

# Madinance 2,0 mg/0,03 mg Filmtabletten

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Madinance 2,0 mg/0,03 mg Filmtabletten

Wirkstoffe: Chlormadinonacetat, Ethinylestradiol

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Filmtablette enthält 2,0 mg Chlormadinonacetat und 0,03 mg Ethinylestradiol.

Sonstiger Bestandteil: Lactose-Monohydrat 47,17 mg.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Runde, rosafarbene Filmtabletten.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Hormonelle Kontrazeption

Bei der Entscheidung, Madinance 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 Madinance mit dem anderer kombinierter hormonaler Kontrazeptiva (KKH) verglichen werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

#### Dosierung

Es muss jeden Tag zur gleichen Zeit eine Filmtablette (vorzugsweise am Abend) an 21 aufeinander folgenden Tagen eingenommen werden, gefolgt von einer 7-tägigen Pause, in der keine Filmtabletten eingenommen werden; innerhalb dieses Zeitraums sollte eine menstruationsähnliche Entzugsblutung zwei bis vier Tage nach Einnahme der letzten Filmtablette eintreten. Nach der 7-tägigen Pause wird die Einnahme aus der nächsten Packung Madinance fortgesetzt, und zwar unabhängig davon, ob die Blutung schon beendet ist oder noch andauert.

#### Art der Anwendung

Die Filmtabletten sollten aus der Blisterpackung gedrückt werden, wobei jeweils die mit dem entsprechenden Wochentag gekennzeichnete Filmtablette eingenommen und unzerkaut, gegebenenfalls mit etwas Flüssigkeit, geschluckt werden sollte. Die Filmtabletten sollten täglich in Pfeilrichtung entnommen werden.

#### Einnahmebeginn der Filmtabletten

**Keine vorherige Einnahme eines hormonellen Kontrazeptivums (während des letzten Menstruationszyklus)**

Die 1. Tablette sollte am 1. Tag des natürlichen Zyklus der Frau, d.h. am 1. Tag der nächsten Monatsblutung (Menstruation), eingenommen werden. Wenn die 1. Filmtablette am 1. Zyklustag eingenommen wird, beginnt der Empfängnischutz mit dem 1. Einnahmetag und besteht auch während der 7-tägigen Pause.

Die 1. Filmtablette kann auch am 2. – 5. Tag des Menstruationszyklus eingenommen werden, unabhängig davon, ob die Blutung aufgehört hat oder nicht. In diesem Fall müssen während der ersten 7 Einnahmetage zusätzliche mechanische Maßnahmen zur Empfängnisverhütung ergriffen werden.

Wenn die Menstruation mehr als 5 Tage vorher eingesetzt hat, sollte die Frau angewiesen werden, ihre nächste Menstruation abzuwarten, bevor sie mit der Einnahme von Madinance beginnt.

#### Bei Umstellung von einem anderen hormonellen Kontrazeptivum auf Madinance

##### Umstellung von einem anderen kombinierten hormonellen Kontrazeptivum:

Die Frau sollte die Einnahme von Madinance am Tag nach der üblichen Einnahmepause bzw. nach dem Placebointervall ihres vorherigen kombinierten hormonellen Kontrazeptivums beginnen.

##### Umstellung von einem Gestagenmonopräparat („POP“):

Die 1. Tablette Madinance sollte am Tag nach Absetzen des Gestagenmonopräparats eingenommen werden. Während der ersten 7 Tage müssen zusätzliche mechanische Maßnahmen zur Empfängnisverhütung ergriffen werden.

##### Umstellung von einer kontrazeptiven Hormoninjektion oder einem Implantat:

Mit der Einnahme von Madinance kann am Tag nach der Entfernung des Implantats oder dem Tag der ursprünglich geplanten Injektion begonnen werden. Während der ersten 7 Tage müssen zusätzliche mechanische Maßnahmen zur Empfängnisverhütung ergriffen werden.

#### Nach einer Fehlgeburt oder einem Schwangerschaftsabbruch im 1. Trimenon

Nach einer Fehlgeburt oder einem Schwangerschaftsabbruch im 1. Trimenon kann mit der Einnahme von Madinance sofort begonnen werden. In diesem Fall sind keine weiteren empfängnisverhütenden Maßnahmen erforderlich.

#### Nach der Entbindung oder einer Fehlgeburt oder einem Abort im 2. Trimenon

Nach der Entbindung können Frauen, die nicht stillen, 21–28 Tage post partum mit der Einnahme beginnen, wobei in diesem Fall keine zusätzlichen empfängnisverhütenden Maßnahmen erforderlich sind.

Wenn die Einnahme mehr als 28 Tage nach der Entbindung beginnt, sind während der ersten 7 Tage zusätzliche empfängnisverhütende Maßnahmen erforderlich.

Falls die Frau bereits Geschlechtsverkehr hatte, muss eine Schwangerschaft vor dem Einnahmebeginn ausgeschlossen werden, oder die Frau muss bis zum Beginn ihrer

nächsten Menstruationsblutung mit der Einnahme warten.

#### Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6)

Madinance sollte nicht von stillenden Frauen eingenommen werden.

#### Nach Absetzen von Madinance

Nachdem Madinance abgesetzt worden ist, kann der erste Zyklus um ungefähr eine Woche verlängert sein.

#### Unregelmäßige Tabletteneinnahme

Wenn eine Filmtablette vergessen wurde, die Einnahme jedoch **innerhalb von 12 Stunden** nachgeholt wurde, sind keine weiteren empfängnisverhütenden Maßnahmen erforderlich. Die Tabletteneinnahme sollte normal fortgesetzt werden.

Wenn das übliche Einnahmeintervall **mehr als 12 Stunden überschritten wird**, kann der kontrazeptive Schutz vermindert sein. Für das Vorgehen bei vergessener Tabletteneinnahme gelten zwei Grundregeln:

1. Die Tabletteneinnahme darf niemals länger als 7 Tage unterbrochen werden.
2. 7 Tage ununterbrochene Tabletteneinnahme sind erforderlich, um eine ausreichende Suppression der Hypothalamus-Hypophysen-Ovar-Achse zu erreichen.

Die letzte vergessene Filmtablette sollte umgehend eingenommen werden, auch wenn dies bedeutet, dass 2 Tabletten zum gleichen Zeitpunkt eingenommen werden. Die weiteren Filmtabletten sollten nach dem üblichen Schema eingenommen werden. Zusätzlich sind weitere mechanische Maßnahmen zur Empfängnisverhütung, z. B. Kondome, für die nächsten 7 Tage anzuwenden. Wenn in Woche 1 des Zyklus Tabletten ausgelassen werden und innerhalb von 7 Tagen vor dem Auslassen von Tabletten (einschließlich des tablettenfreien Intervalls) Geschlechtsverkehr stattgefunden hat, ist die Möglichkeit einer Schwangerschaft in Betracht zu ziehen. Je mehr Tabletten ausgelassen wurden und je näher dies am tablettenfreien Intervall liegt, desto höher ist das Risiko für eine Schwangerschaft.

Wenn in der aktuellen Packung weniger als 7 Tabletten enthalten sind, muss mit der nächsten Packung Madinance begonnen werden, sobald die laufende Packung verbraucht ist, d.h. es soll zwischen den Packungen keine Pause bestehen. Es wird dabei wahrscheinlich bis zur Beendigung der zweiten Packung nicht zur üblichen Entzugsblutung kommen, es können aber gehäuft Durchbruch- oder Schmierblutungen während der Tabletteneinnahme auftreten. Falls nach Einnahme der 2. Packung die Entzugsblutung ausbleibt, sollte ein Schwangerschaftstest durchgeführt werden.

#### Maßnahmen bei Erbrechen oder Diarrhö

Wenn es zu Erbrechen innerhalb von 4 Stunden nach der Tabletteneinnahme oder zu schwerem Durchfall kommt, ist die Resorption möglicherweise unvollständig und eine zuverlässige Empfängnisverhütung nicht mehr gewährleistet. In diesem Fall ist gemäß den Anleitungen unter „Unregelmäßige Tabletteneinnahme“ (siehe oben) zu verfahren. Madinance sollte weiter eingenommen werden.

### Verschieben der Entzugsblutung

Um die Entzugsblutung hinauszuschieben, sollte die Frau direkt ohne Einnahmepause mit der Tabletteneinnahme aus der nächsten Blisterpackung Madinance fortfahren. Die Entzugsblutung kann so lange hinausgeschoben werden wie gewünscht, d. h. bis die 2. Packung aufgebraucht ist. Während dieser Zeit kann es gehäuft zu Durchbruch- oder Schmierblutungen kommen. Nach der darauf folgenden regulären 7-tägigen Einnahmepause wird die Einnahme von Madinance wie üblich fortgesetzt.

Um die Monatsblutung auf einen anderen Wochentag zu verschieben, als bei der Frau mit ihrem gegenwärtigen Schema üblich, kann die bevorstehende Einnahmepause um die gewünschte Anzahl von Tagen verkürzt werden. Je kürzer die Pause, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit, dass die Entzugsblutung bei der Frau ausbleibt und während der Einnahme aus der folgenden Packung Durchbruch- bzw. Schmierblutungen auftreten (wie beim Verschieben der Entzugsblutung).

### 4.3 Gegenanzeigen

Kombinierte hormonale Kontrazeptiva (KHK) dürfen unter den folgenden Bedingungen nicht eingenommen werden. Die Einnahme von Madinance muss unverzüglich beendet werden, wenn einer dieser Umstände während der Einnahme auftritt:

- Vorliegen einer oder Risiko für eine venöse Thromboembolie (VTE)
  - Venöse Thromboembolie – bestehende VTE (auch unter Therapie mit Antikoagulanzen) oder VTE in der Vorgeschichte (z. B. tiefe Venenthrombose [TVT] oder Lungenembolie [LE])
  - Bekannte erbliche oder erworbene Prädisposition für eine venöse Thromboembolie, wie z. B. APC-Resistenz (einschließlich Faktor-V-Leiden), Antithrombin-III-Mangel, Protein-C-Mangel oder Protein-S-Mangel
  - Größere Operationen mit längerer Immobilisierung (siehe Abschnitt 4.4) oder während des Zeitraumes einer Ruhigstellung, z. B. nach Unfällen (z. B. Gipsverband nach Unfällen)
  - 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
- entgleister Diabetes mellitus
- Hepatitis, Ikterus, Leberfunktionsstörungen, solange sich die Leberfunktionswerte nicht normalisiert haben
- generalisierter Pruritus und Cholestase insbesondere während einer vorausgegangenen Schwangerschaft oder Estrogen-therapie
- Dubin-Johnson-Syndrom, Rotor-Syndrom, Störungen der Gallesekretion
- vorausgegangene oder bestehende, gutartige oder bösartige Lebertumoren
- starke Oberbauchschmerzen, Lebervergrößerung oder Symptome für intraabdominale Blutungen (siehe Abschnitt 4.8)
- erstes oder erneutes Auftreten von Porphyr (alle 3 Formen, insbesondere die erworbene Porphyr)
- bestehende oder vorausgegangene hormonempfindliche bösartige Tumoren, z. B. Brust- oder Gebärmuttertumoren
- schwere Fettstoffwechselstörungen
- bestehende oder vorausgegangene Pancreatitis, falls diese mit schwerer Hypertriglyceridämie verbunden ist
- erstmaliges Auftreten migräneartiger oder gehäuftes Auftreten ungewohnt starker Kopfschmerzen
- akute sensorische Ausfälle, z. B. Seh- oder Hörstörungen
- motorische Störungen (insbesondere Paresen)
- Zunahme epileptischer Anfälle
- schwere Depressionen
- Otosklerose mit Verschlechterung in vorausgegangenen Schwangerschaften
- ungeklärte Amenorrhoe
- Endometriumhyperplasie
- ungeklärte Genitalblutungen
- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

#### Warnhinweise

Die Eignung von Madinance 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 Madinance beendet werden sollte.

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

Die Anwendung jedes kombinierten hormonalen Kontrazeptivums (KHK) erhöht das Risiko für eine venöse Thromboembolie (VTE) im Vergleich zur Nichtanwendung. Arzneimittel, die Levonorgestrel, Norgestimat oder Norethisteron enthalten, sind mit dem geringsten Risiko für eine VTE verbunden. Bisher ist nicht bekannt, wie hoch das Risiko mit Madinance im Vergleich zu diesen Arzneimitteln mit dem geringsten Risiko ist. Die Entscheidung, ein Arzneimittel an-

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

Ungefähr 2 von 10.000 Frauen, die kein KHK anwenden und nicht schwanger sind, erleiden im Verlauf eines Jahres eine VTE. Bei einer einzelnen Frau kann das Risiko jedoch in Abhängigkeit von ihren zugrunde liegenden Risikofaktoren bedeutend höher sein (siehe unten). Epidemiologische Studien mit Frauen, die niedrig dosierte (< 50 µg Ethinylestradiol) kombinierte orale Kontrazeptiva anwenden, ergaben, dass im Verlauf eines Jahres bei ca. 6 bis 12 von 10.000 Frauen eine VTE auftritt.

Ungefähr 6 (Mittelwert der Spannweite 5–7 pro 10.000 Frauenjahre, auf der Grundlage eines relativen Risikos für Levonorgestrelhaltige KHK versus Nichtanwendung von ungefähr 2,3 bis 3,6) von 10.000 Frauen, die ein Levonorgestrelhaltiges KHK anwenden, erleiden im Verlauf eines Jahres eine VTE.

Bisher ist nicht bekannt, wie das Risiko mit Chlormadinon-haltigen KHK im Vergleich zum Risiko mit Levonorgestrel-haltigen KHK aussieht.

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

VTE verlaufen in 1–2 % der Fälle tödlich.

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 auf Seite 3 oben).

Madinance 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

Tabelle: Risikofaktoren für VTE

Risikofaktor	Anmerkung
Adipositas (Body-Mass-Index über 30 kg/m <sup>2</sup> )	Das Risiko nimmt mit steigendem BMI deutlich zu. Besonders wichtig, wenn weitere Risikofaktoren vorliegen.
Längere Immobilisierung, größere Operationen, jede Operation an Beinen oder Hüfte, neurochirurgische Operation oder schweres Trauma	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 Madinance nicht vorab abgesetzt wurde.
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.	
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 erythematodes, hämolytisches urämisches Syndrom, chronisch entzündliche Darmerkrankung (Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa) und Sichelzellenkrankheit
Zunehmendes Alter	Insbesondere älter als 35 Jahre

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;
- 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.

Tabelle: Risikofaktoren für ATE

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

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

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

#### Risikofaktoren für ATE

Das Risiko für arterielle thromboembolische Komplikationen oder einen apoplektischen Insult bei Anwenderinnen von KHK erhöht sich bei Frauen, die Risikofaktoren aufweisen (siehe Tabelle unten). Madinance 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).

#### 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:

- plötzliche Taubheitsgefühl oder Schwäche in Gesicht, Arm oder Bein, besonders auf einer Körperseite;
- plötzliche Gehschwierigkeiten, Schwindelgefühl, Gleichgewichtsverlust oder Koordinationsstörungen;



# Madinance 2,0 mg/0,03 mg Filmtabletten

- plötzliche Verwirrtheit, Sprech- oder Verständnisschwierigkeiten;
- plötzliche Sehstörungen in einem oder beiden Augen;
- plötzliche, schwere oder länger anhaltende Kopfschmerzen unbekannter Ursache;
- Verlust des Bewusstseins oder Ohnmacht mit oder ohne Krampfanfall.

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

Bei einem Myokardinfarkt (MI) können folgende Symptome auftreten:

- Schmerz, Unbehagen, Druck, Schweregefühl, Enge- oder Völlegefühl in Brust, Arm oder unterhalb des Sternums;
- in den Rücken, Kiefer, Hals, Arm, Magen ausstrahlende Beschwerden;
- Völlegefühl, Indigestion oder Erstickungsgefühl;
- Schwitzen, Übelkeit, Erbrechen oder Schwindelgefühl;
- extreme Schwäche, Angst oder Kurzatmigkeit;
- schnelle oder unregelmäßige Herzschläge.

## Tumoren

Einige epidemiologische Studien weisen darauf hin, dass die Langzeitanwendung von oralen Kontrazeptiva bei Frauen, die mit humanem Papillomavirus (HPV) infiziert sind, einen Risikofaktor für die Entwicklung eines Zervixkarzinoms darstellt. Es besteht allerdings Uneinigkeit darüber, in welchem Ausmaß dieses Ergebnis durch andere Faktoren (z.B. Unterschiede in der Anzahl an Sexualpartnern oder in der Anwendung von mechanischen Verhütungsmethoden) beeinflusst wird (siehe auch „Ärztliche Untersuchung/Beratung“).

Eine Metaanalyse von 54 epidemiologischen Studien zeigt, dass es unter Einnahme von kombinierten oralen Kontrazeptiva (KOK) zu einer geringfügigen Erhöhung des Brustkrebsrisikos kommt (RR = 1,24). Das erhöhte Risiko geht innerhalb von 10 Jahren nach Beendigung der Anwendung von KOK allmählich auf das altersbezogene Grundrisiko zurück. Da Brustkrebs bei Frauen unter 40 Jahren selten ist, ist die Anzahl zusätzlicher Brustkrebsdiagnosen bei Frauen, die momentan KOK einnehmen oder früher eingenommen haben, im Vergleich zum Gesamtrisiko für Brustkrebs gering.

In seltenen Fällen wurden unter der Einnahme oraler Kontrazeptiva gutartige und in noch selteneren Fällen bösartige Lebertumoren gemeldet. In Einzelfällen führten diese Tumoren zu lebensbedrohlichen intraabdominellen Blutungen. Bei Auftreten starker, nicht spontan reversibler Schmerzen im Oberbauch, Lebervergrößerung oder Zeichen einer intraabdominellen Blutung muss daher ein Lebertumor in Betracht gezogen und Madinance abgesetzt werden.

## Andere Erkrankungen

Ein geringfügiger Anstieg des Blutdrucks zeigte sich bei vielen Frauen unter der Einnahme oraler Kontrazeptiva, allerdings ist ein klinisch signifikanter Anstieg selten. Der Zusammenhang zwischen der Einnahme oraler Kontrazeptiva und einer klinisch mani-

festen Hypertonie wurde bisher nicht bestätigt. Wenn unter der Einnahme der Blutdruck klinisch signifikant ansteigt, sollte Madinance nicht mehr eingenommen und die Hypertonie behandelt werden. Die Einnahme von Madinance kann fortgesetzt werden, sobald sich unter der antihypertensiven Therapie wieder normotensive Blutdruckwerte zeigen.

Bei Frauen mit Schwangerschaftsherpes in der Vorgeschichte kann es zu erneutem Auftreten unter KOK kommen.

Bei Frauen mit Hypertriglyzeridämie in der eigenen oder Familienanamnese ist während der Anwendung von KOK das Risiko für eine Pankreatitis erhöht. Akute oder chronische Leberfunktionsstörungen machen eine Unterbrechung der Einnahme des KOK erforderlich, bis die Marker für die Leberfunktion wieder im Normalbereich liegen. Auch ein Rezidiv eines in einer vorausgegangenen Schwangerschaft oder während einer früheren Anwendung von Geschlechtshormonen aufgetretenen cholestatischen Ikterus macht das Absetzen von KOK erforderlich.

KOK können die periphere Insulin-Resistenz oder die Glucose-Toleranz beeinflussen. Daher sollten Diabetikerinnen während der Einnahme oraler Kontrazeptiva sorgfältig überwacht werden.

Gelegentlich kann es zu einem Chloasma kommen, insbesondere wenn in der Vorgeschichte Chloasma gravidarum bekannt ist. Frauen, die zu Chloasma neigen, sollten sich daher unter der Einnahme oraler Kontrazeptiva nicht direkt der Sonne oder ultravioletter Licht aussetzen.

Bei Frauen mit hereditärem Angioödem können exogene Estrogene Symptome des Angioödems auslösen oder verstärken.

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

## Vorsichtsmaßnahmen

Bestimmte Krankheiten/Zustände können durch die Einnahme von Estrogen oder Estrogen/Gestagenkombinationen negativ beeinflusst werden. Hier ist eine besondere ärztliche Überwachung erforderlich:

- Epilepsie
- multiple Sklerose
- Tetanie
- Migräne (siehe auch Abschnitt 4.3)
- Asthma
- Herz- oder Niereninsuffizienz
- Chorea minor
- Diabetes mellitus (siehe auch Abschnitt 4.3)
- Lebererkrankungen (siehe auch Abschnitt 4.3)
- Dyslipoproteinämie (siehe auch Abschnitt 4.3)
- Autoimmunerkrankungen (einschließlich des systemischen Lupus erythematoses)
- Adipositas
- Hypertonie (siehe auch Abschnitt 4.3)
- Endometriose
- Varikosis
- Venenentzündungen (siehe auch Abschnitt 4.3)

- Blutgerinnungsstörungen (siehe auch Abschnitt 4.3)
- Mastopathie
- Gebärmuttermyome
- Herpes gestationis
- Depressionen (siehe auch Abschnitt 4.3)
- chronisch entzündliche Darmerkrankungen (Morbus Crohn, Colitis ulcerosa; siehe auch Abschnitt 4.8).

## Ärztliche Untersuchung/Beratung

Vor der Einleitung oder Wiederaufnahme der Behandlung mit Madinance 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 Madinance 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.

## Verminderung der Wirksamkeit

Die vergessene Einnahme einer Filmtablette (siehe Abschnitt 4.2 „Unregelmäßige Tabletteneinnahme“), Erbrechen oder Darmbeschwerden, einschließlich Durchfall, die gleichzeitige langfristige Einnahme von bestimmten Arzneimitteln (siehe Abschnitt 4.5) oder in sehr seltenen Fällen Stoffwechselstörungen können die Wirksamkeit der Empfängnisverhütung beeinflussen.

## Beeinflussung der Zyklusstabilität

### Durchbruchblutungen und Schmierblutungen

Alle oralen Kontrazeptiva können irreguläre vaginale Blutungen (Durchbruchblutung/Schmierblutung) insbesondere in den ersten Einnahmezyklen hervorrufen. Aus diesem Grund ist eine medizinische Beurteilung unregelmäßiger Zyklen erst nach einer Anpassungsperiode von ca. 3 Zyklen sinnvoll. Wenn die Durchbruchblutungen anhalten oder es nach zuvor regelmäßigen Zyklen unter Madinance zu Durchbruchblutungen kommt, empfiehlt sich eine eingehende Untersuchung zum Ausschluss einer Schwangerschaft oder einer organischen Störung. Wenn eine Schwangerschaft und eine organische Störung ausgeschlossen wurden, kann Madinance weiter eingenommen oder zu einem anderen Präparat gewechselt werden.

Zwischenblutungen können Hinweise auf eine reduzierte kontrazeptive Wirksamkeit sein (siehe Abschnitt 4.2 „Unregelmäßige

Tabletteneinnahme“, „Maßnahmen bei Erbrechen oder Diarrhö“ und Abschnitt 4.5).

#### Ausbleiben der Entzugsblutung

Nach der 21-tägigen Einnahme kommt es normalerweise zu einer Entzugsblutung. Gelegentlich und insbesondere in den ersten Monaten der Tabletteneinnahme kann eine Entzugsblutung ausbleiben. Dies muss jedoch kein Hinweis auf eine verminderte empfängnisverhütende Wirkung sein. Wenn die Blutung nach einem Einnahmezyklus ausbleibt, in dem keine Filmtablette vergessen worden ist, der tablettenfreie Zeitraum von 7 Tagen nicht verlängert worden ist, keine anderen Arzneimittel eingenommen worden sind und es nicht zum Erbrechen oder Durchfall gekommen ist, ist eine Empfängnis unwahrscheinlich und die Einnahme von Madinance kann fortgesetzt werden. Wenn Madinance vor der ersten ausbleibenden Entzugsblutung nicht gemäß diesen Anweisungen angewendet wurde oder die Entzugsblutung in 2 aufeinander folgenden Zyklen nicht eintritt, muss vor der weiteren Anwendung eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden.

Pflanzliche Präparate, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten, sollten bei Anwendung von Madinance nicht verwendet werden (siehe Abschnitt 4.5).

#### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkungen von Ethinylestradiol, der Estrogenkomponente von Madinance, mit anderen Arzneimitteln können die Serumkonzentration von Ethinylestradiol erhöhen oder erniedrigen. Ist eine Langzeittherapie mit diesen Wirkstoffen erforderlich, sollten nicht-hormonelle Verhütungsmethoden angewendet werden. Erniedrigte Serumkonzentrationen von Ethinylestradiol können zu vermehrten Durchbruchblutungen und Zyklusstörungen führen und die kontrazeptive Wirksamkeit von Madinance beeinträchtigen; erhöhte Serumspiegel von Ethinylestradiol können zu vermehrtem Auftreten und verstärkter Ausprägung von Nebenwirkungen führen.

Folgende Arzneimittel/Wirkstoffe können die Ethinylestradiol-Serumkonzentration erniedrigen:

- alle Arzneimittel, die die gastrointestinale Motilität erhöhen (z.B. Metoclopramid) oder die Resorption beeinträchtigen (z.B. Aktivkohle)
- Wirkstoffe, die mikrosomale Enzyme in der Leber induzieren, wie Rifampicin, Rifabutin, Barbiturate, Antiepileptika (wie Carbamazepin, Phenytoin und Topiramal), Griseofulvin, Barbexaclon, Primidon, Modafinil, einige Proteaseinhibitoren (z.B. Ritonavir) und Johanniskraut (siehe Abschnitt 4.4)

Bei gleichzeitiger Kurzzeittherapie mit diesen Arzneimitteln/Wirkstoffen und Madinance sollten während der Behandlung und die ersten sieben Tage danach zusätzlich mechanische Kontrazeptionsmethoden angewendet werden. Für Wirkstoffe, die über eine Induktion hepatisch-mikrosomaler Enzyme die Ethinylestradiol-Serumkonzentrationen erniedrigen, sind bis 28 Tage nach der

Beendigung dieser Behandlung zusätzliche mechanische Methoden der Empfängnisverhütung anzuwenden.

Wenn die Einnahme eines Begleitmedikaments noch andauert, wenn die Tabletten in der KOK-Bliesterpackung aufgebraucht sind, sollte mit der Anwendung der nächsten KOK-Packung ohne die übliche Einnahmepause begonnen werden.

Folgende Arzneimittel/Wirkstoffe können die Ethinylestradiol-Serumkonzentration erhöhen:

- Wirkstoffe, die die Sulfatierung von Ethinylestradiol in der Darmwand hemmen, z.B. Ascorbinsäure oder Paracetamol
- Atorvastatin (Erhöhung der AUC von Ethinylestradiol um 20 %)
- Wirkstoffe, die die mikrosomalen Enzyme in der Leber hemmen, wie Imidazol-Antimykotika (z.B. Fluconazol), Indinavir oder Troleandomycin.

Ethinylestradiol kann die Metabolisierung anderer Substanzen beeinflussen:

- über die Hemmung hepatischer mikrosomaler Enzyme mit der Folge erhöhter Serumkonzentrationen von Wirkstoffen wie Diazepam (und anderen Benzodiazepinen, die hydroxyliert werden), Ciclosporin, Theophyllin und Prednisolon
- über die Induktion der hepatischen Glukuronidierung mit der Folge erniedrigter Serumkonzentrationen z.B. von Clofibrat, Paracetamol, Morphin, Lamotrigin und Lorazepam.

Der Bedarf an Insulin oder oralen Antidiabetika kann infolge einer Beeinflussung der Glucosetoleranz verändert sein (siehe Abschnitt 4.4).

Die Angaben können auch für vor kurzem angewendete Arzneimittel gelten.

Die Fachinformationen der jeweils verordneten Präparate sollten auf mögliche Wechselwirkungen mit Madinance hin überprüft werden.

#### Labortests:

Unter der Anwendung von KOK können die Ergebnisse bestimmter Labortests verändert werden, einschließlich derer zur Bestimmung der Leber-, Nebennierenrinden- und Schilddrüsenfunktion, der Plasmaspiegel von Trägerproteinen (z.B. SHBG, Lipoproteine), Parameter des Kohlenhydratstoffwechsels, der Gerinnung und der Fibrinolyse. Art und Ausmaß sind zum Teil abhängig von der Art und Dosis der angewendeten Hormone.

#### 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

##### Schwangerschaft

Madinance ist während der Schwangerschaft nicht angezeigt. Vor Beginn der Anwendung des Arzneimittels ist eine Schwangerschaft auszuschließen. Tritt unter Therapie mit Madinance eine Schwangerschaft ein, ist das Arzneimittel sofort abzusetzen. Bisher haben ausgedehnte epidemiologische Studien keine klinischen Hinweise auf teratogene oder fetotoxische Wirkungen ergeben, wenn Estrogene in Kombination mit anderen Gestagenen in ähnlicher Dosierung, wie sie in Madinance vorliegen, ver-

sehtlich eingenommen wurden. Obwohl tierexperimentelle Studien eine Reproduktionstoxizität gezeigt haben (siehe Abschnitt 5.3), haben klinische Daten von über 330 exponierten Schwangeren für Chlormadinonacetat keine Hinweise auf eine embryotoxische Wirkung ergeben.

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

##### Stillzeit

Die Laktation kann durch Estrogene beeinflusst werden, da diese die Menge und die Zusammensetzung der Muttermilch verändern können. Kleine Mengen kontrazeptiver Steroide und/oder ihrer Metaboliten können in die Muttermilch ausgeschieden werden und das Kind beeinträchtigen. Daher sollte Madinance während der Stillzeit nicht angewendet werden.

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

Es ist nicht bekannt, dass KOK sich negativ auf die Verkehrstüchtigkeit oder das Bedienen von Maschinen auswirken können.

#### 4.8 Nebenwirkungen

a) Klinische Studien mit Tabletten mit derselben Wirkstoffzusammensetzung, haben gezeigt, dass die häufigsten Nebenwirkungen (> 20 %) Durchbruchblutungen, Schmierblutungen, Kopfschmerzen und Brustbeschwerden waren. Irreguläre Blutverluste nehmen in der Regel bei fortgesetzter Einnahme der Tabletten mit derselben Wirkstoffkombination ab.

b) Die folgenden Nebenwirkungen wurden nach Einnahme von Tabletten mit derselben Wirkstoffkombination in einer klinischen Studie mit 1.629 Frauen berichtet.

Siehe Tabelle auf Seite 6

c) Weiterhin wurden unter der Anwendung von KOK, einschließlich 2,0 mg Chlormadinonacetat und 0,03 mg Ethinylestradiol, folgende Nebenwirkungen berichtet:

- Ein erhöhtes Risiko für Gallenwegserkrankungen wird bei Langzeiteinnahme von KOK in einigen Studien berichtet.
- In seltenen Fällen wurden gutartige – und noch seltener – bösartige Lebertumoren unter der Einnahme von hormonellen Kontrazeptiva berichtet; in Einzelfällen führten diese zu lebensbedrohlichen intraabdominellen Blutungen (siehe Abschnitt 4.4).
- Verschlechterung von chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (Morbus Crohn, Colitis ulcerosa; siehe auch Abschnitt 4.4).

Hinsichtlich weiterer schwerwiegender Nebenwirkungen wie Zervix- und Mammakarzinom siehe Abschnitt 4.4.

##### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Bei Anwenderinnen von KHK wurde ein erhöhtes Risiko für arterielle und venöse thrombotische und thromboembolische Ereignisse einschließlich Myokardinfarkt, Schlaganfall, transitorische ischämische

# Madinance 2,0 mg/0,03 mg Filmtabletten

Häufigkeit der UAW/ Systemorganklasse	sehr häufig (≥ 1/10)	häufig (≥ 1/100, < 1/10)	gelegentlich (≥ 1/1000, < 1/100)	selten (≥ 1/10.000, < 1/1000)	sehr selten (< 1/10.000)
Erkrankungen des Immunsystems			Arzneimittel-Überempfindlichkeit einschließlich allergischer Hautreaktionen		
Psychiatrische Erkrankungen		depressive Verstimmung, Nervosität			
Erkrankungen des Nervensystems		Schwindel, Migräne (und/oder deren Verschlechterung)			
Augenerkrankungen		Sehstörungen		Konjunktivitis, Kontaktlinsen-Unverträglichkeit	
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths				Hörsturz, Tinnitus	
Gefäßerkrankungen				Hypertonie, Hypotonie, Kreislaufzusammenbruch, Varikosis, venöse/arterielle Thromboembolie (VTE/ATE)	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit	Erbrechen	Bauchschmerzen, Blähungen, Durchfall		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Akne	Pigmentierungsstörung, Chloasma, Haarverlust, trockene Haut	Urtikaria, Ekzem, Erythem, Juckreiz, Verschlechterung einer Psoriasis, Hirsutismus	Erythema nodosum
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		Schweregefühl	Rückenschmerzen, Muskelbeschwerden		
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Fluor vaginalis, Dysmenorrhoe, Amenorrhoe	Unterbauchschmerzen	Galactorrhoe, Fibroadenom der Brust, vaginale Candida-Infektion	Brustvergrößerung, Vulvovaginitis, Menorrhagie, prämenstruelles Syndrom	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Reizbarkeit, Müdigkeit, Ödem, Gewichtszunahme	Abnahme der Libido, Schweißneigung	Appetitzunahme	
Untersuchungen		Blutdruckanstieg	Veränderungen der Blutfette einschließlich Hypertriglyzeridämie		

Attacken, Venenthrombose und Lungenembolie beobachtet, die in Abschnitt 4.4 eingehender behandelt werden.

## 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: <http://www.bfarm.de> anzuzeigen.

## 4.9 Überdosierung

Es liegen keine Informationen über schwerwiegende toxische Wirkungen bei Überdosierung vor. Es können die folgenden Symptome auftreten: Übelkeit, Erbrechen und insbesondere bei jungen Mädchen eine leichte vaginale Blutung. Es gibt kein Antidot; die Behandlung erfolgt symptomatisch. In seltenen Fällen kann eine Kontrolle des

Elektrolyt- und Wasserhaushalts und der Leberfunktion erforderlich sein.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Gestagene und Estrogene, fixe Kombinationen, ATC-Code: G03AA15.

Unter der kontinuierlichen Einnahme von Madinance über 21 Tage kommt es zu einer Hemmung der hypophysären FSH- und LH-Sekretion und damit zu einer Hemmung der Ovulation. Das Endometrium proliferiert und wird sekretorisch transformiert. Der Zervixschleim wird in seiner Konsistenz verändert. Dies bewirkt eine Verhinderung der Spermienmigration durch den Zervixkanal und eine Motilitätsänderung der Spermien.

Die niedrigste tägliche Dosis von Chlormadinonacetat zur vollen Ovulationshemmung beträgt 1,7 mg. Die volle endometriale Transformationsdosis beträgt 25 mg pro Zyklus.

Chlormadinonacetat ist ein antiandrogenes Gestagen. Seine Wirkung basiert auf seiner

Fähigkeit, Androgene von ihrem Rezeptor zu verdrängen.

### Klinische Wirksamkeit

In klinischen Studien, bei denen die Einnahme von Tabletten mit identischer Wirkstoffzusammensetzung bis zu 2 Jahren bei 1.655 Frauen geprüft wurde und mehr als 22.000 Menstruationszyklen untersucht wurden, kam es zu 12 Schwangerschaften. Bei 7 Frauen lagen im Empfängniszeitraum entweder Einnahmefehler, Begleiterkrankungen, die Übelkeit oder Erbrechen verursachten, oder die gleichzeitige Einnahme von Arzneimitteln vor, die dafür bekannt sind, dass sie die empfängnisverhütende Wirkung von hormonellen Kontrazeptiva vermindern.

Siehe Tabelle auf Seite 7

### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

#### Chlormadinonacetat (CMA)

#### Resorption

Nach der oralen Einnahme wird CMA rasch und nahezu vollständig resorbiert. Die systemische Bioverfügbarkeit von CMA ist hoch, da es keinem First-Pass-Metabolismus unterliegt. Die Konzentrationen im Plasma

Pearlindex	Anzahl der Schwangerschaften	Pearlindex	95 % Konfidenzintervall
Typische Anwendung	12	0.698	[0.389; 1.183]
Fehlerfreie Anwendung	5	0.291	[0.115; 0.650]

erreichen ihren Spitzenwert nach 1–2 Stunden.

#### Verteilung

Die Bindung von CMA an menschliche Plasmaproteine, hauptsächlich Albumin, beträgt mehr als 95 %. CMA hat keine Bindungsaffinität zu SHBG oder CBG. CMA wird hauptsächlich im Fettgewebe gespeichert.

#### Metabolismus

Verschiedene Reduktions- und Oxidationsprozesse und Konjugation zu Glukuroniden und Sulfaten resultieren in einer Vielzahl von Metaboliten. Die Hauptmetaboliten im menschlichen Plasma sind 3 $\alpha$ - und 3 $\beta$ -Hydroxy-CMA, deren biologische Halbwertszeiten sich nicht wesentlich von derjenigen von nicht-metabolisiertem CMA unterscheiden. Die 3-Hydroxy-Metaboliten weisen eine ähnliche antiandrogene Aktivität wie CMA selbst auf. Im Harn treten die Metaboliten hauptsächlich als Konjugate auf. Nach enzymatischer Spaltung ist der Hauptmetabolit 2 $\alpha$ -Hydroxy-CMA neben 3-Hydroxy-Metaboliten und Dihydroxy-Metaboliten.

#### Elimination

CMA wird aus dem Plasma mit einer durchschnittlichen Halbwertszeit von ungefähr 34 Stunden (nach Einzeldosis) und ungefähr 36–39 Stunden (nach Mehrfachdosen) ausgeschieden. Nach der oralen Einnahme werden CMA und seine Metaboliten sowohl über die Nieren als auch über die Faeces in ungefähr gleichen Mengen ausgeschieden.

#### Ethinylestradiol (EE)

#### Resorption

EE wird nach oraler Einnahme schnell und fast vollständig resorbiert; die durchschnittlichen Spitzenplasmawerte werden nach 1,5 Stunden erreicht. Auf Grund der präsystemischen Konjugation und des First-Pass-Metabolismus in der Leber beträgt die absolute Bioverfügbarkeit nur ungefähr 40 % und unterliegt beträchtlichen interindividuellen Schwankungen (20–65 %).

#### Verteilung

Die in der Literatur angegebenen EE-Konzentrationen variieren deutlich. EE ist zu ca. 98 % an Plasmaproteine, fast ausschließlich an Albumin, gebunden.

#### Metabolismus

Wie natürliche Estrogene wird EE über (durch Cytochrom P-450 vermittelte) Hydroxylierung am aromatischen Ring biotransformiert. Der Hauptmetabolit ist 2-Hydroxy-EE, der zu weiteren Metaboliten und Konjugaten verstoffwechselt wird. EE unterliegt einer präsystemischen Konjugation sowohl in der Dünndarmschleimhaut als auch in der Leber. Im Harn werden hauptsächlich Glukuronide und in der Galle und im Plasma hauptsächlich Sulfate vorgefunden.

#### Elimination

Die durchschnittliche Plasmahalbwertszeit von EE beträgt ungefähr 12–14 Stunden. EE wird über die Nieren und die Faeces im Verhältnis 2:3 ausgeschieden. Das biliär ausgeschiedene EE-Sulfat unterliegt nach Hydrolyse durch die Darmbakterien dem enterohepatischen Kreislauf.

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die akute Toxizität von Estrogenen ist gering. Wegen der ausgeprägten Unterschiede zwischen den Versuchstierarten untereinander sowie im Verhältnis zum Menschen besitzen tierexperimentelle Untersuchungsergebnisse mit Estrogenen nur einen beschränkten prädiktiven Wert für die Anwendung beim Menschen. Bei Versuchstieren zeigte Ethinylestradiol, ein häufig in oralen Kontrazeptiva verwendetes synthetisches Estrogen, bereits in relativ geringer Dosierung einen embryolealen Effekt; Missbildungen des Genitaltrakts und Feminisierung männlicher Feten wurden beobachtet. Diese Effekte sind als Spezies-spezifisch zu bewerten.

Chlormadinonacetat zeigte bei Kaninchen, Ratten und Mäusen embryonale Effekte. Zudem wurde Teratogenität in embryotoxischen Dosen bei Kaninchen und bereits bei der niedrigsten geprüften Dosis (1 mg/kg/d) bei Mäusen beobachtet. Die Bedeutung dieser Befunde für die Anwendung am Menschen ist unklar.

Präklinische Daten aus konventionellen Studien zur chronischen Toxizität, Genotoxizität und zum karzinogenen Potenzial zeigten keine speziellen Risiken für den Menschen außer denen, die bereits in anderen Kapiteln der Fachinformation beschrieben sind.

### 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

#### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

##### Tablettenkern:

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

##### Filmüberzug:

Opadry pink 03B34109, bestehend aus:

Hypromellose, Titandioxid (E171), Macrogol 400, Eisen(III)-oxid (E172), Eisen(III)-hydroxid-oxid  $\times$  H<sub>2</sub>O (E172).

#### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

#### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

#### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.  
In der Originalverpackung aufbewahren.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Transparente PVC/PE/PVdC/Aluminium Blisterpackungen.

1, 3, 4 und 6 Blisterpackungen mit je 21 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

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

### 7. INHABER DER ZULASSUNG

acis Arzneimittel GmbH  
Lil-Dagover-Ring 7  
82031 Grünwald

Telefon: 089/44 23 246 0  
Telefax: 089/44 23 246 66  
E-Mail: info@acis.de

### 8. ZULASSUNGSNUMMER

88770.00.00

### 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

30.07.2013

### 10. STAND DER INFORMATION

August 2015

### 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55  
60329 Frankfurt