



1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

MAITALON® 30/21 + 7 0,03 mg/3 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

21 weiße oder fast weiße Filmtabletten:

Jede Filmtablette enthält 0,03 mg Ethinyl-estradiol und 3 mg Drospirenon.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Jede Filmtablette enthält 48,17 mg Lactose-Monohydrat und 0,070 mg entölte Phospholipide aus Sojabohnen.

7 grüne (inaktive) Placebo-Filmtabletten:

Die Tablette enthält keine Wirkstoffe.

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

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

Die wirkstoffhaltige Tablette ist eine weiße bis fast weiße, runde, bikonvexe Filmtablette mit einem Durchmesser von ca. 6 mm. Prägung auf einer Seite: „G63“. Die andere Seite weist keine Prägung auf.

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

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Orale Empfängnisverhütung.

Bei der Entscheidung, MAITALON® 30/21 + 7 zu verschreiben, sollten die aktuellen, individuellen Risikofaktoren der einzelnen Frauen, insbesondere im Hinblick auf venöse Thromboembolien (VTE), berücksichtigt werden. Auch sollte das Risiko für eine VTE bei Anwendung von MAITALON® 30/21 + 7 mit dem anderer kombinierter hormonaler Kontrazeptiva (KHK) verglichen werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Art der Anwendung: zum Einnehmen.

Wie ist MAITALON® 30/21 + 7 einzunehmen?

Die Tabletten müssen jeden Tag ungefähr zur gleichen Uhrzeit in der auf der Blisterpackung gezeigten Reihenfolge eingenommen werden. Bei Bedarf kann die Einnahme mit etwas Flüssigkeit erfolgen. Die Tabletteneinnahme erfolgt kontinuierlich. An 28 aufeinander folgenden Tagen muss täglich eine Tablette eingenommen werden. Die jeweils nächste Packung wird immer am Tag nach Einnahme der letzten Tablette aus der vorherigen Packung begonnen.

Die Entzugsblutung beginnt üblicherweise am 2. oder 3. Tag nach Einnahme der Placebotabletten und dauert eventuell noch an, wenn mit der Einnahme aus der nächsten Packung begonnen wird.

Erste Einnahme von MAITALON® 30/21 + 7

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

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

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

Die Einnahme von MAITALON® 30/21 + 7 sollte vorzugsweise am Tag nach der letzten Einnahme der vorherigen wirkstoffhaltigen Kombinationspille begonnen werden, spätestens jedoch am ersten Tag nach der gewohnten Tablettenpause bzw. nach dem gewohnten Placebointervall der vorhergehenden Kombinationspille. Im Fall eines Vaginalrings oder transdermalen Pflasters sollte mit der Einnahme von MAITALON® 30/21 + 7 am Tag nach der Entfernung begonnen werden, spätestens jedoch an dem Tag, an dem die nächste Anwendung fällig gewesen wäre.

- Wechsel von einem Gestagen-Monopräparat (nur Gestagen-haltige Pille/Minipille, Injektionspräparat, Implantat) oder von einer Gestagen freisetzenden Spirale (IUS)

Die Umstellung von der Minipille kann an jedem beliebigen Tag erfolgen (von einem Implantat bzw. IUS am Tag der Entfernung und von einem Injektionspräparat zum Zeitpunkt, an dem die nächste Injektion fällig wäre). In all diesen Fällen ist während der ersten 7 Tage der Einnahme zusätzlich eine Barrieremethode zur Kontrazeption anzuwenden.

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

- Nach einem Abort im zweiten Trimenon oder einer Geburt

Die Einnahme von MAITALON® 30/21 + 7 sollte 21 bis 28 Tage nach der Entbindung oder dem Abort im zweiten Trimenon begonnen werden. Wenn die Einnahme später begonnen wird, ist für die ersten 7 Tage eine zusätzliche Barrieremethode anzuraten. Wenn aber bereits Geschlechtsverkehr vollzogen wurde, sollte eine Schwangerschaft vor dem tatsächlichen Beginn der Pilleneinnahme ausgeschlossen werden oder es muss abgewartet werden, bis die erste Monatsblutung eintritt.

Hinweise für stillende Frauen siehe Abschnitt 4.6.

Vergessene Tabletteneinnahme

Vergessene grüne Tabletten der Blisterpackung sind Placebotabletten und können deshalb vernachlässigt werden. Die Tabletten sollten dann aber weggeworfen werden, damit die Placebotablettenphase nicht unabsichtlich verlängert wird. Die folgende Empfehlung gilt nur für vergessene wirkstoffhaltige weiße Tabletten:

Wenn die Einnahme der letzten Tablette **weniger als 12 Stunden** zurückliegt, ist der Empfängnischutz nicht verringert. Die Einnahme der Tablette sollte dann sofort erfolgen und die folgenden Tabletten sind dann wieder zur gewohnten Zeit einzunehmen. Wenn die Einnahme der letzten Tablette **mehr als 12 Stunden** zurückliegt, kann der Empfängnischutz verringert sein. Für die versäumte Einnahme gelten die folgenden Grundregeln:

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

Somit gilt die folgende Empfehlung für die tägliche Praxis:

• Woche 1

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

• Woche 2

Die vergessene Tablette soll sofort eingenommen werden, sobald die vergessene Einnahme bemerkt wird – auch dann, wenn dadurch an einem Tag 2 Tabletten einzunehmen sind. Die weiteren Tabletten sollen wieder zur gewohnten Zeit eingenommen werden. Sofern die Tabletten in den 7 Tagen vor der ersten vergessenen Tablette korrekt eingenommen wurden, müssen keine zusätzlichen Verhütungsmaßnahmen ergriffen werden. Falls aber mehr als 1 Tablette vergessen wurde, sind für 7 Tage zusätzliche Vorsichtsmaßnahmen anzuraten.

• Woche 3

Das Risiko für verringerte kontrazeptive Wirksamkeit ist sehr groß, weil die 7-tägige Placebophase direkt bevorsteht. Durch Anpassung des Tabletteneinnahmeplans kann jedoch trotzdem verhindert werden, dass der Empfängnischutz verringert ist. Wenn eine der folgenden zwei Empfehlungen befolgt werden, müssen keine zusätzlichen Verhütungsmaßnahmen ergriffen werden, sofern alle Tabletten in den 7 Tagen vor der ersten vergessenen Tablette korrekt eingenommen wurden. Andernfalls sollte die erste der beiden Einnahmemöglichkeiten befolgt und während der nächsten 7 Tage zusätzliche Vorsichtsmaßnahmen ergriffen werden.

1. Die letzte vergessene Tablette soll sofort eingenommen werden, sobald die vergessene Einnahme bemerkt wird – auch dann, wenn dadurch gleichzeitig

2 Tabletten einzunehmen sind. Die weiteren Tabletten sollen wieder zur gewohnten Zeit eingenommen werden, bis alle wirkstoffhaltigen Tabletten aufgebraucht sind. Die 7 Tabletten aus der letzten Reihe (Placebotabletten) müssen weggeworfen werden. Dann muss sofort mit der Einnahme aus der nächsten Blisterpackung begonnen werden. Das Auftreten einer Entzugsblutung ist unwahrscheinlich bis zum Ende des Abschnitts mit wirkstoffhaltigen Tabletten der zweiten Packung, aber es kann an den Tagen, an denen Tabletten eingenommen werden, zu Schmier- oder Durchbruchblutungen kommen.

2. Die Einnahme der wirkstoffhaltigen Tabletten aus der aktuellen Packung kann auch abgebrochen werden. In diesem Fall sollten die Tabletten aus der letzten Reihe (Placebotabletten) bis zu 7 Tage eingenommen werden, einschließlich der Tage, an denen die Tabletteneinnahme vergessen wurde, und danach sollte mit der Einnahme aus der nächsten Blisterpackung begonnen werden.

Wenn die Einnahme vergessen wurde und in der Placebo-Tablettenphase keine Entzugsblutung auftritt, muss die Möglichkeit einer Schwangerschaft in Betracht gezogen werden.

Verhalten bei gastrointestinalen Störungen

Bei schweren gastrointestinalen Störungen (z. B. Erbrechen oder Diarrhö) kann die Absorption unvollständig sein und zusätzliche Verhütungsmaßnahmen sollten ergriffen werden.

Wenn innerhalb von 3–4 Stunden nach der Tabletteneinnahme Erbrechen eintritt sollte schnellstmöglich eine neue (Ersatz-) Tablette eingenommen werden. Die neue Tablette sollte möglichst innerhalb von 12 Stunden nach der üblichen Tabletteneinnahmezeit genommen werden. Wenn mehr als 12 Stunden verstrichen sind, gelten die Empfehlungen für vergessene Tabletten in Abschnitt 4.2 „Vergessene Tabletteneinnahme“. Wenn das gewohnte Einnahmeschema beibehalten werden soll, müssen die zusätzlich einzunehmenden Tabletten aus einer anderen Blisterpackung eingenommen werden.

Verschieben der Entzugsblutung

Um die Menstruationsblutung hinauszuzögern sollten die Placebotabletten aus der aktuellen Packung nicht eingenommen werden und stattdessen die Einnahme mit der nächsten Blisterpackung MAITALON® 30/21 + 7 fortgesetzt werden. Die verlängerte Einnahme kann so lange wie gewünscht bis zum Ende der wirkstoffhaltigen Tabletten in der zweiten Packung fortgesetzt werden. Während der Verlängerung kann es zu Durchbruch- oder Schmierblutungen kommen. Nach der Placebotablettenphase wird MAITALON® 30/21 + 7 wieder wie gewohnt eingenommen.

Zum Verschieben der Menstruationsblutung auf einen anderen Wochentag als gewohnt kann die bevorstehende Placebo-phase um beliebig viele Tage verkürzt werden. Je kürzer das Intervall ist, desto höher ist das Risiko, dass eine Entzugsblutung

ausbleibt und Schmier- und Durchbruchblutungen während der Einnahme aus der nächsten Packung auftreten (ähnlich wie beim Hinausschieben der Menstruation).

4.3 Gegenanzeigen

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

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, Soja, Erdnuss, Gelborange S, oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Vorliegen einer oder Risiko für eine venöse Thromboembolie (VTE)
 - Venöse Thromboembolie – bestehende VTE (auch unter Therapie mit Antikoagulantien) 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)
 - 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, Lupusantikoagulant)
 - 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
- Schwere Lebererkrankung jetzt oder in der Vergangenheit, wenn sich die Leberwerte nicht wieder normalisiert haben,
- Schwere Niereninsuffizienz oder akutes Nierenversagen,
- Lebertumore (gutartig oder bösartig) jetzt oder in der Vergangenheit,
- Bekannte oder vermutete bösartige Erkrankungen, die durch Sexualsteroid beeinflusst werden (z. B. an den Genitalorganen oder der Brust),

- Vaginalblutungen ohne Diagnosestellung,

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Warnhinweise

Die Eignung von MAITALON® 30/21 + 7 sollte mit der Frau besprochen werden, falls eine der im Folgenden aufgeführten Erkrankungen oder Risikofaktoren vorliegt.

Bei einer Verschlechterung oder dem ersten Auftreten einer dieser Erkrankungen oder Risikofaktoren ist der Anwenderin anzuraten, sich an Ihren Arzt zu wenden, um zu entscheiden, ob die Anwendung von MAITALON® 30/21 + 7 beendet werden sollte.

Kreislaufkrankungen

Risiko für eine venöse Thromboembolie (VTE)

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

Arzneimittel, die Levonorgestrel, Norgestimat oder Norethisteron enthalten, sind mit dem geringsten Risiko für eine VTE verbunden. Andere Arzneimittel, wie MAITALON® 30/21 + 7, können ein bis zu doppelt so hohes Risiko aufweisen. Die Entscheidung, ein Arzneimittel anzuwenden, das nicht zu denen mit dem geringsten VTE-Risiko gehört, sollte nur nach einem Gespräch mit der Frau getroffen werden, bei dem sicherzustellen ist, dass sie Folgendes versteht: das Risiko für eine VTE bei Anwendung von MAITALON® 30/21 + 7, 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).

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

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

VTE verlaufen in 1–2 % der Fälle tödlich.

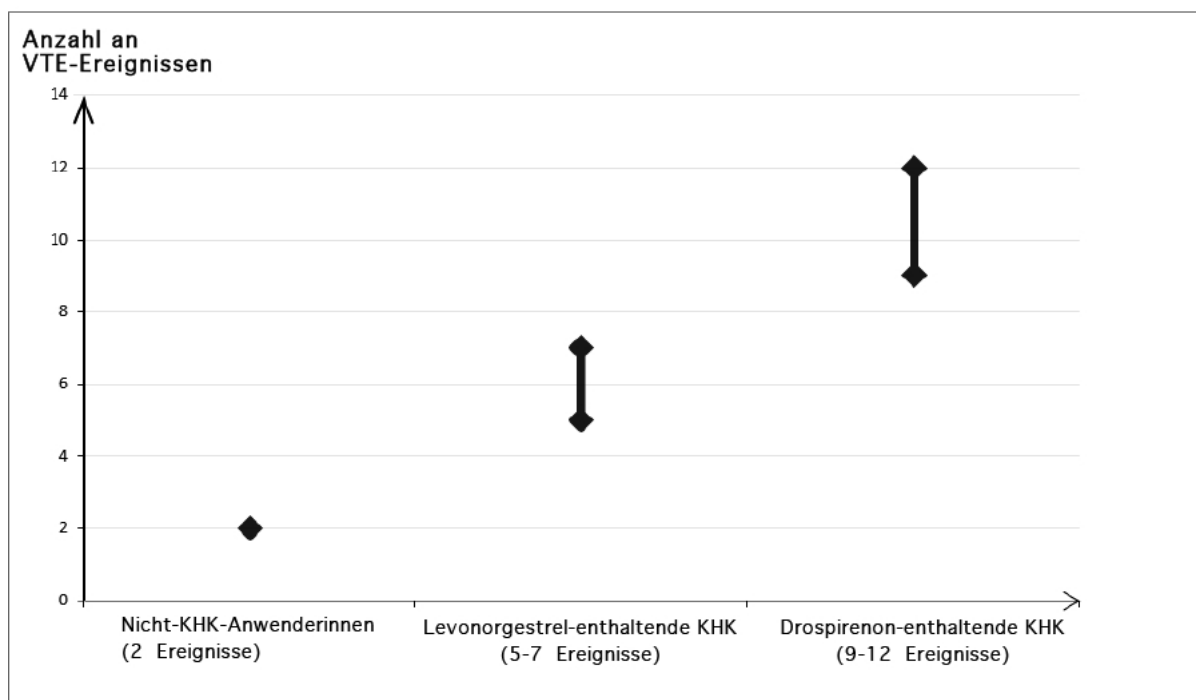
Siehe Abbildung

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

² Mittelwert der Spannweite 5–7 pro 10.000 Frauenjahre, auf der Grundlage eines relativen Risikos für Levonorgestrel-haltige KHK versus Nichtanwendung von ungefähr 2,3 bis 3,6



Jährliche Anzahl an VTE-Ereignissen pro 10.000 Frauen



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

Risikofaktoren für VTE

Das Risiko für venöse thromboembolische Komplikationen bei Anwenderinnen von KHK kann deutlich ansteigen, wenn bei der Anwenderin zusätzliche Risikofaktoren bestehen, insbesondere wenn mehrere Risikofaktoren vorliegen (siehe Tabelle).

MAITALON® 30/21 + 7 ist kontraindiziert, wenn bei einer Frau mehrere Risikofaktoren gleichzeitig bestehen, die sie insgesamt einem hohen Risiko für eine Venenthrombose aussetzen (siehe Abschnitt 4.3). Weist eine Frau mehr als einen Risikofaktor auf, ist es möglich, dass der Anstieg des Risikos das

Risiko der Summe der einzelnen Faktoren übersteigt – in diesem Fall muss ihr Gesamtrisiko für eine VTE in Betracht gezogen werden. Wenn das Nutzen/Risiko-Verhältnis als ungünstig erachtet wird, darf ein KHK nicht verschrieben werden (siehe Abschnitt 4.3).

Siehe unten stehende Tabelle

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;

Tabelle: Risikofaktoren für VTE

Risikofaktor	Anmerkung
Adipositas (Body-Mass-Index über 30 kg/m ²)	Das Risiko nimmt mit steigendem BMI deutlich zu. Besonders wichtig, wenn weitere Risikofaktoren vorliegen.
Längere Immobilisierung, größere Operationen, jede Operation an Beinen oder Hüfte, neurochirurgische Operation oder schweres Trauma. Hinweis: Eine vorübergehende Immobilisierung einschließlich einer Flugreise von > 4 Stunden Dauer kann ebenfalls einen Risikofaktor für eine VTE darstellen, insbesondere bei Frauen mit weiteren Risikofaktoren.	In diesen Fällen ist es ratsam, die Anwendung der Tablette (bei einer geplanten Operation mindestens vier Wochen vorher) zu unterbrechen und erst zwei Wochen nach der kompletten Mobilisierung wieder aufzunehmen. Es ist eine andere Verhütungsmethode anzuwenden, um eine ungewollte Schwangerschaft zu verhindern. Eine antithrombotische Therapie muss erwogen werden, wenn MAITALON® 30/21 + 7 nicht vorab abgesetzt wurde.
Familiäre Vorbelastung (jede venöse Thromboembolie bei einem Geschwister oder Elternteil, insbesondere in relativ jungen Jahren, z. B. jünger als 50 Jahre).	Bei Verdacht auf eine genetische Prädisposition ist die Frau zur Beratung an einen Spezialisten zu überweisen, bevor eine Entscheidung über die Anwendung eines KHKs getroffen wird.
Andere Erkrankungen, die mit einer VTE verknüpft sind.	Krebs, systemischer Lupus erythematodes, hämolytisches urämisches Syndrom, chronisch entzündliche Darmerkrankung (Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa) und Sichelzellerkrankung
Zunehmendes Alter	Insbesondere älter als 35 Jahre

- plötzlich auftretender Husten möglicherweise in Verbindung mit Hämoptyse;
- stechender Brustschmerz;
- starke Benommenheit oder Schwindelgefühl;
- schneller oder unregelmäßiger Herzschlag.

Einige dieser Symptome (z. B. „Kurzatmigkeit“, „Husten“) sind unspezifisch und können als häufiger vorkommende und weniger schwerwiegende Ereignisse fehlinterpretiert werden (z. B. als Atemwegsinfektionen).

Andere Anzeichen für einen Gefäßverschluss können plötzlicher Schmerz sowie Schwellung und leicht bläuliche Verfärbung einer Extremität sein.

Tritt der Gefäßverschluss im Auge auf, können die Symptome von einem schmerzlosen verschwommenen Sehen bis zu einem Verlust des Sehvermögens reichen. In manchen Fällen tritt der Verlust des Sehvermögens sehr plötzlich auf.

Risiko für eine arterielle Thromboembolie (ATE)

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

Risikofaktoren für ATE

Das Risiko für arterielle thromboembolische Komplikationen oder einen apoplektischen Insult bei Anwenderinnen von KHK erhöht sich bei Frauen, die Risikofaktoren aufweisen (siehe Tabelle). MAITALON® 30/21 + 7 ist kontraindiziert bei Frauen, die einen schwerwiegenden oder mehrere Risikofaktoren für eine ATE haben, die sie einem hohen Risiko für eine Arterienthrombose aussetzen (siehe Abschnitt 4.3). Weist eine Frau mehr als einen Risikofaktor auf, ist es möglich, dass der Anstieg des Risikos das Risiko der Summe der einzelnen Faktoren übersteigt – in diesem Fall muss ihr Gesamtrisiko betrachtet werden. Bei Vorliegen eines ungünstigen Nutzen/Risiko-Verhältnis darf ein KHK nicht verschrieben werden (siehe Abschnitt 4.3).

Siehe Tabelle

Symptome einer ATE

Beim Auftreten von Symptomen ist den Frauen anzuraten, unverzüglich ärztliche Hilfe in Anspruch zu nehmen und das medizinische Fachpersonal darüber zu informieren, dass sie ein KHK anwenden. Bei einem apoplektischen Insult können folgende Symptome auftreten:

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

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

Bei einem Myokardinfarkt (MI) können folgende Symptome auftreten:

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

Das Vorliegen eines schwerwiegenden Risikofaktors oder das Aufeinandertreffen von mehreren Risikofaktoren für eine Venen- oder Arterienerkrankung kann ebenfalls eine Gegenanzeige darstellen. Die Möglichkeit einer Antikoagulationstherapie ist ebenfalls in Erwägung zu ziehen. Anwenderinnen von Kombinationspillen sollten speziell darauf hingewiesen werden, dass sie bei möglichen Thrombosesymptomen ihren Arzt aufsuchen müssen. Im Fall einer vermuteten oder bestätigten Thrombose ist die Kombinationspille abzusetzen. Aufgrund der

Teratogenität der Antikoagulationstherapie (Cumarine) ist eine angemessene alternative Verhütungsmethode einzuleiten.

Tumorerkrankungen

In einigen epidemiologischen Studien wurde über ein erhöhtes Risiko für Gebärmutterhalskrebs bei Langzeit-Anwenderinnen von KOK (> 5 Jahre) berichtet, es besteht aber nach wie vor Uneinigkeit darüber, in welchem Umfang das Sexualverhalten und andere Faktoren, wie etwa das humane Papillomavirus (HPV), dazu beitragen.

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

In seltenen Fällen wurden bei Anwenderinnen von Kombinationspillen gutartige Lebertumore und noch seltener bösartige Lebertumore berichtet. In Einzelfällen führten diese Tumore zu lebensbedrohlichen intraabdominalen Blutungen. Ein Lebertumor sollte bei der Differentialdiagnose in Betracht gezogen werden, wenn bei Frauen, die Kombinationspillen einnehmen, starke Schmerzen im Oberbauch, eine Lebervergrößerung oder Zeichen einer intraabdominalen Blutung auftreten.

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.



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

Sonstige Erkrankungen

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

Bei Frauen mit bestehender oder familiärer Hypertriglyceridämie kann unter der Einnahme von KOK das Risiko für Pankreatitis erhöht sein.

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

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

Bei Frauen mit erbten Angioödem können exogene Östrogene die Symptome des Angioödems auslösen oder verschlimmern.

Akute oder chronische Störungen der Leberfunktion können den Abbruch von Kombinationspillen notwendig machen, bis sich die Leberfunktionsmarker wieder normalisieren. Beim Wiederauftreten eines cholestaten Ikterus und/oder Pruritus im Zusammenhang mit Cholestase, der erstmalig während einer Schwangerschaft oder wäh-

rend einer früheren Einnahme von Sexualsteroidhormonen aufgetreten ist, müssen Kombinationspillen abgesetzt werden.

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

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

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

Ärztliche Untersuchung/Beratung

Vor der Einleitung oder Wiederaufnahme der Behandlung mit MAITALON® 30/21 + 7 muss eine vollständige Anamnese (inklusive Familienanamnese) erhoben und eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden. Der Blutdruck sollte gemessen und eine körperliche Untersuchung durchgeführt werden, die sich an den Gegenanzeigen (siehe Abschnitt 4.3) und Warnhinweisen (siehe Abschnitt 4.4) orientiert. Es ist wichtig, die Frau auf die Informationen zu venösen und arteriellen Thrombosen hinzuweisen, einschließlich des Risikos von MAITALON® 30/21 + 7 im Vergleich zu anderen KHK, die Symptome einer VTE und ATE, die bekannten Risikofaktoren und darauf, was im Falle einer vermuteten Thrombose zu tun ist.

Die Anwenderin ist zudem anzuweisen, die Packungsbeilage sorgfältig zu lesen und die darin gegebenen Ratschläge zu befolgen. Die Häufigkeit und Art der Untersuchungen sollte den gängigen Untersuchungsleitlinien entsprechen und individuell auf die Frau abgestimmt werden.

Die Anwenderinnen sind darüber aufzuklären, dass hormonale Kontrazeptiva nicht vor HIV-Infektionen (AIDS) und anderen sexuell übertragbaren Krankheiten schützen.

Verringerte Wirksamkeit

Die Wirksamkeit von Kombinationspillen kann beispielsweise durch vergessene Tabletteneinnahme (siehe Abschnitt 4.2), gastrointestinale Störungen (siehe Abschnitt 4.2) oder gleichzeitige Anwendung anderer Arzneimittel (siehe Abschnitt 4.5) verringert werden.

Verringerte Zykluskontrolle

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

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

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

Die wirkstoffhaltigen Filmtabletten enthalten jeweils 48,17 mg Lactose-Monohydrat und die inaktiven Filmtabletten enthalten jeweils 37,26 mg Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten MAITALON® 30/21 + 7 nicht einnehmen.

Die wirkstoffhaltigen Filmtabletten enthalten jeweils 0,070 mg entölte Phospholipide aus Sojabohnen in jeder Tablette. Patienten mit einer Überempfindlichkeit gegenüber Erdnuss oder Soja dürfen dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Einfluss anderer Arzneimittel auf MAITALON® 30/21 + 7 Filmtabletten

Wechselwirkungen zwischen oralen Kontrazeptiva und anderen Arzneimitteln können zu Durchbruchblutungen führen und/oder den kontrazeptiven Schutz aufheben. In der Literatur wurden folgende Wechselwirkungen berichtet.

Leberstoffwechsel

Wechselwirkungen mit Arzneimitteln, die Leberenzyme induzieren, können auftreten und so die Clearance von Sexualhormonen erhöhen (z.B. Phenytoin, Barbiturate, Primidon, Carbamazepin, Rifampicin, Bosentan), sowie HIV-Medikamente (z.B. Ritonavir, Nevirapin) und möglicherweise auch Oxcarbazepin, Topiramat, Felbamat, Griseofulvin und das pflanzliche Präparat Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthaltende Arzneimittel. Die maximale Enzyminduktion ist im Allgemeinen erst nach ca. 10 Tagen zu beobachten, sie kann dann aber über mindestens 4 Wochen nach Ende der medikamentösen Therapie fortbestehen.

Enterohepatische Rezirkulation

Eine Aufhebung des kontrazeptiven Schutzes wurde auch im Zusammenhang mit

Antibiotika, wie z. B. Penicilline und Tetracycline, berichtet. Der Mechanismus dieser Wirkung ist noch ungeklärt.

Behandlung

Frauen, die kurzfristig mit einer der oben genannten Klassen von Arzneimitteln oder den einzelnen Wirkstoffen (leberenzym-induzierende Medikamente), außer Rifampicin, behandelt werden, sollten vorübergehend, d. h. während der Verabreichung des Begleitmedikaments und für 7 Tage nach Behandlungsende, zusätzlich zu MAITALON® 30/21 + 7 eine Barrieremethode anwenden.

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

Für Frauen, die langfristig mit leberenzym-induzierenden Wirkstoffen behandelt werden, wird eine andere zuverlässige, nicht-hormonelle Verhütungsmethode empfohlen. Frauen, die mit Antibiotika behandelt werden (außer Rifampicin, siehe oben) sollten bis 7 Tage nach Behandlungsende eine Barrieremethode anwenden.

Wenn die gleichzeitige Anwendung eines anderen Arzneimittels auch noch nach Ende der Einnahme der wirkstoffhaltigen Tabletten aus der aktuellen KOK-Bliesterpackung fortgesetzt werden muss, müssen die Placebotabletten weggeworfen und sofort die nächste KOK-Packung begonnen werden.

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

Einfluss von MAITALON® 30/21 + 7 Filmtabletten auf andere Arzneimittel

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

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

Andere Wechselwirkungen

Bei Patienten ohne Niereninsuffizienz zeigte die gleichzeitige Anwendung von Drospirenon und ACE-Hemmern oder NSAID keine signifikante Wirkung auf den Serumkaliumspiegel. Die gleichzeitige Anwendung von Drospirenon/Ethinylestradiol mit Aldosteron-Antagonisten oder kaliumsparenden Diuretika wurde jedoch noch nicht untersucht. In diesem Fall sollte der Serumkaliumspiegel während des ersten Behandlungszyklus untersucht werden. Siehe auch Abschnitt 4.4.

Labortests

Die Anwendung von kontrazeptiven Steroiden kann die Ergebnisse bestimmter Labortests beeinflussen, einschließlich biochemische Parameter von Leber, Schilddrüse,

Nebennieren- und Nierenfunktion, Plasmaspiegel von (Träger-) Proteinen, z. B. corticosteroid-bindendes Globulin und Lipid/Lipoprotein-Fractionen, Parameter des Kohlenhydratstoffwechsels und Parameter der Gerinnung und Fibrinolyse. Veränderungen bleiben im Allgemeinen im normalen Laborbereich.

Drospirenon verursacht eine Zunahme der Plasma-Renin-Aktivität und des Plasma-Aldosterons durch seine leichte antimineralocorticoide Wirkung.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

MAITALON® 30/21 + 7 Filmtabletten dürfen in der Schwangerschaft nicht eingenommen werden.

Wenn während der Einnahme von MAITALON® 30/21 + 7 Filmtabletten eine Schwangerschaft eintritt, ist das Präparat sofort abzusetzen. Umfangreiche epidemiologische Studien haben weder ein erhöhtes Risiko für Geburtsdefekte bei Kindern von Frauen, die vor der Schwangerschaft Kombinationspillen eingenommen haben, noch eine teratogene Wirkung bei unbeabsichtigter Einnahme von Kombinationspillen während einer Schwangerschaft gezeigt. Mit MAITALON® 30/21 + 7 Filmtabletten wurden keine entsprechenden Studien durchgeführt.

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

Die verfügbaren Daten zur Anwendung dieses Arzneimittels während einer Schwangerschaft sind zu begrenzt, um Schlussfolgerungen über negative Wirkungen von MAITALON® 30/21 + 7 Filmtabletten auf den Schwangerschaftsverlauf, die Gesundheit des Fötus oder des Neugeborenen zuzulassen. Bisher gibt es keine relevanten epidemiologischen Daten.

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

Stillzeit

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

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

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

4.8 Nebenwirkungen

Schwerwiegende Nebenwirkungen von Kombinationspillen siehe Abschnitt 4.4.

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

Siehe Tabelle 1 auf Seite 7

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Bei Anwenderinnen von KHK wurde ein erhöhtes Risiko für arterielle und venöse thrombotische und thromboembolische Ereignisse einschließlich Myokardinfarkt, Schlaganfall, transitorische ischämische Attacken, Venenthrombose und Lungenembolie beobachtet, die in Abschnitt 4.4 eingehender behandelt werden.

Die folgenden schwerwiegenden Nebenwirkungen, die in Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ bereits besprochen wurden, wurden bei Anwenderinnen von Kombinationspillen berichtet:

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

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer



Tabelle 1. Drospirenon/Ethinylestradiol 3 mg/0.03 mg, 21 + 7-tägige Einnahme. Die Häufigkeiten basieren auf Daten aus klinischen Studien.

Systemorganklasse	Häufigkeit		
	Häufig ≥ 1/100, < 1/10	Gelegentlich ≥ 1/1000, < 1/100	Selten ≥ 1/10.000, < 1/1000
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeit, Asthma
Psychiatrische Störungen	Depressive Verstimmung		
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen		
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Hypakusis
Gefäßerkrankungen	Migräne	Hypertonie, Hypotonie	venöse Thromboembolie, arterielle Thromboembolie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit	Erbrechen, Diarrhoe	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Akne, Ekzem, Pruritus, Alopezie	Erythema nodosum, Erythema multiforme
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Menstruationsstörungen, Zwischenblutungen, Brustschmerzen, Druckempfindlichkeit der Brust, Leukorrhoe, vaginale Moniliasis	Brustvergrößerung, Veränderung der Libido, Vaginitis	Brustsekret
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Flüssigkeitsretention, Veränderungen des Körpergewichts	

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

4.9 Überdosierung

Es gibt noch keine Erfahrungen mit Fällen einer kombinierten Überdosierung von Drospirenon und Ethinylestradiol. Auf Grundlage der allgemeinen Erfahrungen mit kombinierten oralen Kontrazeptiva sind bei einer Überdosierung folgende Symptome zu erwarten: Übelkeit und Erbrechen und bei jungen Frauen leichte vaginalblutungen. Es gibt kein bekanntes Antidot und die Behandlung sollte symptomatisch erfolgen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Sexualhormone und Modulatoren des Genitalsystems; Gestagene und Estrogene, fixe Kombinationen, ATC-Code: G03AA12

Pearl-Index für Versagen der Methode: 0.09 (oberes zweiseitiges 95 %-Konfidenzintervall: 0.32).

Pearl-Index insgesamt (Versagen der Methode + Versagen des Patienten): 0.57 (oberes zweiseitiges 95 %-Konfidenzintervall: 0.90).

Die kontrazeptive Wirkung von MAITALON® 30/21 + 7 Filmtabletten beruht auf der Wechselwirkung verschiedener Faktoren, von denen die wichtigsten die Unterdrückung der Ovulation und die Veränderungen des Endometriums sind.

MAITALON® 30/21 + 7 Filmtabletten ist ein kombiniertes orales Kontrazeptivum mit Ethinylestradiol und dem Gestagen Drospi-

renon. In therapeutischer Dosis besitzt Drospirenon auch antiandrogene und leichte antimineralocorticoide Eigenschaften. Es weist keine Östrogen-, Glucocorticoid- oder Anti-Glucocorticoid-Wirkung auf. Dadurch ähnelt das pharmakologische Profil von Drospirenon sehr dem des natürlichen Hormons Gestagen.

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Drospirenon

Resorption

Drospirenon wird nach oraler Gabe rasch und fast vollständig resorbiert. Maximale Wirkstoffkonzentrationen im Serum von ca. 37 ng/ml werden ungefähr 1 – 2 h nach einmaliger Einnahme erreicht. Die Bioverfügbarkeit liegt zwischen 76 und 85 %. Die gleichzeitige Aufnahme von Nahrungsmitteln hat keinen Einfluss auf die Bioverfügbarkeit von Drospirenon.

Verteilung

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

Biotransformation

Drospirenon wird nach oraler Verabreichung umfangreich verstoffwechselt. Die Hauptmetaboliten im Plasma sind die saure Form von Drospirenon, die durch Öffnung des Lactonrings erzeugt wird, und das 4,5-Di-

hydro-Drospirenon-3-sulfat, die beide ohne Beteiligung des P450-Systems gebildet werden. Drospirenon wird in geringem Ausmaß durch Cytochrom P450 3A4 metabolisiert und zeigte eine Fähigkeit zur Hemmung dieses Enzyms und von Cytochrom P450 1A1, Cytochrom P450 2C9 und Cytochrom P450 2C19 in vitro.

Elimination

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

Steady-state-Bedingungen

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

Besondere Patientengruppen

Auswirkung von Niereninsuffizienz

Die Plasmaspiegel von Drospirenon im Steady-state bei Frauen mit leichter Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance Clcr 50 – 80 ml/min) waren mit denen von Frauen mit normaler Nierenfunktion vergleichbar. Die Plasmaspiegel von Drospirenon waren bei Frauen mit mittelgradiger Niereninsuffizienz (Clcr 30 – 50 ml/min) durchschnittlich um 37 % höher als bei Frauen mit normaler Nierenfunktion. Die Behandlung mit Drospirenon wurde von Frauen mit leichter bis mittelgradiger Niereninsuffizienz gut vertragen.

Die Behandlung mit Drospirenon zeigte keine klinisch signifikante Wirkung auf die Serumkaliumkonzentration.

Auswirkung von Leberinsuffizienz

In einer Studie mit Einzeldosen war die orale Clearance (CL/f) bei Patienten mit mittelgradiger Leberfunktionsstörung im Vergleich zu Probanden mit normaler Leberfunktion um ca. 50 % verringert. Die beobachtete Abnahme der Clearance von Drospirenon bei Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung führte zu keinem offensichtlichen Unterschied im Hinblick auf die Serumkaliumkonzentrationen.

Auch bei Vorliegen von Diabetes und bei gleichzeitiger Behandlung mit Spironolacton (zwei Faktoren, die einen Patienten zu Hyperkaliämie prädisponieren können) wurde kein Anstieg der Serumkaliumkonzentrationen über die Obergrenze des Normbereichs hinaus beobachtet. Es kann daraus geschlossen werden, dass Drospirenon bei Patienten mit leichter bis mittelgradiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh B) gut verträglich ist.

Ethnische Gruppen

Es wurden keine klinisch relevanten Unterschiede in der Pharmakokinetik von Drospirenon oder Ethinylestradiol zwischen kaukasischen Frauen und Japanerinnen beobachtet.

Ethinylestradiol

Resorption

Ethinylestradiol wird nach Einnahme schnell und vollständig absorbiert. Nach Verabreichung von 30 µg werden die Spitzenkonzentrationen im Plasma von 100 pg/ml 1–2 Stunden nach der Einnahme erreicht. Ethinylestradiol unterliegt einem umfangreichen First-pass-Effekt mit großer individueller Schwankungsbreite. Die absolute Bioverfügbarkeit beträgt ungefähr 45 %.

Verteilung

Das scheinbare Verteilungsvolumen von Ethinylestradiol beträgt 5 l/kg und die Bindung an Plasmaproteine ca. 98 %. Ethinylestradiol induziert die Lebersynthese von SHBG und CBG. Während der Behandlung mit 30 µg Ethinylestradiol nimmt die Plasmakonzentration von SHBG von 70 auf ca. 350 nmol/l zu.

Ethinylestradiol tritt in geringen Mengen in die Muttermilch über (0,02 % der Dosis).

Biotransformation

Ethinylestradiol wird vollständig metabolisiert (metabolische Plasma-Clearance 5 ml/min/kg).

Elimination

Ethinylestradiol wird in keinem signifikanten Umfang in unveränderter Form ausgeschieden. Die Metaboliten von Ethinylestradiol werden im Verhältnis Urin/Galle 4:6 ausgeschieden. Die Halbwertszeit der Metabolitenausscheidung beträgt ungefähr 1 Tag. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt 20 Stunden.

Steady-State-Bedingungen

Steady-State-Zustände werden während der zweiten Hälfte des Behandlungszyklus erreicht und die Serumspiegel von Ethinylestradiol akkumulieren um einen Faktor von ca. 1,4 bis 2,1.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

An Labortieren beschränkten sich die Wirkungen von Drospirenon und Ethinylestradiol auf die Wirkungen, die mit der bekannten pharmakologischen Wirkung in Zusammenhang stehen. Insbesondere zeigten Studien zur Reproduktionstoxizität embryotoxische und fötotoxische Wirkungen bei Tieren, die als spezifische Spezies gelten. Bei Behandlung mit Drospirenon mit Dosen, die über die Exposition bei Einnahme von Drospirenon/Ethinylestradiol hinausgehen, wurden bei Rattenföten, nicht aber bei Affen, Wirkungen auf die Geschlechtsdifferenzierung beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern (wirkstoffhaltige Tablette):

- Lactose-Monohydrat
- Maisstärke
- Vorverkleisterte Stärke (Mais)
- Macrogol-Poly(vinylalkohol)-Ppropfcopolymer
- Povidon K25
- Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]

Filmüberzug (wirkstoffhaltige Tablette):

- Poly(vinylalkohol)
- Titandioxid (E 171)
- Talkum (E 553b)
- Macrogol 3350
- Entölte Phospholipide aus Sojabohnen

Tablettenkern (Placebo):

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

Filmüberzug (Placebo):

- Poly(vinylalkohol)
- Titandioxid (E 171)
- Macrogol 3350
- Talkum (E 553b)
- Indigocarmin, Aluminiumsalz (E 132)
- Chinolingelb, Aluminiumsalz (E 104)
- Eisen(II,III)-oxid (E 172)
- Gelborange S (E 110)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.
 In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

MAITALON® 30/21 + 7 0,03 mg/3 mg ist in PVC/PE/PVDC-Aluminium-Bliesterpackungen verpackt. Die Bliesterpackungen sind in einer Faltschachtel verpackt und jeder Schachtel liegt eine Gebrauchsinformation und ein Aufbewahrungsetui bei.

Packungsgrößen:

- 1 × 21 + 7 Filmtabletten
- 3 × 21 + 7 Filmtabletten
- 6 × 21 + 7 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

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

Örtlicher Vertreter

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

81604.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

16.12.2011

10. STAND DER INFORMATION

07.2014

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
 60329 Frankfurt