

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Munalea® 20 0,02 mg/0,15 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 150 Mikrogramm Desogestrel und 20 Mikrogramm Ethinyl-estradiol.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede Tablette enthält 66,35 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Weiß, runde, bikonvexe Filmtablette mit der Prägung „DT“ auf der einen Seite und „EE1“ auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Orale Kontrazeption.

Bei der Entscheidung, Munalea® 20 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 Munalea® 20 mit dem anderer kombinierter hormonaler Kontrazeptiva (KKH) verglichen werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Art der Anwendung: Zum Einnehmen

Einnahme von Munalea® 20

Die Tabletten müssen in der auf dem Streifen angegebenen Reihenfolge täglich und ungefähr zur selben Uhrzeit, wenn nötig mit etwas Flüssigkeit, eingenommen werden. Während 21 aufeinander folgenden Tagen muss täglich eine Tablette eingenommen werden. Mit dem jeweils darauffolgenden Streifen wird nach einer 7-tägigen Einnahmepause begonnen. In der Einnahmepause tritt eine Abbruchblutung ein. Die Blutung setzt in der Regel am 2. oder 3. Tag nach der zuletzt eingenommenen Tablette ein und hält gegebenenfalls bis zu Beginn der darauffolgenden Einnahmephase an.

Kinder und Jugendliche

Bezüglich der Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Desogestrel bei Jugendlichen unter 18 Jahren liegen keine Untersuchungen vor. Es liegen keine Daten vor.

Beginn der Einnahme von Munalea® 20
Keine vorhergehende hormonelle Kontrazeption (im vergangenen Monat)

Die Tabletteneinnahme sollte am 1. Zyklustag (d. h. am ersten Tag der Monatsblutung) begonnen werden. Es ist möglich, mit der Einnahme an den Tagen 2 bis 5 zu beginnen. In diesem Fall sollte jedoch während der ersten 7 Tage des ersten Zyklus zusätzlich mit einer Barrieremethode verhütet werden.

Wechsel von einem kombinierten hormonalen Kontrazeptivum [KKH] (kombiniertes orales Kontrazeptivum [KOK], Vaginalring oder transdermales Pflaster)

Mit der Einnahme von Munalea® 20 ist vorzugsweise am folgenden Tag nach der letzten Einnahme der letzten wirkstoffhaltigen Tablette des bisher eingenommenen KOK zu beginnen, spätestens jedoch am Tag nach dem üblichen einnahmefreien Intervall bzw. der Placebo-Phase des bisher eingenommenen KOK. Wurde bisher ein Vaginalring oder ein transdermales Pflaster verwendet, so sollte mit der Einnahme von Munalea® 20 möglichst am Tag der Entfernung begonnen werden, spätestens jedoch, wenn die nächste Anwendung fällig wäre.

Wechsel von einem rein Gestagen-haltigen Präparat (Gestagenmonopräparat, Injektion, Implantat) oder von einem Gestagen-freisetzenden intrauterinen System (IUS)

Der Wechsel von einem Gestagenmonopräparat kann an jedem beliebigen Tag begonnen werden (bzw. am Tag der Entfernung des Implantats oder der Spirale/zum Zeitpunkt der nächsten fälligen Injektion). In allen diesen Fällen muss jedoch während der ersten 7 Einnahmetage zusätzlich eine Barrieremethode verwendet werden.

Nach Beendigung einer Schwangerschaft im ersten Trimester

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

Nach Entbindung oder Beendigung einer Schwangerschaft im zweiten Trimester

Der Frau sollte empfohlen werden, mit der Einnahme zwischen dem 21. und 28. Tag nach der Geburt oder einem Abort im 2. Trimenon zu beginnen. Bei späterem Beginn der Anwendung muss auf die Notwendigkeit einer zusätzlichen Barrieremethode in den ersten 7 Tagen hingewiesen werden. Hatte die Anwenderin jedoch in der Zwischenzeit Geschlechtsverkehr, ist vor dem Beginn der Anwendung des KOK eine Schwangerschaft auszuschließen oder die erste Monatsblutung abzuwarten.

Hinweise für stillende Frauen siehe Abschnitt 4.6.

Vorgehen bei vergessener Tabletten-einnahme

Wurde die Einnahme einer Tablette vor **weniger als 12 Stunden** vergessen, ist der Empfängnischutz weiterhin zuverlässig. Sobald die Frau dies bemerkt, sollte sie diese Tablette sofort und die darauf folgenden Tabletten wieder zur gewohnten Tageszeit einnehmen.

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

1. Die Tabletteneinnahme darf nie länger als 7 Tage unterbrochen werden.
2. Es sind 7 aufeinanderfolgende Einnahmetage erforderlich, um die Hypothese

lamus-Hypophyse-Ovar-Achse hinreichend zu hemmen.

Dementsprechend können die folgenden Ratschläge für die tägliche Praxis gegeben werden:

Woche 1

Sobald die Anwenderin es bemerkt, sollte sie die Einnahme der zuletzt vergessenen Tablette nachholen, auch wenn dies bedeutet, dass gleichzeitig zwei Tabletten einzunehmen sind. Die folgenden Tabletten werden dann wieder zur gewohnten Tageszeit eingenommen. In den nächsten 7 Tagen sollte zusätzlich eine Barrieremethode, z. B. ein Kondom, angewendet werden. Hat in den vorangegangenen 7 Tagen Geschlechtsverkehr stattgefunden, sollte die Möglichkeit einer Schwangerschaft in Betracht gezogen werden. Je mehr Tabletten vergessen wurden und je näher die vergessene Tablette an der Einnahmepause liegt, desto größer ist das Risiko einer Schwangerschaft.

Woche 2

Sobald die Anwenderin es bemerkt, sollte sie die Einnahme der zuletzt vergessenen Tablette nachholen, auch wenn dies bedeutet, dass gleichzeitig zwei Tabletten einzunehmen sind. Die folgenden Tabletten werden dann wieder zur gewohnten Tageszeit eingenommen. Vorausgesetzt, dass an den vorangegangenen 7 Tagen, bevor die erste Tablette vergessen wurde, die Tabletten regelmäßig eingenommen wurden, ist es nicht erforderlich, zusätzliche Verhütungsmethoden anzuwenden. Wurde jedoch mehr als 1 Tablette vergessen, sollte der Anwenderin geraten werden, in den nächsten 7 Tagen zusätzliche Verhütungsmethoden anzuwenden.

Woche 3

Aufgrund der bevorstehenden 7-tägigen Einnahmepause besteht die Gefahr eines unzureichenden Empfängnissschutzes. Jedoch kann durch eine Anpassung des Einnahmeschemas ein verminderter Konzeptionsschutz immer noch verhindert werden. Wird eine der beiden folgenden Optionen angewendet, sind keine zusätzlichen kontrazeptiven Maßnahmen erforderlich, vorausgesetzt, in den 7 Tagen vor der ersten vergessenen Tablette wurden alle Tabletten korrekt eingenommen. Andernfalls ist die erste der beiden Optionen zu befolgen, außerdem ist in den nächsten 7 Tagen ein zusätzlicher Konzeptionsschutz erforderlich.

1. Sobald die Anwenderin es bemerkt, sollte sie die Einnahme der zuletzt vergessenen Tablette nachholen, auch wenn dies bedeutet, dass gleichzeitig zwei Tabletten einzunehmen sind. Die folgenden Tabletten werden dann wieder zur gewohnten Tageszeit eingenommen. Statt eine Einnahmepause einzulegen, sollte die Einnahme direkt mit dem nächsten Zyklusstreifen fortgesetzt werden. Es ist unwahrscheinlich, dass bis zum Abschnitteende der zweiten Blisterpackung eine Abbruchblutung eintritt, allerdings sind an den Tagen, an denen Tabletten eingenommen werden, Durchbruch- oder Schmierblutungen möglich.

2. Der Anwenderin kann auch geraten werden, die Einnahme der Tabletten aus der aktuellen Blisterpackung abbrechen. Sie sollte dann ein tablettenfreies Intervall von bis zu 7 Tagen (der Tag der Auslassung zählt als Tag der Einnahmepause) einlegen, und anschließend die nächste Blisterpackung beginnen.

Wenn die Anwenderin vergessen hat, Tabletten einzunehmen und im nächsten regulären einnahmefreien Intervall keine Abbruchblutung bekommt, sollte die Möglichkeit einer Schwangerschaft in Betracht gezogen werden.

Vorsichtsmaßnahmen bei Magen-/Darmstörungen

Bei schweren gastrointestinalen Beschwerden (z. B. Erbrechen oder Durchfall) kann die Resorption unvollständig sein, und es sollten zusätzliche kontrazeptive Methoden angewendet werden. Bei Erbrechen innerhalb von 3–4 Stunden nach Einnahme einer Tablette sollte so bald wie möglich eine neue (Ersatz-)Tablette eingenommen werden. Falls möglich, sollte die neue Tablette innerhalb von 12 Stunden nach der normalen Einnahmezeit eingenommen werden. Sind mehr als 12 Stunden vergangen, sind die Hinweise zu vergessenen Tabletten anzuwenden, wie im Abschnitt „Vorgehen bei vergessener Tabletteneinnahme“ beschrieben. Wenn das gewohnte Einnahmeschema beibehalten werden soll, muss/müssen die zusätzliche(n) Tablette(n) einer weiteren Blisterpackung entnommen werden.

Verschiebung der Abbruchblutung

Die Abbruchblutung kann verschoben werden, indem die Einnahme von Munalea® 20 ohne Einnahmepause direkt mit der nächsten Blisterpackung fortgesetzt wird. Die Einnahme kann bis zum Ende des zweiten Streifens beliebig lang verlängert werden. Wird die Monatsblutung verzögert, können Durchbruch- oder Schmierblutungen auftreten. Die regelmäßige Einnahme von Munalea® 20 wird dann nach der üblichen 7-tägigen Einnahmepause fortgesetzt.

Um die Monatsblutung auf einen anderen Wochentag zu verschieben, als es die Anwenderin durch ihr aktuelles Einnahmeschema gewohnt ist, kann man ihr empfehlen, die bevorstehende Einnahmepause um eine beliebige Anzahl von Tagen zu verkürzen. Je kürzer die Einnahmepause, desto höher das Risiko, dass keine Abbruchblutung eintritt und dass während der Einnahme der folgenden Packung Durchbruch- und Schmierblutungen (wie bei einer Verzögerung der Monatsblutung) auftreten.

4.3 Gegenanzeigen

Kombinierte hormonale Kontrazeptiva (KHK) dürfen unter den folgenden Bedingungen nicht angewendet werden. Sollte eine der folgenden Beschwerden erstmalig während der Anwendung von KHK auftreten, muss das Arzneimittel unverzüglich abgesetzt werden.

- Vorliegen einer oder Risiko für eine venöse Thromboembolie (VTE)
 - Venöse Thromboembolie – bestehende VTE (auch unter Therapie mit Antikoagulantien) oder VTE in der Vorge-

schichte (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, Lupusantikoagulantien)
 - 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 Pankreatitis in Verbindung mit schwerer Hypertriglyzeridämie.
 - Bestehende oder vorausgegangene schwere Lebererkrankung, solange sich die Leberfunktionswerte nicht normalisiert haben.
 - Bestehende oder vorausgegangene Lebertumoren (benigne oder maligne)
 - Bekannte oder vermutete sexualhormonabhängige maligne Tumoren (z. B. der Genitalorgane oder der Brust)
 - Nicht abgeklärte Vaginalblutungen
 - 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 Munalea® 20 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 Munalea® 20 beendet werden sollte.

Herz-Kreislauf-Erkrankungen

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 Munalea® 20 im Vergleich zu diesen Arzneimitteln mit dem geringsten Risiko ist. 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 Munalea® 20, 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 Frauen kann das Risiko jedoch in Abhängigkeit von ihren zugrunde liegenden Risikofaktoren bedeutend höher sein (siehe unten). Es wird geschätzt¹, dass im Verlauf eines Jahres 9 bis 12 von 10.000 Frauen, die ein Desogestrel-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. 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.

¹ Diese Inzidenzen wurden aus der Gesamtheit der epidemiologischen Studien 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

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). Munalea® 20 ist kontraindiziert, wenn bei einer Frau mehrere Risikofaktoren gleichzeitig bestehen, die sie insgesamt einem

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 des Pflasters/der Tablette/des Rings (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 Munalea® 20 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

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;
- 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 unten). Munalea® 20 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

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.

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:

- plötzliches Taubheitsgefühl oder Schwäche in Gesicht, Arm oder Bein, besonders auf einer Körperseite;
- plötzliche Gehschwierigkeiten, Schwindelgefühl, Gleichgewichtsverlust oder Koordinationsstörungen;
- plötzliche Verwirrtheit, Sprech- oder Verständnisschwierigkeiten;
- plötzliche Sehstörungen in einem oder beiden Augen;
- plötzliche, schwere oder länger anhaltende Kopfschmerzen unbekannter Ursache;
- Verlust des Bewusstseins oder Ohnmacht mit oder ohne Krampfanfall.

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

Bei einem Myokardinfarkt (MI) können folgende Symptome auftreten:

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

Tumoren

In einigen epidemiologischen Untersuchungen wurde über ein erhöhtes Zervixkarzinom-Risiko bei Langzeitanwendung von KOK (> 5 Jahre) berichtet. Kontrovers diskutiert wird nach wie vor, in welchem Ausmaß dieser Befund beeinflussenden Effekten des Sexualverhaltens und anderen Faktoren wie einer Infektion mit dem humanen Papillomavirus (HPV) zuzuschreiben ist.

Eine Metaanalyse von 54 epidemiologischen Studien hat ein leicht erhöhtes relatives Brustkrebsrisiko (RR= 1,24) bei Frauen ergeben, die aktuell KOK anwenden. Das erhöhte Risiko geht innerhalb von 10 Jahren nach Absetzen des KOK allmählich wieder zurück. Da Brustkrebs bei Frauen unter 40 Jahren nur selten vorkommt, ist die zusätzliche Anzahl von Brustkrebsdiagnosen bei derzeitigen und neuen Anwenderinnen kombinierter oraler Kontrazeptiva gegenüber dem Gesamtrisiko für Brustkrebs gering. Diese Studien liefern keine Hinweise auf eine Kausalität. Das beobachtete erhöhte Risiko kann an einer früheren Diagnose des Brustkrebses bei Anwenderinnen von KOK, den biologischen Wirkungen von KOK oder einer Kombination beider Faktoren liegen. Brustkrebs, der bei Frauen diagnostiziert wird, die jemals ein KOK verwendet haben, scheint klinisch weniger weit fortgeschritten zu sein als Krebs bei Frauen, die noch nie ein KOK verwendet haben.

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

Bei Anwendung hoch dosierten KOK (50 µg Ethinylestradiol) besteht ein verringertes Risiko für ein Endometriumkarzinom oder ein Ovarialkarzinom. Ob dies auch für niedriger dosierte KOK zutrifft, muss noch bestätigt werden.

Andere Erkrankungen

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

Obwohl unter der Anwendung von KOK bei vielen Frauen über einen geringfügigen Blutdruckanstieg berichtet worden ist, sind klinisch relevant erhöhte Blutdruckwerte selten. Ein sofortiges Absetzen des Präparats ist nur in diesen seltenen Fällen gerechtfertigt. Ein systematischer Zusammenhang zwischen der Anwendung eines kombinierten Hormonpräparats zur Empfängnisverhütung und klinischer Hypertonie konnte nicht nachgewiesen werden. Wenn Frauen mit vorbestehender Hypertonie, die während der Anwendung eines KOK ständig erhöhte Blutdruckwerte oder einen signifikanten Anstieg des Blutdrucks haben, nicht ausreichend auf eine antihypertensive Behandlung ansprechen, muss das KOK abgesetzt werden. Die neuerliche Anwendung von KOK kann erwogen werden, sobald sich die Blutdruckwerte unter antihypertensiver Behandlung normalisiert haben.

Über Auftreten oder Verschlechterung folgender Erkrankungen wurde sowohl bei Schwangeren als auch unter der Anwendung von KOK berichtet. Der Zusammenhang zwischen der Einnahme und dieser Beobachtung ist jedoch nicht eindeutig: Ikterus und/oder Pruritus durch Cholestase; Gallensteine; Porphyrurie, systemischer Lupus erythematoses; hämolytisches-urämisches Syndrom; Sydenham-Chorea; Herpes gestationis; Otosklerose-bedingter Hörverlust.

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

Akute oder chronische Leberfunktionsstörungen können ein Absetzen von KOK erforderlich machen, bis sich die Leberfunktionsparameter wieder normalisiert haben. Beim Wiederauftreten eines cholestatischen Ikterus oder Pruritus durch Cholestase, der erstmalig während einer Schwangerschaft oder während einer früheren Anwendung von Sexualsteroidhormonen aufgetreten ist, müssen KOK abgesetzt werden.

Obwohl KOK einen Effekt auf die periphere Insulinresistenz und Glukosetoleranz haben können, gibt es keinen Nachweis dafür, dass Diabetikerinnen, die niedrig dosierte KOK

(mit < 0,05 mg Ethinylestradiol) anwenden, ihr Therapieschema ändern müssten. Diabetikerinnen sollten jedoch, besonders in der Anfangszeit der Anwendung eines KOK, sorgfältig überwacht werden.

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

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

Munalea® 20 enthält Lactose. Patienten, mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Ärztliche Untersuchung/Beratung

Vor der Einleitung oder Wiederaufnahme der Behandlung mit Munalea® 20 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 Munalea® 20 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

Bei Auslassen der Tabletteneinnahme (Abschnitt 4.2.), Magen-Darm-Störungen (Abschnitt 4.2) oder gleichzeitiger Einnahme anderer Arzneimittel (Abschnitt 4.5) kann die empfängnisverhütende Wirkung von kombinierten oralen Kontrazeptiva beeinträchtigt sein.

Veränderte Zykluskontrolle

Bei allen KOK kann es, insbesondere in den ersten Monaten der Anwendung, zu unregelmäßigen Blutungen (Schmier- bzw. Durchbruchblutungen) kommen. Daher ist eine diagnostische Abklärung unregelmäßiger Blutungen erst nach einer Anpassungsphase von ca. 3 Zyklen sinnvoll.

Persistieren die Blutungsunregelmäßigkeiten oder treten sie nach zuvor regelmäßigen Zyklen auf, müssen auch nicht hormonell bedingte Ursachen in Betracht gezogen werden. Demnach sind entsprechende diagnostische Maßnahmen zum Abschluss

einer malignen Erkrankung oder einer Schwangerschaft angezeigt. Ggf. ist eine Kürettage erforderlich.

Bei manchen Frauen bleibt in der Einnahmepause die Abbruchblutung aus. Wenn das KOK gemäß den Anweisungen in Abschnitt 4.2 angewendet wurde, ist eine Schwangerschaft unwahrscheinlich. Wenn das KOK aber vor der ersten ausbleibenden Entzugsblutung nicht gemäß diesen Anweisungen angewendet wurde oder wenn zwei Entzugsblutungen ausbleiben, muss vor der weiteren Anwendung des KOK eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Hinweis: Die Verschreibungsinformationen der gleichzeitig verwendeten Arzneimittel sollten hinzugezogen werden, um potenzielle Wechselwirkungen zu ermitteln.

Einfluss anderer Arzneimittel auf Munalea® 20

Wechselwirkungen zwischen oralen Kontrazeptiva und anderen Arzneimitteln können zu Durchbruchblutungen und/oder kontrazeptivem Versagen führen. Die folgenden Wechselwirkungen wurden in der Literatur berichtet.

Leberstoffwechsel

Wechselwirkungen können mit Arzneimitteln auftreten, die hepatische Enzyme induzieren, die eine erhöhte Clearance von Sexualhormonen verursachen können (z. B. Phenytoin, Barbiturate, Primidon, Carbamazepin, Rifampicin, Bosentan, Modafinil) und mit HIV-Protease-Inhibitoren mit einem induzierenden Potenzial (z. B. Ritonavir und Nelfinavir) sowie mit Nicht-Nukleosid-Reverse-Transkriptase-Hemmern (z. B. Nevirapin und Efavirenz) und möglicherweise auch mit Oxcarbazepin, Topiramat, Felbamat, Griseofulvin und Produkten, die das pflanzliche Heilmittel Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten. Eine maximale Enzyminduktion zeigt sich im Allgemeinen nach etwa 10 Tagen, kann aber nach Absetzen des Arzneimittels noch mindestens 4 Wochen anhalten.

Wechselwirkungen mit dem enterohepatischen Kreislauf

Ein Verlust des Empfängnischutzes wurde auch mit Antibiotika wie Ampicillin und Tetracyclinen beobachtet. Der Mechanismus dieses Effektes wurde bisher nicht geklärt.

Management

Frauen, die eine Kurzzeitbehandlung mit einer der oben genannten Arzneimittelklassen oder mit Wirkstoffen, die die Leberenzyme induzieren (Rifampicin ausgenommen), erhalten, sollten vorübergehend, d. h. während der Zeit der gemeinsamen Arzneimittelanwendung und weitere 7 Tage nach deren Absetzen, zusätzlich zu dem KOK eine Barrieremethode anwenden.

Frauen, die Rifampicin einnehmen, sollten während der Behandlung und noch 28 Tage nach Absetzen von Rifampicin zusätzlich zu dem KOK ein mechanisches Verhütungsmittel anwenden.

Für Frauen unter Langzeitbehandlung mit Leberenzym-induzierenden Wirkstoffen wird

eine andere zuverlässige, nicht-hormonale Verhütungsmethode empfohlen.

Frauen unter Antibiotikabehandlung (außer Rifampicin, siehe oben, und Griseofulvin, die auch als mikrosomal Enzym-induzierende Arzneimittel wirken) sollten nach deren Beendigung für weitere 7 Tage eine Barrieremethode anwenden.

Übersteigt der Zeitraum gleichzeitig eingenommener Arzneimittel die Anzahl der Tabletten einer Bliesterpackung des KOK, sollte die Einnahme ohne Einnahmepause mit dem nächsten Streifen fortgesetzt werden.

Einfluss von Munalea® 20 auf andere Arzneimittel

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

Laboruntersuchungen

Die Anwendung kontrazeptiver Steroide kann die Ergebnisse bestimmter Labortests, einschließlich der biochemischen Parameter von Leber-, Schilddrüsen-, Nebennieren- und Nierenfunktion, die Plasmakonzentrationen von (Träger-)Proteinen, z. B. Corticoid-bindendem Globulin und den Lipid-/Lipoprotein-Fractionen, die Parameter des Kohlenhydratstoffwechsels sowie die Parameter der Blutgerinnung und der Fibrinolyse beeinflussen. Im Allgemeinen bleiben diese Veränderungen jedoch innerhalb des Normbereichs.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Munalea® 20 ist in der Schwangerschaft kontraindiziert.

Tritt während der Anwendung von Munalea® 20 eine Schwangerschaft ein, ist das Präparat sofort abzusetzen. Umfangreiche epidemiologische Studien zeigten weder ein erhöhtes Risiko für Missbildungen bei Kindern von Frauen, die vor der Schwangerschaft KOK eingenommen haben, noch eine teratogene Wirkung, wenn KOK unbeabsichtigt während der Schwangerschaft eingenommen wurden.

Stillzeit

Das Stillen kann durch KOK beeinflusst werden, da sie die Menge der Muttermilch reduzieren und deren Zusammensetzung verändern können. Kleine Mengen der kontrazeptiven Steroide und/oder deren Metaboliten können während der Anwendung eines KOK in die Milch ausgeschieden werden. Daher wird die Verwendung von kombinierten oralen Kontrazeptiva nicht empfohlen, bis die Mutter ihr Kind vollständig abgestillt hat.

Fertilität

Es liegen keine einschlägigen Daten/Belege vor, die auf kurz- oder langfristige negative Auswirkungen auf die Fruchtbarkeit durch dieses Produkt schließen lassen. Jedoch wurde bei Patientinnen, die ähnliche orale Kontrazeptiva eingenommen hatten, in seltenen Fällen eine vorübergehende Unfruchtbarkeit nach Unterbrechung der Behandlung gesehen.

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).

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Für schwerwiegende Nebenwirkungen bei Anwenderinnen von KOK siehe Abschnitt 4.4.

Bei allen KOK kann es, insbesondere in den ersten Monaten der Anwendung, zu Veränderungen bezüglich der Menstruationsblutung kommen. Dies kann Veränderungen der Blutungshäufigkeit (ausbleibend, seltener, häufiger oder kontinuierlich), der Intensität (verringert oder erhöht) oder der Dauer umfassen.

Alle Nebenwirkungen werden nach Organsystem und Häufigkeit aufgelistet:

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

Siehe Tabelle auf Seite 6

Folgende schwerwiegende Nebenwirkungen wurden bei der KOK-Einnahme beobachtet und werden detailliert in Abschnitt 4.4. beschrieben:

- Bluthochdruck;
- Lebertumoren;
- Eintreten oder Verschlimmerung einer Erkrankung, die jedoch nicht nachweislich auf die KOK-Einnahme zurückzuführen ist: Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, Epilepsie, Migräne, Endometriose, Gebärmutter-Myom, Porphyrie, systemischer Lupus erythematoses, Herpes gestationis, Sydenham-Chorea, hämolytisch-urämisches Syndrom, cholestatische Gelbsucht;
- Chloasma;
- Akute oder chronische Leberfunktionsstörungen können ein Absetzen von KOK erforderlich machen, bis sich die Leberfunktionsparameter wieder normalisiert haben.
- Bei Frauen mit hereditärem Angioödem können exogene Estrogene Symptome eines Angioödems auslösen oder verschlimmern.

Die Häufigkeit der Diagnose von Brustkrebs ist bei Anwenderinnen von KOK sehr gering erhöht. Da Brustkrebs bei Frauen unter 40 Jahren nur selten vorkommt, ist die zusätzliche Anzahl von Brustkrebsdiagnosen gegenüber dem Gesamtrisiko für Brustkrebs gering. Ein Zusammenhang mit der Anwendung von KOK ist bisher nicht nachgewiesen. Für weitere Informationen siehe Abschnitte 4.3 und 4.4.

Organsystem	Sehr häufig > 1/10	Häufig/Gelegentlich > 1/1000 und < 1/10	Selten < 1/1000
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			Vaginale Kandidose
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeit
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Flüssigkeitsretention	
Psychiatrische Erkrankungen		Verminderte Libido Depressive Verstimmung Stimmungsveränderungen	Gesteigerte Libido
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerzen Schwindel Nervosität	
Augenerkrankungen			Beschwerden beim Tragen von Kontaktlinsen
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Otosklerose
Gefäßerkrankungen		Migräne Hypertonie	VTE ATE
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Übelkeit Erbrechen	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Akne Hautausschlag Urtikaria	Erythema nodosum Erythema multiforme Pruritus Alopezie
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Unregelmäßige Blutungen	Amenorrhoe Spannungsgefühl der Brust Brustschmerzen Brustvergrößerung Metrorrhagie	Vaginaler Ausfluss Brustdüsensekretion
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Gewichtszunahme		

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.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

4.9 Überdosierung

Es liegen keine Erfahrungen über Überdosierung mit Munalea® 20 vor. Auf Basis der allgemeinen Erfahrungen mit kombinierten oralen Kontrazeptiva könnten folgende Symptome auftreten: Übelkeit, Erbrechen und bei jungen Mädchen leichte vaginale Blutungen. Es gibt keine Antidota und die weitere Behandlung sollte symptomatisch erfolgen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Gestagene und Estrogene, fixe Kombinationen

ATC-Code: G03AA09

Die empfängnisverhütende Wirkung von kombinierten oralen Kontrazeptiva beruht auf dem Zusammenwirken verschiedener Faktoren. Die wichtigsten sind die Hemmung der Ovulation und die Veränderung des Gebärmutter Schleims. Neben der empfängnisverhütenden Wirkung haben KOK verschiedene positive Eigenschaften, die unter Berücksichtigung der negativen Wirkungen (siehe Warnhinweise, Nebenwirkungen) die Wahl der Verhütungsmethode beeinflussen können. Der Monatszyklus wird regelmäßiger und die Blutungen oft weniger schmerzvoll und schwächer. Letzteres kann die Häufigkeit von Eisenmangel verringern. In der größten Multicenter-Studie (N= 23.258 Zyklen) liegt der unkorrigierte Pearl-Index bei 0,1 (95 %-Konfidenzintervall 0,0–0,3). Des Weiteren berichteten 4,5 % der Frauen von ausbleibenden Abbruchblutungen und 9,2 % von unregelmäßigen Blutungen nach 6 Behandlungszyklen.

Munalea® 20 ist ein kombiniertes orales Kontrazeptivum mit Ethinylestradiol und dem Gestagen Desogestrel.

Ethinylestradiol ist ein gut bekanntes synthetisches Östrogen.

Desogestrel ist ein synthetisches Gestagen, das nach oraler Einnahme eine starke ovulationshemmende Wirkung zeigt. Bei Anwendung hoch dosierter KOK (50 µg Ethinylestradiol) besteht ein verringertes Risiko für ein Endometriumkarzinom oder ein Ovarialkarzinom. Ob dies auch für niedriger dosierte KOK zutrifft, muss noch bestätigt werden.

Kinder und Jugendliche

Es liegen keine Studien zu Wirksamkeit und Unbedenklichkeit bei Jugendlichen unter 18 Jahren vor.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**Desogestrel**Resorption

Nach oraler Verabreichung von Munalea® 20 wird Desogestrel sehr rasch und vollständig resorbiert und in 3-Keto-Desogestrel umgewandelt. Maximale Plasmaspiegel werden nach 1,5 Stunden erreicht. Die absolute Bioverfügbarkeit von 3-Keto-Desogestrel beträgt 62–81 %.

Verteilung

3-Keto-Desogestrel ist zu 95,5–99 % an Plasmaproteine gebunden, vor allem an Albumin und sexualhormonbindendes Globulin (SHBG). Der Ethinylestradiol-induzierte

SHBG-Anstieg beeinflusst sowohl die Bindung an als auch die Verteilung von 3-Keto-Desogestrel in Plasmaproteinen. Als Folge steigt die Konzentration an 3-Keto-Desogestrel im Laufe der Einnahme langsam an und erreicht innerhalb von 3 bis 13 Tagen den Steady-State.

Biotransformation

In Phase I des Desogestrel-Stoffwechsels kommt es zur durch Cytochrom P-450 katalysierten Hydroxylierung mit anschließender Dehydrogenierung in C3. Der aktive Metabolit von 3-Keto-Desogestrel wird weiter reduziert und über eine Sulfat- und Glucuronid-Konjugation abgebaut. Aus Tierstudien geht hervor, dass der enterohepatische Kreislauf für die Gestagenaktivität von Desogestrel nicht relevant ist.

Elimination

3-Keto-Desogestrel wird mit einer Halbwertszeit von ca. 31 Stunden (24–38 Stunden) eliminiert. Die Plasma-Clearance schwankt zwischen 5,0–9,5 l/Std. Desogestrel und dessen Metaboliten werden, entweder als freie Steroide oder als Konjugationen, über den Urin und die Faeces im Verhältnis 1,5 : 1 ausgeschieden.

Steady-State-Bedingungen

Unter Steady-State-Bedingungen ist der Serumspiegel von 3-Keto-Desogestrel um das Zwei- bis Dreifache erhöht.

Ethinylestradiol

Resorption

Ethinylestradiol wird rasch resorbiert und maximale Plasmaspiegel werden nach 1,5 Stunden erreicht. Als Folge der präsystemischen Konjugation und des First-Pass-Metabolismus beträgt die absolute Bioverfügbarkeit 60 %. AUC und C_{max} können mit der Zeit leicht ansteigen.

Verteilung

Ethinylestradiol ist zu 98,8 % an Plasmaproteine, fast ausschließlich an Serumalbumin, gebunden.

Biotransformation

Ethinylestradiol unterliegt sowohl in der Mukosa als auch im Dünndarm und in der Leber der präsystemischen Konjugation. Durch Hydrolyse der direkten Ethinylestradiol-Konjugate in der Schleimhaut des Dünndarms entsteht Ethinylestradiol, das erneut resorbiert werden kann, wodurch ein enterohepatischer Kreislauf entsteht. Hauptpfad des Ethinylestradiol-Stoffwechsels ist eine durch Cytochrom P-450-vermittelte Hydroxylierung mit den Hauptmetaboliten 2-OH-EE und 2-Methoxy-EE. 2-OH-EE wird weiter zu chemisch reaktiven Metaboliten abgebaut.

Elimination

Ethinylestradiol wird im Plasma mit einer Halbwertszeit von ca. 29 Stunden (26–33 Stunden) eliminiert. Die Plasma-Clearance schwankt zwischen 10–30 l/Std. Die Ethinylestradiol-Konjugate und Metaboliten werden über den Urin und die Faeces ausgeschieden (Verhältnis 1 : 1).

Steady-State-Bedingungen

Steady-State-Bedingungen werden nach 3 bis 4 Tagen erzielt, wenn der Serumspiegel um ca. 30 bis 40 % höher ist als nach Verabreichung einer einmaligen Dosis.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Reproduktions- und Entwicklungstoxizität, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Es muss jedoch bedacht werden, dass Sexualsteroid das Wachstum bestimmter hormonabhängiger Gewebe und Tumoren fördern können.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Lactose-Monohydrat
all-rac- α -Tocopherol (E 307)
Povidon K30
Hochdisperses Siliciumdioxid
Talkum (E 553b)
Maisstärke
Stearinsäure (Ph. Eur.)
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]
(E 470b)

Filmüberzug:

Hypromellose (HPMC2910)
Titandioxid (E 171)
Macrogol 400

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich. Blisterpackung in der Originalverpackung aufbewahren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Munalea® 20 Filmtabletten sind in Blisterpackungen verpackt, mit klarer transparenter PVC-Folie (250 µm) als Formmaterial und harter 0,025 mm Aluminiumfolie als Deckmaterial. Jeder Blisterpackung ist in einem mit (9 µm) Aluminium-beschichteten Beutel verpackt, die wiederum in Umkartons verpackt sind. Jede Blisterpackung enthält 21 Tabletten.

Munalea® 20 ist in Packungen mit 21 (1 × 21), 63 (3 × 21) und 126 (6 × 21) Tabletten erhältlich.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

86116.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
08. Juli 2013

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2014

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt