustkrebsfälle sind in der Regel klinisch weniger weit fortgeschritten als Krebsfälle bei Frauen, die noch nie eine Kombinationspille eingenommen haben.

In seltenen Fällen wurden bei Anwenderinnen von Kombinationspillen gutartige Lebertumore und noch seltener bösartige

Tabelle: Risikofaktoren für ATE

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



Lebertumore berichtet. In Einzelfällen führten diese Tumore zu lebensbedrohlichen intraabdominalen Blutungen. Ein Lebertumor sollte bei der Differentialdiagnose in Betracht gezogen werden, wenn bei Frauen, die Kombinationspillen einnehmen, starke Schmerzen im Oberbauch, eine Lebervergrößerung oder Zeichen einer intraabdominalen Blutung auftreten.

Bei Einnahme von höherdosierten Kombinationspillen (< 50 µg Ethinylestradiol) ist das Risiko für Endometrium- und Ovarialkarzinom verringert. Es ist noch nicht erwiesen, ob dies auch auf Kombinationspillen mit geringerer Dosis zutrifft.

- Sonstige Erkrankungen

Die Gestagen-Komponente in diesem Produkt ist ein Aldosteron-Antagonist mit kaliumsparenden Eigenschaften. In den meisten Fällen ist kein Anstieg der Kaliumspiegel zu erwarten. In einer klinischen Studie kam es aber bei einigen Patienten mit leichter oder mittelschwerer Niereninsuffizienz, die gleichzeitig Drospirenon und kaliumsparende Mittel einnahmen, zu einer leichten aber nicht signifikanten Zunahme der Serumkaliumspiegel. Deshalb wird empfohlen die Serumkaliumwerte bei Patienten mit Niereninsuffizienz und einem Serumkaliumwert vor der Behandlung im oberen Normbereich insbesondere bei gleichzeitiger Anwendung von kaliumsparenden Arzneimitteln im ersten Behandlungszyklus zu kontrollieren. Siehe auch Abschnitt 4.5.

Bei Frauen mit einer Hypertriglyzeridämie oder einer positiven Familienanamnese ist unter der Einnahme von Kombinationspillen möglicherweise mit einem erhöhten Pankreatitis-Risiko zu rechnen.

Obwohl bei vielen Frauen unter Kombinationspillen geringe Blutdruckanstiege berichtet wurden, sind klinisch relevante Anstiege selten. Sofortiges Absetzen der Kombinationspille ist nur in diesen seltenen Fällen gerechtfertigt. Wenn während der Anwendung einer Kombinationspille bei vorbestehender Hypertonie konstant erhöhte Blutdruckwerte oder ein signifikanter Anstieg des Blutdrucks nicht ausreichend auf eine antihypertensive Behandlung ansprechen, muss die Kombinationspille abgesetzt werden. Wo es angezeigt erscheint, kann die Einnahme der Kombinationspille fortgesetzt werden, wenn unter einer antihypertensiven Therapie wieder normale Blutdruckwerte erreicht werden.

Die folgenden Krankheiten können sowohl während einer Schwangerschaft als auch während der Anwendung einer Kombinationspille auftreten oder ungünstig beeinflusst werden, doch lassen die verfügbaren Daten keine eindeutigen Schlüsse auf einen Kausalzusammenhang mit der Anwendung einer Kombinationspille zu: Ikterus und/oder Pruritus im Zusammenhang mit Cholestase; Gallensteine; Porphyrie; systemischer Lupus erythematosus; hämolytisch-urämisches Syndrom; Sydenham-Chorea; Herpes gestationis; Hörverlust im Zusammenhang mit Otosklerose.

Bei Frauen mit hereditärem Angioödem können exogene Östrogene die Symptome des Angioödems induzieren oder verschlimmern.

Akute oder chronische Störungen der Leberfunktion können den Abbruch von Kombinationspillen notwendig machen, bis sich die Leberfunktionsmarker wieder normalisieren. Beim Wiederauftreten eines cholestatischen Ikterus und/oder Pruritus im Zusammenhang mit Cholestase, der erstmalig während einer Schwangerschaft oder während einer früheren Einnahme von Sexualsteroidhormonen aufgetreten ist, müssen Kombinationspillen abgesetzt werden.

Obwohl Kombinationspillen einen Einfluss auf die periphere Insulinresistenz und die Glukosetoleranz haben können, gibt es keinen Hinweis darauf, dass Diabetikerinnen, die niedrig dosierte Kombinationspillen (< 0,05 mg Ethinylestradiol) einnehmen, das Therapie-schema ändern sollten. Diabetikerinnen sollten aber insbesondere in den frühen Stadien der Einnahme von Kombinationspillen sorgfältig beobachtet werden.

Im Zusammenhang mit der Anwendung von Kombinationspillen wurde eine Verschlimmerung einer endogenen Depression, von Epilepsie, Morbus Crohn und Colitis ulcerosa berichtet.

Gelegentlich kann ein Chloasma auftreten; speziell bei Frauen, die ein Chloasma gravidarum hatten. Frauen mit einer Neigung zu Chloasma sollten Sonnenlicht oder ultraviolette Strahlung während der Einnahme von Kombinationspillen meiden.

Die wirkstoffhaltigen Filmtabletten enthalten jeweils 48,53 mg Lactose-Monohydrat und die inaktiven Filmtabletten enthalten jeweils 37,26 mg Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Die Placebo-Filmtabletten enthalten den Farbstoff „Gelborange S“, der allergische Reaktionen auslösen kann.

Dieses Arzneimittel enthält 0,070 mg entölte Phospholipide aus Sojabohnen in jeder Tablette. Patienten mit einer Überempfindlichkeit gegenüber Erdnuss oder Soja dürfen dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Ärztliche Untersuchung/Beratung

Vor der Einleitung oder Wiederaufnahme der Behandlung mit MAITALON® 20/21 + 7 muss eine vollständige Anamnese (inklusive Familienanamnese) erhoben und eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden. Der Blutdruck sollte gemessen und eine körperliche Untersuchung durchgeführt werden, die sich an den Gegenanzeigen (siehe Abschnitt 4.3) und Warnhinweisen (siehe Abschnitt 4.4) orientiert. Es ist wichtig, die Frau auf die Informationen zu venösen und arteriellen Thrombosen hinzuweisen, einschließlich des Risikos von MAITALON® 20/21 + 7 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 Anwenderin 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 aufzuklären, dass hormonale Kontrazeptiva nicht vor HIV Infektionen (AIDS) und anderen sexuell übertragbaren Krankheiten schützen.

Verminderte Wirksamkeit

Die Wirksamkeit von Kombinationspillen kann beispielsweise durch vergessene Einnahme wirkstoffhaltiger Tabletten (siehe Abschnitt 4.2), gastrointestinale Störungen während der Einnahme wirkstoffhaltiger Tabletten (siehe Abschnitt 4.2) oder gleichzeitige Anwendung weiterer Arzneimittel (siehe Abschnitt 4.5) verringert werden.

Verringerte Zykluskontrolle

Bei allen Kombinationspillen können insbesondere in den ersten Monaten der Anwendung unregelmäßige Blutungen (Schmier- oder Durchbruchblutungen) auftreten. Deshalb ist eine Beurteilung von unregelmäßigen Blutungen erst nach einer Anpassungsphase von ca. drei Zyklen sinnvoll.

Wenn unregelmäßige Blutungen anhalten oder nach zuvor regelmäßigen Zyklen auftreten, sind nicht-hormonelle Ursachen in Betracht zu ziehen und es sollten angemessene diagnostische Maßnahmen ergriffen werden, um Tumorerkrankungen oder eine Schwangerschaft auszuschließen. Diese können auch eine Kürettage beinhalten.

Bei einigen Frauen tritt während der Placebotablettenphase keine Entzugsblutung auf. Wenn die Kombinationspille entsprechend den Anweisungen in Abschnitt 4.2 eingenommen wurde, ist die Wahrscheinlichkeit einer Schwangerschaft gering. Wenn die Kombinationspille aber vor der ersten ausbleibenden Entzugsblutung nicht vorschriftsmäßig eingenommen wurde oder wenn zwei Entzugsblutungen ausbleiben, muss eine Schwangerschaft vor der weiteren Einnahme der Kombinationspille ausgeschlossen werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Hinweis: Zur Identifizierung möglicher Wechselwirkungen sollte die Fachinformation der Begleitmedikamente herangezogen werden.

- Einfluss anderer Arzneimittel auf Drospirenon/Ethinylestradiol
Wechselwirkungen zwischen oralen Kontrazeptiva und anderen Arzneimitteln können zu Durchbruchblutungen führen und/oder den kontrazeptiven Schutz aufheben. In der Literatur wurden folgende Wechselwirkungen berichtet.

Leberstoffwechsel

Wechselwirkungen können auftreten mit Arzneimitteln, die Leberenzyme induzieren, was zu einer erhöhten Clearance der Sexualhormone führen kann (z. B. Phenytoin, Barbiturate, Primidon, Carbamazepin, Rifampicin; Bosentan und HIV-Medikamente (z. B. Ritonavir, Nevirapin) und möglicherweise auch Oxcarbazepin, Topiramat, Felbamate, Griseofulvin und Präparate, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten. Die maximale Enzyminduktion ist im Allge-



meinen erst nach ca. 10 Tagen zu beobachten, sie kann dann aber über mindestens 4 Wochen nach Ende der medikamentösen Therapie fortbestehen.

Interferenz mit dem enterohepatischen Kreislauf

Eine Aufhebung des kontrazeptiven Schutzes wurde auch im Zusammenhang mit Antibiotika, wie z.B. Penicillin und Tetracyclin, berichtet. Der Mechanismus dieser Wirkung ist noch ungeklärt.

Behandlung

Frauen, die kurzfristig mit einer der oben genannten Klassen von Arzneimitteln oder den einzelnen Wirkstoffen (Leberenzym-induzierende Medikamente), außer Rifampicin, behandelt werden, sollten vorübergehend, d.h. während der Verabreichung des Begleitmedikaments und für 7 Tage nach Behandlungsende, zusätzlich zur Kombinationspille eine Barrieremethode anwenden.

Im Fall von Rifampicin soll zusätzlich zur Kombinationspille während der Verabreichung von Rifampicin und für 28 Tage nach Behandlungsende eine Barrieremethode angewendet werden.

Für Frauen, die langfristig mit leberenzym-induzierenden Wirkstoffen behandelt werden, wird eine andere zuverlässige, nicht-hormonelle Verhütungsmethode empfohlen.

Frauen, die mit Antibiotika behandelt werden (außer Rifampicin, siehe oben) sollten bis 7 Tage nach Behandlungsende eine Barrieremethode anwenden.

Wenn die gleichzeitige Anwendung eines anderen Arzneimittels auch noch nach Ende der Pillenpackung fortgesetzt werden muss, müssen die Placebotabletten weggeworfen werden und es muss sofort mit der Einnahme aus der nächsten Pillenpackung begonnen werden.

Die Hauptmetaboliten von Drospirenon in menschlichem Plasma werden ohne Beteiligung des Cytochrom-P450-Systems erzeugt. Deshalb ist ein Einfluss von Inhibitoren dieses Enzymsystems auf den Stoffwechsel von Drospirenon unwahrscheinlich.

● Einfluss von Drospirenon/Ethinylestradiol auf andere Arzneimittel

Orale Kontrazeptiva können den Stoffwechsel bestimmter anderer Wirkstoffe beeinflussen. Demnach können die Plasma- und Gewebekonzentrationen entweder zunehmen (z.B. Ciclosporin) oder abnehmen (z.B. Lamotrigin).

Basierend auf in-vitro-Inhibitionsstudien und in-vivo-Interaktionsstudien mit weiblichen Probandinnen mit Omeprazol, Simvastatin und Midazolam als Markersubstraten ist eine Interaktion von 3 mg Drospirenon mit dem Metabolismus anderer Arzneimittel unwahrscheinlich.

● Andere Wechselwirkungen

Bei Patienten ohne Niereninsuffizienz zeigte die gleichzeitige Anwendung von Drospirenon und ACE-Hemmern oder NSAID keine signifikante Wirkung auf den Serumkaliumspiegel. Die gleichzeitige Anwendung von Drospirenon/Ethinylestradiol mit Aldosteron-Antagonisten oder kaliumsparenden Diure-

tika wurde jedoch noch nicht untersucht. In diesem Fall sollte der Serumkaliumspiegel während des ersten Behandlungszyklus untersucht werden. Siehe auch Abschnitt 4.4.

● Labortests

Die Anwendung von kontrazeptiven Steroiden kann die Ergebnisse bestimmter Labortests beeinflussen, einschließlich biochemische Parameter von Leber, Schilddrüse, Nebennieren- und Nierenfunktion, Plasmaspiegel von (Träger-) Proteinen, z.B. kortikosteroid-bindendes Globulin und Lipid/Lipoprotein-Fractionen, Parameter des Kohlenhydratstoffwechsels und Parameter der Gerinnung und Fibrinolyse. Veränderungen bleiben im Allgemeinen im normalen Laborbereich. Drospirenon verursacht eine Zunahme der Plasmaproteinaktivität und des Plasmaaldosterons durch seine leichte antimineralokortikoide Wirkung.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Drospirenon/Ethinylestradiol ist in der Schwangerschaft kontraindiziert.

Wenn während der Anwendung von Drospirenon/Ethinylestradiol eine Schwangerschaft eintritt, muss das Präparat sofort abgesetzt werden. Umfangreiche epidemiologische Studien haben weder ein erhöhtes Risiko für Geburtsdefekte bei Kindern von Frauen, die vor der Schwangerschaft Kombinationspillen eingenommen haben, noch eine teratogene Wirkung bei unbeabsichtigter Einnahme von Kombinationspillen während einer Schwangerschaft gezeigt.

Tierexperimentelle Studien haben unerwünschte Wirkungen in der Schwangerschaft und Stillzeit gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Auf Grundlage dieser Tierdaten können unerwünschte Wirkungen durch die hormonelle Wirkung der Wirkstoffe nicht ausgeschlossen werden. Die allgemeinen Erfahrungen mit Kombinationspillen während Schwangerschaften lieferten keine Hinweise auf eine tatsächliche unerwünschte Wirkung beim Menschen.

Die verfügbaren Daten zur kombinierten Anwendung von Drospirenon/Ethinylestradiol während einer Schwangerschaft sind zu begrenzt, um Schlussfolgerungen über negative Wirkungen von Drospirenon/Ethinylestradiol auf den Schwangerschaftsverlauf, die Gesundheit des Fötus oder des Neugeborenen zuzulassen. Bisher gibt es keine relevanten epidemiologischen Daten.

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

Stillzeit

Die Laktation kann von Kombinationspillen beeinflusst werden, weil sie die Menge der Muttermilch verringern und ihre Zusammensetzung verändern können. Deshalb wird im Allgemeinen empfohlen, erst dann wieder Kombinationspillen einzunehmen, wenn die stillende Mutter ihr Baby vollkommen abgestillt hat. Bei der Anwendung von Kombinationspillen können geringe Mengen kontrazeptiver Steroide und/oder ihre

Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Diese Mengen können einen Einfluss auf das Kind haben.

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. Es wurden keine Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit oder das Bedienen von Maschinen bei Anwenderinnen von Kombinationspillen beobachtet.

4.8 Nebenwirkungen

Schwerwiegende Nebenwirkungen von Kombinationspillen siehe Abschnitt 4.4.

Die folgenden unerwünschten Arzneimittelreaktionen wurden während der kombinierten Anwendung von Drospirenon und Ethinylestradiol berichtet:

Siehe Tabelle 1 auf Seite 7

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.

Die folgenden schwerwiegenden Nebenwirkungen, die in Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung besprochen wurden, wurden bei Frauen berichtet, die Kombinationspillen einnehmen:

- Hypertonie;
- Lebertumore;
- Auftreten oder Verschlimmerung von Erkrankungen, deren Zusammenhang mit der Anwendung von Kombinationspillen nicht eindeutig geklärt ist: Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, Epilepsie, Gebärmuttermyome, Porphyrie, systemischer Lupus erythematodes, Herpes gestationis, Sydenham-Chorea, hämolytisch-urämisches Syndrom, cholestatischer Ikterus;
- Chloasma;
- Akute oder chronische Störungen der Leberfunktion können den Abbruch von Kombinationspillen notwendig machen, bis sich die Leberfunktionsmarker wieder normalisieren.
- Bei Frauen mit hereditärem Angioödem können exogene Östrogene die Symptome des Angioödems induzieren oder verschlimmern.

Die Häufigkeit der Diagnose von Brustkrebs ist bei Anwenderinnen von Kombinationspillen leicht erhöht. Da Brustkrebs bei Frauen unter 50 Jahren nur selten vorkommt, ist die Zunahme im Verhältnis zum Gesamtbrustkrebsrisiko gering. Der ursächliche Zusammenhang mit der Anwendung einer Kombinationspille ist nicht bekannt. Weitere Informationen sind im Abschnitt 4.3 und 4.4 enthalten.

MAITALON® 20/21 + 7 kann in Bezug auf Gelborange S allergische Reaktionen und



Tabelle 1: Drospirenon/Ethinylestradiol, 3 mg/0,02 mg, Dosisschema 21 + 7 Tage. Die Tabelle unten zeigt die unerwünschten Reaktionen nach MedDRA Systemorganklasse (MedDRA SOCs). Die Häufigkeiten basieren auf den Daten von klinischen Studien.

Systemorganklasse	Häufigkeit von Nebenwirkungen		
	Häufig ≥ 1/100 bis < 1/10	Gelegentlich ≥ 1/1000 bis < 1/100	Selten ≥ 1/10.000 bis < 1/1.000
MedDRA version 14.1			
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Candidiasis Herpes simplex	
Erkrankungen des Immunsystems		Allergische Reaktion	Asthma
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Appetitzunahme	
Psychiatrische Erkrankungen	Emotionale Labilität	Depression Nervosität Schlafstörung	
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Parästhesie Vertigo	
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Hypakusis
Augenerkrankungen		Sehstörung	
Herzerkrankungen		Extrasystolen Tachykardie	
Gefäßerkrankungen		Hypertonie Hypotonie Migräne Varizen	Venöse Thromboembolie Arterielle Thromboembolie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Pharyngitis	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Bauchschmerzen	Übelkeit Erbrechen Gastroenteritis Durchfall Obstipation (Verstopfung) Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Akne	Angioödem Alopezie Ekzem Pruritus Hautausschlag Hauttrockenheit Seborrhoe Hauterkrankungen	Erythema nodosum Erythema multiforme
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Nackenschmerzen Schmerzen in den Extremitäten Muskelkrämpfe	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Zystitis	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Brustschmerzen Brustvergrößerung Druckempfindlichkeit der Brust Dysmenorrhoe Metrorrhagie	Neoplasie in der Brust Fibrozystische Brust Galactorrhoe Eierstockzysten Hitzewallungen Menstruationsstörung Amenorrhoe Menorrhagie Vaginale Candidiasis Vaginitis Genitalsekret Vulvovaginale Erkrankungen Trockene Vagina Beckenschmerzen Verdächtiger Pap-Abstrich Verringerte Libido	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Ödem Asthenie Schmerzen Starker Durst Vermehrte Schweißbildung	
Untersuchungen	Gewichtszunahme	Gewichtsabnahme	



in Bezug auf entölte Phospholipide aus Sojabohnen sehr selten allergische Reaktionen hervorgerufen

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 gibt noch keine Erfahrungen mit Fällen einer Überdosierung von Drospirenon/Ethinylestradiol. Auf Grundlage der allgemeinen Erfahrungen mit kombinierten oralen Kontrazeptiva sind bei einer Überdosierung folgende Symptome möglich: Übelkeit und Erbrechen und bei jungen Frauen leichte Vaginalblutungen. Ein Antidot ist nicht bekannt, eine weitere Behandlung hat symptomatisch zu erfolgen.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Gestagene und Östrogene, fixe Kombinationen
ATC-Code: G03AA12

Pearl-Index für Versagen der Methode: 0,11 (oberes zweiseitiges 95 %-Konfidenzintervall: 0,60). Pearl-Index insgesamt (Versagen der Methode + Versagen des Patienten): 0,31 (oberes zweiseitiges 95 %-Konfidenzintervall: 0,91)

Wirkmechanismus

Die kontrazeptive Wirkung von MAITALON® 20/21 + 7 beruht auf der Wechselwirkung verschiedener Faktoren, von denen die wichtigsten die Unterdrückung der Ovulation und die Veränderungen des Endometriums sind.

MAITALON® 20/21 + 7 ist ein kombiniertes orales Kontrazeptivum mit Ethinylestradiol und dem Gestagen Drospirenon. In therapeutischer Dosis besitzt Drospirenon auch antiandrogene und leichte antimineralokortikoide Eigenschaften. Es weist keine Östrogen-, Glukokortikoid- oder Antiglukokortikoid-Wirkung auf. Dadurch ähnelt das pharmakologische Profil von Drospirenon sehr dem des natürlichen Hormons Gestagen.

Klinische Studien lieferten Hinweise, dass die leichten antimineralokortikoiden Eigenschaften zu einer leichten antimineralokortikoiden Wirkung führen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

● Drospirenon

Resorption

Drospirenon wird nach oraler Gabe rasch und fast vollständig resorbiert. Maximale Wirkstoffkonzentrationen im Serum von ca. 38 ng/ml werden ungefähr 1–2 h nach einmaliger Einnahme erreicht. Die Bioverfügbarkeit beträgt 76–85 %. Gleichzeitige Auf-

nahme von Nahrungsmitteln hat keinen Einfluss auf die Bioverfügbarkeit von Drospirenon.

Verteilung

Nach oraler Verabreichung sinken die Drospirenonspiegel im Serum mit einer terminalen Halbwertszeit von 31 h. Drospirenon wird an Serumalbumin gebunden und bindet nicht an sexualhormon-bindendes Globulin (SHBG) oder kortikoid-bindendes Globulin (CBG). Nur 3–5 % der Gesamtspektrumkonzentrationen des Wirkstoffs liegen als freies Steroid vor. Der durch Ethinylestradiol hervorgerufene Anstieg in SHBG hat keinen Einfluss auf die Serumproteinbindung von Drospirenon. Das mittlere scheinbare Verteilungsvolumen von Drospirenon beträgt $3,7 \pm 1,2$ l/kg.

Biotransformation

Drospirenon wird nach oraler Verabreichung fast vollständig metabolisiert. Die Hauptmetaboliten im Plasma sind die saure Form von Drospirenon, die durch Öffnung des Lactonrings erzeugt wird, und das 4,5-Dihydro-Drospirenon-3-sulfat, die beide ohne Beteiligung des P450-Systems gebildet werden. Drospirenon wird in geringem Ausmaß durch Cytochrom P450 3A4 metabolisiert und zeigte eine Fähigkeit zur Hemmung dieses Enzyms und von Cytochrom P450 1A1, Cytochrom P450 2C9 und Cytochrom P450 2C19 in vitro.

Elimination

Die metabolische Clearance von Drospirenon in Serum beträgt $1,5 \pm 0,2$ ml/min/kg. Nur Spuren von Drospirenon werden in unveränderter Form ausgeschieden. Die Metaboliten von Drospirenon werden im Verhältnis von ca. 1,2 zu 1,4 mit den Fäzes bzw. mit dem Urin ausgeschieden. Die Halbwertszeit der Metabolitenausscheidung mit dem Urin und den Fäzes beträgt ungefähr 40 h.

Steady-State-Bedingungen

Während eines Behandlungszyklus wird die maximale Steady-state-Konzentration von Drospirenon im Serum von ca. 70 ng/ml nach ungefähr 8 Behandlungstagen erreicht. Die Serumspiegel von Drospirenon nahmen um einen Faktor von ca. 3 durch das Verhältnis von terminaler Halbwertszeit und Dosierintervall zu.

Besondere Patientengruppen

– Auswirkung von Niereninsuffizienz

Die Steady-State-Serumspiegel von Drospirenon von Frauen mit leichter Niereninsuffizienz (Creatininclearance Clcr 50–80 ml/min) waren mit denen von Frauen mit normaler Nierenfunktion vergleichbar. Die Serumspiegel von Drospirenon waren bei Frauen mit mäßiger Niereninsuffizienz (Clcr 30–50 ml/min) durchschnittlich um 37 % höher als bei Frauen mit normaler Nierenfunktion. Die Behandlung mit Drospirenon wurde von Frauen mit leichter bis mäßiger Niereninsuffizienz auch gut vertragen. Die Behandlung mit Drospirenon zeigte keine klinisch signifikante Wirkung auf die Serumkaliumkonzentration.

– Auswirkung von Leberinsuffizienz

In einer Studie mit Einzeldosen war die orale Clearance (CL/F) bei Probandinnen mit mäßiger Leberfunktionsstörung im Vergleich

zu Probanden mit normaler Leberfunktion um ca. 50 % verringert. Die beobachtete Abnahme der Clearance von Drospirenon bei Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung führte zu keinem scheinbaren Unterschied im Hinblick auf die Serumkaliumkonzentrationen. Auch bei Vorliegen von Diabetes und bei gleichzeitiger Behandlung mit Spironolacton (zwei Faktoren, die einen Patienten zu Hyperkaliämie prädisponieren können) wurde kein Anstieg der Serumkaliumkonzentrationen über die Obergrenze des Normbereichs hinaus beobachtet. Es kann die Schlussfolgerung gezogen werden, dass Drospirenon bei Patienten mit leichter oder mäßiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh B) gut verträglich ist.

– Ethnische Gruppen

Es fanden sich keine klinisch relevanten Unterschiede in der Pharmakokinetik von Drospirenon oder Ethinylestradiol zwischen japanischen und kaukasischen Frauen.

● Ethinylestradiol

Resorption

Ethinylestradiol wird nach oraler Gabe rasch und vollständig resorbiert. Spitzenserumkonzentrationen von ca. 33 pg/ml werden innerhalb von 1–2 Stunden nach einmaliger oraler Verabreichung erreicht. Die absolute Bioverfügbarkeit durch präsystemische Konjugation und First-Pass-Metabolismus beträgt ca. 60 %. Die gleichzeitige Aufnahme von Nahrung verringerte die Bioverfügbarkeit von Ethinylestradiol bei ca. 25 % der untersuchten Personen, während bei den anderen keine Veränderungen gefunden wurden.

Verteilung

Die Serumspiegel von Ethinylestradiol nehmen in zwei Phasen ab, wobei die terminale Dispositionsphase durch eine Halbwertszeit von ca. 24 Stunden gekennzeichnet ist. Ethinylestradiol wird in hohem Maße aber unspezifisch an Serumalbumin gebunden (ca. 98,5 %) und induziert einen Anstieg der Serumkonzentrationen von SHBG und kortikoid-bindendem Globulin (CBG). Es wurde ein scheinbares Verteilungsvolumen von ca. 5 l/kg ermittelt.

Metabolismus

Ethinylestradiol wird sowohl in der Dünndarmschleimhaut als auch in der Leber präsystemisch konjugiert. Ethinylestradiol wird primär durch aromatische Hydroxylierung metabolisiert, aber es wird eine Vielzahl von hydroxylierten und methylierten Metaboliten gebildet, die als freie Metaboliten und als Konjugate mit Glucuroniden und Sulfat vorliegen. Die metabolische Clearance von Ethinylestradiol beträgt 5 ml/min/kg.

Elimination

Ethinylestradiol wird in keinem signifikanten Umfang in unveränderter Form ausgeschieden. Die Metaboliten von Ethinylestradiol werden im Verhältnis Urin/Galle 4:6 ausgeschieden. Die Halbwertszeit der Metabolitenausscheidung beträgt ungefähr 1 Tag.

Steady-State-Bedingungen

Steady-State-Bedingungen werden während der zweiten Hälfte des Behandlungszyklus erreicht und die Serumspiegel von Ethinylestradiol akkumulieren um einen Faktor von ca. 2,0 bis 2,3.

**5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

An Labortieren beschränkten sich die Wirkungen von Drospirenon und Ethinylestradiol auf die Wirkungen, die mit der bekannten pharmakologischen Wirkung in Zusammenhang stehen. Insbesondere zeigten Studien zur Reproduktionstoxizität embryotoxische und fötotoxische Wirkungen bei Tieren, die als spezifische Spezies gelten. Bei Expositionen, die höher waren als die Dosis, die Anwenderinnen von Drospirenon und Ethinylestradiol einnehmen, fanden sich Auswirkungen auf die Sexualdifferenzierung bei Rattenföten, nicht aber bei Affen.

6. Pharmazeutische Angaben**6.1 Liste der sonstigen Bestandteile****Tablettenkern (wirkstoffhaltige Tablette):**

Lactose-Monohydrat
Maisstärke
Vorverkleisterte Stärke (Mais)
Macrogol-Poly(vinylalkohol)-Pfcopolymer
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]

Filmüberzug (wirkstoffhaltige Tablette):

Poly(vinylalkohol)
Titandioxid (E 171)
Talkum
Macrogol 3350
Entölte Phospholipide aus Sojabohnen

Tablettenkern (Placebo):

Mikrokristalline Cellulose
Lactose
Vorverkleisterte Stärke (Mais)
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]
Hochdisperses Siliciumdioxid

Filmüberzug (Placebo):

Poly(vinylalkohol)
Titandioxid (E 171)
Macrogol 3350
Talkum
Indigocarmin, Aluminiumsalz (E 132)
Chinolingelb, Aluminiumsalz (E 104)
Eisen(II,III)-oxid (E 172)
Gelborange S (E 110)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

MAITALON® 20/21 + 7 0,02 mg/3 mg ist in PVC/PE/PVDC-Aluminium-Blisterpackungen verpackt. Die Blisterpackungen sind in einer Faltschachtel verpackt und jeder Schachtel liegt eine Gebrauchsinformation und ein Aufbewahrungsetui bei.

Packungsgrößen:
1 × 28 Filmtabletten
3 × 28 Filmtabletten
6 × 28 Filmtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.
Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. Inhaber der Zulassung

Gedeon Richter Plc.
H-1103 Budapest
Gyömrői út 19–21
Ungarn

Örtlicher Vertreter

Gedeon Richter Pharma GmbH
Eiler Straße 3W
51107 Köln
Tel.: 0800 221 888 9
Fax: 0180 3 433 366
E-Mail.: service@gedeonrichter.de
www.gedeonrichter.de

8. Zulassungsnummer(n)

81602.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung

16.12.2011

10. Stand der Information

Juli 2014

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt