



### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Madinance 2,0 mg/0,03 mg Filmtabletten

Wirkstoffe: Chlormadinonacetat, Ethinylestradiol

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

Sonstiger Bestandteil: Lactose-Monohydrat 47,17 mg.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Runde, rosafarbene Filmtabletten.

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

Hormonale Kontrazeption

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

#### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

##### Dosierung

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

##### Art der Anwendung

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

##### Einnahmebeginn der Filmtabletten

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

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

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

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

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

###### Umwstellung von einem anderen Kombinationspräparat zur hormonalen Kontrazeption

Nach der üblichen Einnahmepause oder der letzten wirkstofffreien Tablette aus der Packung mit dem vorherigen Kombinationspräparat zur hormonalen Kontrazeption sollte unmittelbar am darauf folgenden Tag mit der Einnahme von Madinance begonnen werden.

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

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

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

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

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

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

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

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

Wenn die Einnahme mehr als 28 Tage nach der Entbindung beginnt, sind während der ersten 7 Tage zusätzliche mechanische



empfängnisverhütende Maßnahmen erforderlich.

Falls die Frau bereits Geschlechtsverkehr hatte, muss eine Schwangerschaft vor dem Einnahmebeginn ausgeschlossen werden, oder die Frau muss bis zum Beginn ihrer nächsten Menstruationsblutung mit der Einnahme warten.

### Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6)

Madinance sollte nicht von stillenden Frauen eingenommen werden.

### Nach Absetzen von Madinance

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

### Unregelmäßige Tabletteneinnahme

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

Wenn der Zeitraum, in dem die Einnahme einer Filmtablette vergessen wurde, **12 Stunden überschreitet**, kann die kontrazeptive Wirkung des Produkts beeinträchtigt sein. Das Vorgehen bei unregelmäßiger Tabletteneinnahme kann sich an folgenden beiden Grundregeln orientieren:

1. Die Tabletteneinnahme darf niemals länger als 7 Tage unterbrochen werden.

2. Die Tabletten müssen mindestens 7 Tage ohne Unterbrechung eingenommen werden, um eine ausreichende Suppression des Hypothalamus-Hypophysen-Ovarien-Systems zu erreichen.

Die letzte vergessene Filmtablette sollte umgehend eingenommen werden, selbst wenn dies bedeutet, dass zwei Tabletten auf einmal eingenommen werden müssen. Die weiteren Filmtabletten sollten nach dem normalen Schema eingenommen werden. Zusätzlich sind weitere mechanische Maßnahmen zur Empfängnisverhütung, z. B. Kondome, für die nächsten 7 Tage anzuwenden. Wenn Tabletten in der 1. Zykluswoche ausgelassen wurden und es in den sieben Tagen vor der versäumten Tabletteneinnahme (einschließlich der Einnahmepause) zum Geschlechtsverkehr gekommen ist, kann eine Schwangerschaft nicht mehr ausgeschlossen werden. Je mehr Tabletten vergessen wurden und je näher dies am Zeitraum nach der regulären Einnahmepause geschieht, desto höher ist das Schwangerschaftsrisiko.

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

### Maßnahmen bei Erbrechen oder Durchfall

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

### Zeitliches Verschieben einer Entzugsblutung

Um eine Regelblutung hinauszuzögern, sollte die Frau ohne Einnahmepause mit der Anwendung des nächsten Blisterstreifens Madinance fortfahren. Die zeitliche Verschiebung kann so lange wie gewünscht bis zum Ende der zweiten Packung erfolgen. In dieser Zeit kann es zu Durchbruch- oder Schmierblutungen kommen. Nach der üblichen 7-tägigen tablettenfreien Zeit wird dann die regelmäßige Einnahme von Madinance fortgesetzt.

Soll die Regelblutung auf einen anderen Wochentag verschoben werden als dies nach dem aktuellen Schema der Fall ist, kann die bevorstehende Einnahmepause um eine beliebige Anzahl von Tagen verkürzt werden. Je kürzer diese Pause ist, desto höher ist das Risiko, dass die Entzugsblutung ausbleibt und es während der Einnahme aus der nächsten Packung zu Durchbruch- und Schmierblutungen kommt (genau wie beim zeitlichen Verschieben einer Regelblutung).

### Kinder und Jugendliche

Madinance ist nur nach der Menarche indiziert. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Chlormadinonacetat und Ethinylestradiol bei Jugendlichen unter 16 Jahren wurde nicht untersucht. Es liegen keine Daten vor.

### Ältere Anwenderinnen

Madinance ist nach der Menopause nicht indiziert.

## 4.3 Gegenanzeigen

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

- Verlust der Kontrolle über den Diabetes
- Schwer einzustellender Hypertonus oder eine signifikante Blutdruckerhöhung (ständige Werte über 140/90 mm Hg)
- Vorliegen einer oder Risiko für eine venöse Thromboembolie (VTE)
  - Venöse Thromboembolie – bestehende VTE (auch unter Therapie mit Antikoagulanzen) oder VTE in der Vorgeschichte (z. B. tiefe Venenthrombose [TVT] oder Lungenembolie [LE])
  - Bekannte erbliche oder erworbene Prädisposition für eine venöse Thromboembolie, wie z. B. APC-Resistenz (einschließlich Faktor-V-Leiden-Mutation), Antithrombin-III-Mangel, Protein-C-Mangel oder Protein-S-Mangel
  - Größere Operationen mit längerer Immobilisierung (siehe Abschnitt 4.4)
  - Hohes Risiko für eine venöse Thromboembolie aufgrund mehrerer Risikofaktoren (siehe Abschnitt 4.4)
- Vorliegen einer oder Risiko für eine arterielle Thromboembolie (ATE)



- Arterielle Thromboembolie – bestehende ATE, ATE in der Vorgeschichte (z. B. Myokardinfarkt) oder Erkrankung im Prodromalstadium (z. B. Angina pectoris)
- Zerebrovaskuläre Erkrankung – bestehender Schlaganfall, Schlaganfall oder prodromale Erkrankung (z. B. transitorische ischämische Attacke [TIA]) in der Vorgeschichte
- Bekannte erbliche oder erworbene Prädisposition für eine arterielle Thromboembolie, wie z. B. Hyperhomocysteinämie und Antiphospholipid-Antikörper (Anticardiolipin-Antikörper, Lupusantikoagulans)
- Migräne mit fokalen neurologischen Symptomen in der Vorgeschichte
- Hohes Risiko für eine arterielle Thromboembolie aufgrund mehrerer Risikofaktoren (siehe Abschnitt 4.4) oder eines schwerwiegenden Risikofaktors wie:
  - Diabetes mellitus mit Gefäßschädigung
  - Schwere Hypertonie
  - Schwere Dyslipoproteinämie
- Hepatitis, Ikterus, Leberfunktionsstörungen, solange sich die Leberfunktionswerte nicht normalisiert haben
- Generalisierter Pruritus und Cholestase insbesondere während einer vorangegangenen Schwangerschaft oder Estrogentherapie
- Dubin-Johnson-Syndrom, Rotor-Syndrom, Störungen der Gallensekretion
- Meningoem oder Meningoem in der Anamnese
- Vorangegangene oder bestehende Lebertumoren
- Starke Oberbauchschmerzen, Lebervergrößerung oder Symptome für intraabdominale Blutungen (siehe Abschnitt 4.8)
- Erstes oder erneutes Auftreten von Porphyrie (alle 3 Formen, insbesondere die erworbene Porphyrie)
- Bestehende oder vorausgegangene hormonempfindliche bösartige Tumoren, z. B. Brust- oder Gebärmuttertumoren
- Schwere Fettstoffwechselstörungen
- Bestehende oder vorausgegangene Pankreatitis, falls diese mit schwerer Hypertriglyceridämie assoziiert ist
- Erstmaliges Auftreten migräneartiger oder gehäuftes Auftreten ungewohnt starker Kopfschmerzen
- Akute sensorische Ausfälle, z. B. Seh- oder Hörstörungen
- Motorische Störungen (insbesondere Paresen)
- Zunahme epileptischer Anfälle
- Schwere Depressionen
- Otoklerose mit Verschlechterung in vorangegangenen Schwangerschaften
- Ungeklärte Amenorrhoe
- Endometriumhyperplasie
- Ungeklärte Genitalblutungen
- gleichzeitige Anwendung mit Arzneimitteln, die Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir enthalten, mit Arzneimitteln, die Glecaprevir/Pibrentasvir oder Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir enthalten (siehe Abschnitt 4.5).
- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Ein schwerwiegender Risikofaktor oder mehrere Risikofaktoren für eine venöse oder arterielle Thrombose können eine Gegenanzeige darstellen (siehe Abschnitt 4.4).

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

#### Warnhinweise

Rauchen erhöht das Risiko für schwere kardiovaskuläre Nebenwirkungen des kombinierten hormonalen Kontrazeptivums (KHKs). Dieses Risiko nimmt mit zunehmendem Alter und Zigarettenkonsum zu und ist besonders ausgeprägt bei Frauen über 35 Jahren. Frauen über 35 Jahren, die rauchen, sollen andere Verhütungsmethoden anwenden.

Die Einnahme von KHK ist mit einem erhöhten Risiko für verschiedene schwerwiegende Erkrankungen wie Herzinfarkt, Thromboembolie, Schlaganfall oder Leberneoplasie verbunden. Das Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko ist bei Vorliegen anderer Risikofaktoren wie erhöhtem Blutdruck, Hyperlipidämie, Übergewicht und Diabetes deutlich erhöht.

Die Eignung von Madinance sollte mit der Frau besprochen werden, falls eine der im Folgenden aufgeführten Erkrankungen oder Risikofaktoren vorliegt.

Bei einer Verschlechterung oder dem ersten Auftreten einer dieser Erkrankungen oder Risikofaktoren ist der Anwenderin anzuraten, sich an Ihren Arzt zu wenden, um zu entscheiden, ob die Anwendung von Madinance beendet werden sollte.

#### Thromboembolien und andere Gefäßerkrankungen

Ergebnisse epidemiologischer Studien weisen auf eine Verbindung zwischen der Einnahme hormonaler Kontrazeptiva und einem erhöhten Risiko venöser und arterieller thromboembolischer Erkrankungen wie Herzinfarkt, Apoplex, tiefe Venenthrombose und Lungenembolie hin. Diese Ereignisse sind selten.

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.

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

Die Anwendung jedes kombinierten hormonalen Kontrazeptivums (KHKs) 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 KHK wie Madinance, die Chlormadinon/Ethinylestradiol enthalten, können ein bis zu 1,25-fach erhöhtes Risiko im Vergleich zu Levonorgestrel 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 si-



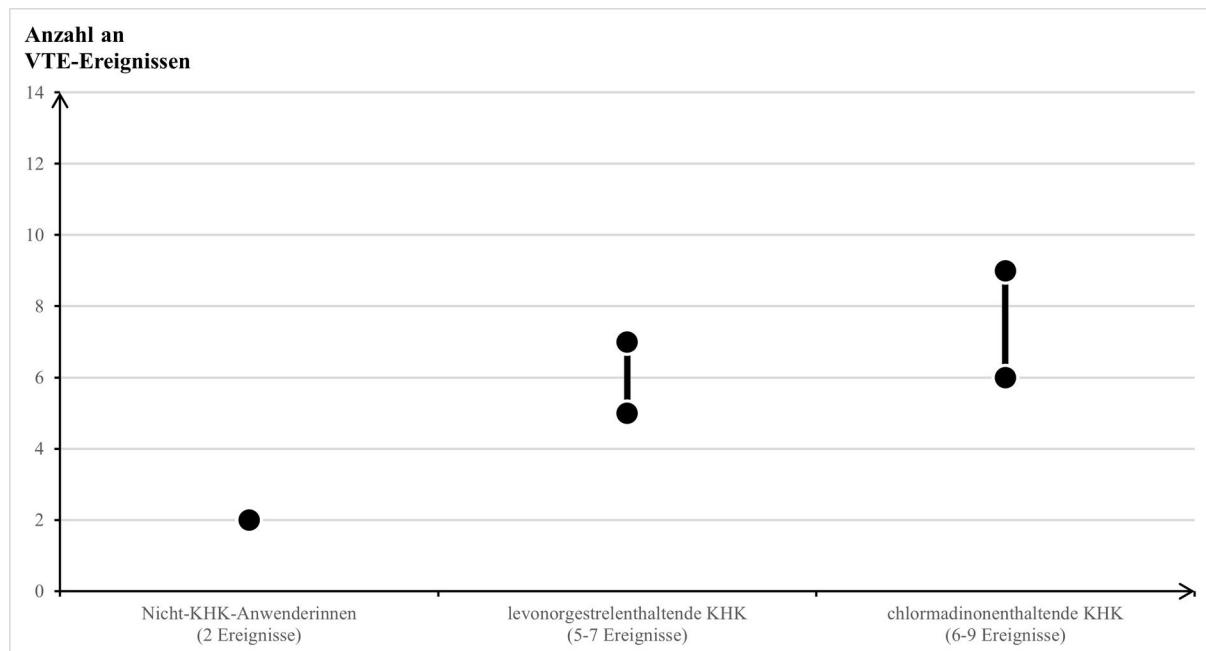
cherzustellen ist, dass sie Folgendes versteht: das Risiko für eine VTE bei Anwendung von Madinance, wie ihre vorliegenden individuellen Risikofaktoren dieses Risiko beeinflussen, und dass ihr Risiko für VTE in ihrem allerersten Anwendungsjahr am höchsten ist. Es gibt zudem Hinweise, dass das Risiko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

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

Epidemiologische Studien mit Frauen, die niedrig dosierte (< 50 µg Ethinylestradiol) kombinierte hormonale Kontrazeptiva anwenden, ergaben, dass im Verlauf eines Jahres bei ca. 6 bis 12 von 10.000 Frauen eine VTE auftritt.

Es wird geschätzt, dass im Verlauf eines Jahres 6 bis 9 von 10.000 Frauen, die ein chlormadinonhaltiges KHK anwenden, eine VTE erleiden; im Vergleich hierzu kommt es pro Jahr bei ungefähr 6 (Mittelwert der Spannweite 5 - 7 pro 10.000 Frauenjahre, auf der Grundlage eines relativen Risikos für levonorgestrelhaltige KHK versus Nichtanwendung von ungefähr 2,3 bis 3,6) von 10.000 Frauen, die ein levonorgestrelhaltiges KHK anwenden, zu einer VTE.

Anzahl der VTE-Ereignisse pro 10.000 Frauen in einem Jahr



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

VTE verlaufen in 1-2 % der Fälle tödlich.

#### 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).

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

Tabelle: Risikofaktoren für VTE

| Risikofaktor   | Anmerkung  |
|--|--|
| Adipositas (Body-Mass-Index über 30 kg/m <sup>2</sup> )  | Das Risiko nimmt mit steigendem BMI deutlich zu. Besonders wichtig, wenn weitere Risikofaktoren vorliegen.   |
| Längere Immobilisierung, größere Operationen, jede Operation an Beinen oder Hüfte, neurochirurgische Operation oder schweres Trauma<br>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.<br>Eine antithrombotische Therapie muss erwogen werden, wenn Madinance 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, hämolytisch-urämisches Syndrom, chronisch entzündliche Darmerkrankung (Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa) und Sichelzellarkrankheit        |
| Zunehmendes Alter  | Insbesondere älter als 35 Jahre  |

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 „Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit“ siehe Abschnitt 4.6).

#### *Symptome einer VTE (tiefen 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). Madinance ist kontraindiziert bei Frauen, die einen schwerwiegenden oder mehrere Risikofaktoren für eine ATE haben, die sie einem hohen Risiko für eine Arterienthrombose aussetzen (siehe Abschnitt 4.3). Weist eine Frau mehr als einen Risikofaktor auf, ist es möglich, dass der Anstieg des Risikos das Risiko der Summe der einzelnen Faktoren übersteigt – in diesem Fall muss ihr Gesamtrisiko betrachtet werden. Bei Vorliegen eines ungünstigen Nutzen-/Risiko-Verhältnis darf ein KHK nicht verschrieben werden (siehe Abschnitt 4.3).

Tabelle: Risikofaktoren für ATE

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



Andere Erkrankungen, die mit unerwünschten Gefäßereignissen verknüpft sind.

Diabetes mellitus, Hyperhomocysteinämie, Erkrankung der Herzklappen und Vorhofflimmern, Dyslipoproteinämie und systemischer Lupus erythematodes.

#### *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.

Anwenderinnen von KHK müssen unbedingt darauf hingewiesen werden, bei möglichen Thrombosesymptomen ihren Arzt aufzusuchen. Bei Verdacht auf Thrombose oder bestätigter Thrombose muss Madinance abgesetzt werden.

#### Tumoren

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

Einer Metaanalyse aus 54 epidemiologischen Studien zufolge besteht während der Anwendung von kombinierten hormonalen Kontrazeptiva (KHK) ein geringfügig erhöhtes relatives Brustkrebsrisiko (RR = 1,24). Innerhalb von 10 Jahren nach Absetzen des KHK geht dieses erhöhte Risiko allmählich auf das altersentsprechende Hintergrundrisiko zurück. Da Brustkrebs bei Frauen im Alter von unter 40 Jahren selten vorkommt, ist die Zahl der zusätzlichen Brustkrebsdiagnosen bei derzeitigen und früheren KHK-Anwenderinnen im Verhältnis zum Brustkrebsrisiko insgesamt gering.

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

#### Meningeome

In Verbindung mit der Anwendung von Chlormadinonacetat wurde über das Auftreten von Meningeomen (einzelne und multipel), insbesondere bei hohen Dosen und längerer Anwendung (mehrere Jahre), berichtet. Anwenderinnen sollten gemäß klinischer Praxis auf Anzeichen und Symptome von Meningeomen überwacht werden. Wenn bei einer Patientin ein Meningeom diagnostiziert wird, muss als Vorsichtsmaßnahme jede Behandlung mit Chlormadinonacetat-haltigen Arzneimitteln abgebrochen werden.

Einige Belege deuten darauf hin, dass das Risiko für ein Meningeom nach Beendigung der Behandlung mit Chlormadinonacetat sinken könnte.

#### Andere Erkrankungen

Ein geringfügiger Anstieg des Blutdrucks zeigte sich bei vielen Frauen unter der Einnahme hormonaler Kontrazeptiva, allerdings ist ein klinisch signifikanter Anstieg selten. Der Zusammenhang zwischen der Einnahme hormonaler Kontrazeptiva und einer klinisch manifesten Hypertonie wurde bisher nicht bestätigt. Wenn unter der Einnahme der Blutdruck klinisch signifikant ansteigt, sollte Madinance nicht mehr eingenommen und die Hypertonie behandelt werden. Die Einnahme von Madinance kann fortgesetzt werden, sobald sich unter der antihypertensiven Therapie normotensive Blutdruckwerte zeigen.

Exogen verabreichte Estrogene können Symptome eines hereditären und erworbenen Angioödems auslösen oder verschlimmern. Bei Frauen mit Schwangerschaftsherpes in der Vorgeschichte kann es zu erneutem Auftreten unter KHK kommen.

Bei Frauen mit Hypertriglyceridämie in der eigenen oder Familienanamnese ist bei der Anwendung von KHK das Risiko für eine Pankreatitis erhöht.

AKute oder chronische Leberfunktionsstörungen machen eine Unterbrechung der Einnahme des KHK erforderlich, bis die Marker für die Leberfunktion wieder im Normalbereich liegen. Auch ein Rezidiv eines in einer vorausgegangenen Schwangerschaft oder während einer früheren Anwendung von Geschlechtshormonen aufgetretenen cholestatischen Ikterus macht das Absetzen von KHK erforderlich.

KHK können die periphere Insulin-Resistenz oder die Glucose-Toleranz beeinflussen. Daher sollten Diabetikerinnen während der



Einnahme hormonaler Kontrazeptiva sorgfältig überwacht werden.

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

### Vorsichtsmaßnahmen

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

- Epilepsie
- multiple Sklerose
- Tetanie
- Migräne (siehe auch Abschnitt 4.3)
- Asthma
- Herz- oder Niereninsuffizienz
- Chorea minor
- Diabetes mellitus (siehe auch Abschnitt 4.3)
- Lebererkrankungen (siehe auch Abschnitt 4.3)
- Fettstoffwechselstörungen (siehe auch Abschnitt 4.3)
- Autoimmunerkrankungen (einschließlich des systemischen Lupus erythematoses)
- Adipositas
- hoher Blutdruck (siehe auch Abschnitt 4.3)
- Endometriose
- Varikosis
- Venenentzündungen (siehe auch Abschnitt 4.3)
- Blutgerinnungsstörungen (siehe auch Abschnitt 4.3)
- Mastopathie
- Gebärmuttermyome
- Herpes gestationis
- Depressionen (siehe auch Abschnitt 4.3)
- chronisch entzündliche Darmerkrankungen (Morbus Crohn, Colitis ulcerosa; siehe auch Abschnitt 4.8).

Depressive Verstimmung und Depression stellen bei der Anwendung hormoneller Kontrazeptiva allgemein bekannte Nebenwirkungen dar (siehe Abschnitt 4.8). Depressionen können schwerwiegend sein und sind ein allgemein bekannter Risikofaktor für suizidales Verhalten und Suizid. Frauen sollte geraten werden, sich im Falle von Stimmungsschwankungen und depressiven Symptomen - auch wenn diese kurz nach Einleitung der Behandlung auftreten - mit ihrem Arzt in Verbindung zu setzen.

### Ärztliche Untersuchung/Beratung

Vor der Einleitung oder Wiederaufnahme der Behandlung mit Madinance muss eine vollständige Anamnese (inklusive Familienanamnese) erhoben und eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden. Der Blutdruck sollte gemessen und eine körperliche Untersuchung durchgeführt werden, die sich an den Gegenanzeigen (siehe Abschnitt 4.3) und Warnhinweisen (siehe Abschnitt 4.4) orientiert. Dies sollte während der Einnahme von Madinance jährlich wiederholt werden. Eine regelmäßige medizinische Untersuchung ist auch deshalb erforderlich, weil Kontraindikationen (z. B. transiente ischämische Attacken) oder Risikofaktoren (z. B. Familienanamnese venöser oder arterieller Thrombosen) erstmalig unter der Einnahme eines hormonalen Kontrazeptivums auftreten können. Die medizinische Untersuchung soll die Messung des Blutdrucks, die Untersuchung der Brust, des Abdomens, der inneren und äußeren Geschlechtsorgane inklusive eines Zervixabstrichs und geeignete Laboruntersuchungen enthalten.

Es ist wichtig, die Frau auf die Informationen zu venösen und arteriellen Thrombosen hinzuweisen, einschließlich des Risikos von Madinance im Vergleich zu anderen KHK, die Symptome einer VTE und ATE, die bekannten Risikofaktoren und darauf, was im Falle einer vermuteten Thrombose zu tun ist.

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

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

### Verminderung der Wirksamkeit

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

### Beeinflussung der Zyklusstabilität

#### *Durchbruchblutungen und Schmierblutungen*

Alle hormonalen Kontrazeptiva können irreguläre vaginale Blutungen (Durchbruchblutung/Schmierblutung) insbesondere in den ersten Einnahmeyzyklen hervorrufen. Aus diesem Grund ist eine medizinische Beurteilung unregelmäßiger Zyklen erst nach einer Anpassungsperiode von ca. drei Zyklen sinnvoll. Wenn die Durchbruchblutungen anhalten oder es nach zuvor regelmäßigen Zyklen unter Madinance zu Durchbruchblutungen kommt, empfiehlt sich eine eingehende Untersuchung zum Ausschluss einer Schwangerschaft oder einer organischen Störung. Wenn dies ausgeschlossen wurde, kann Madinance weiter eingenommen oder



zu einem anderen Präparat gewechselt werden.

Zwischenblutungen können Hinweise auf eine reduzierte kontrazeptive Wirksamkeit sein (siehe Abschnitt 4.2 „Unregelmäßige Tabletteneinnahme“, „Maßnahmen bei Erbrechen oder Durchfall“ und Abschnitt 4.5).

### **Ausbleiben der Entzugsblutung**

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

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

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

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

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

#### **Pharmakodynamische Wechselwirkungen**

Während klinischer Studien mit Patienten, deren Hepatitis-C-Virus-Infektionen (HCV) mit Arzneimitteln behandelt wurden, die Omibitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir mit oder ohne Ribavirin enthielten, traten Erhöhungen der Transaminase (ALT) bis über das 5-Fache des oberen normalen Grenzwertes (Upper Limit of Normal, ULN) signifikant häufiger bei Frauen auf, die ethinylestradiolhaltige kombinierte hormonelle Kontrazeptiva (KHK) verwendeten. Außerdem wurden ALT-Erhöhungen auch bei Frauen beobachtet, die ethinylestradiolhaltige Arzneimittel wie KHK verwendeten und mit Glecaprevir/Pibrentasvir oder mit Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.3).

Deshalb müssen Madinance-Anwenderinnen auf eine alternative Verhütungsmethode (z. B. Verhütungsmittel, die nur ein Gestagen enthalten oder nichthormonelle Methoden) wechseln, bevor sie mit der Behandlung mit diesen Arzneimittelkombinationen beginnen. Zwei Wochen nach Beendigung der Behandlung mit diesen Arzneimittelkombinationen kann mit Madinance wieder begonnen werden.

#### **Pharmakokinetische Wechselwirkungen**

##### **Einfluss anderer Arzneimittel auf Madinance**

Wechselwirkungen können mit Arzneimitteln auftreten, die mikrosomale Enzyme induzieren; dies kann zu einer erhöhten Clearance von Sexualhormonen und zu Durchbruchblutungen und/oder kontrazeptivem Versagen führen.

##### **Handhabung**

Die Enzyminduktion kann bereits nach wenigen Behandlungstagen beobachtet werden. Eine maximale Enzyminduktion kann im Allgemeinen innerhalb von einigen Wochen beobachtet werden. Nach Behandlungsende kann die Enzyminduktion ca. 4 Wochen erhalten bleiben.

##### **Kurzzeitbehandlung**

Frauen, die mit einem enzyminduzierenden Arzneimittel behandelt werden, sollten vorübergehend zusätzlich zum KOK eine Barrieremethode oder eine andere Verhütungsmethode anwenden. Die Barrieremethode muss während der gesamten Zeit der Behandlung mit der Begleitmedikation und noch 28 Tage nach deren Absetzen angewendet werden.

Falls die Arzneimittelbehandlung über das Ende der Tabletten der KOK-Packung hinausgeht, sollte sofort ohne Einnahmepause mit der Einnahme aus der nächsten Packung des KOKs begonnen werden.

##### **Langzeitbehandlung**

Bei Frauen unter längerfristiger Behandlung mit enzyminduzierenden Wirkstoffen wird die Anwendung einer anderen zuverlässigen, nichthormonalen Verhütungsmethode empfohlen.

In der Literatur wurden die folgenden Wechselwirkungen berichtet:

***Substanzen, die die Clearance von KOK erhöhen (verminderte Wirksamkeit der KOK durch Enzyminduktion), z. B.:***

Barbiturate, Bosentan, Carbamazepin, Barbexacon, Phenytoin, Primidon, Modafinil, Rifampicin, Rifabutin und die Arzneimittel zur Behandlung einer HIV-Infektion Ritonavir, Nevirapin und Efavirenz, und möglicherweise auch Felbamat, Griseofulvin, Oxcarbazepin, Topiramat und Produkte, die das pflanzliche Heilmittel Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten.

***Die folgenden Arzneimittel/Wirkstoffe können die Serumkonzentration von Ethinylestradiol erniedrigen:***

Alle Arzneimittel, die die gastrointestinale Motilität erhöhen (z. B. Metoclopramid) oder die Resorption beeinträchtigen (z. B. Aktivkohle).

***Substanzen mit variablen Wirkungen auf die Clearance von KOK:***

Bei gleichzeitiger Verabreichung mit KOK können viele Kombinationen von HIV-Proteasehemmern und nicht-nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Hemmern inklusive Kombinationen mit HCV-Hemmern die Plasmakonzentrationen von Estrogenen oder Progestagenen erhöhen oder erniedrigen. Die Auswirkungen solcher Veränderungen können in manchen Fällen klinisch relevant sein. Daher sollte die Fachinformation von gleichzeitig verabreichten HIV-/HCV-Arzneimitteln zu Rate gezogen werden, um potenzielle Wechselwirkungen und etwaige damit in Zusammenhang stehende Empfehlungen festzustellen. Im Zweifelsfall sollten Frauen,



die unter einer Therapie mit Proteasehemmern oder nicht-nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Hemmern stehen, eine zusätzliche Barrieremethode zur Verhütung anwenden.

*Folgende Arzneimittel/Wirkstoffe können die Ethinylestradiol-Serumkonzentration erhöhen:*

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

#### *Einfluss von Madinance auf andere Arzneimittel*

Orale Kontrazeptiva können den Stoffwechsel bestimmter anderer Wirkstoffe beeinflussen. Demnach können die Plasma- und Ge webekonzentrationen entweder zunehmen oder abnehmen.

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

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

Die Angaben können auch für vor Kurzem angewandte Arzneimittel gelten.

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

#### Labortests

Die Anwendung von kontrazeptiven Steroiden kann die Ergebnisse bestimmter Labortests beeinflussen, einschließlich der biochemischen Parameter von Leber, Schilddrüse, Nebennieren- und Nierenfunktion, Plasmaspiegel von (Träger-)Proteinen, z. B. corticosteroidbindendes Globulin und Lipid-/Lipoprotein-Fraktionen, Parameter des Kohlenhydratstoffwechsels und Parameter der Gerinnung und der Fibrinolyse. Veränderungen bleiben im Allgemeinen im normalen Laborbereich.

### 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

#### Schwangerschaft

Madinance ist in der Schwangerschaft nicht angezeigt. Vor Beginn der Anwendung des Arzneimittels ist eine Schwangerschaft auszuschließen. Tritt unter Therapie mit Madinance eine Schwangerschaft ein, ist das Arzneimittel sofort abzusetzen. Bisher haben sich aus den umfangreichen epidemiologischen Studien klinisch keine Hinweise auf teratogene oder fetotoxische Wirkungen ergeben, wenn Estrogene in Kombination mit anderen Gestagenen in ähnlicher Dosierung, wie sie in Madinance vorliegen, versehentlich während der Schwangerschaft eingenommen wurden. Obwohl tierexperimentelle Studien eine Reproduktionstoxizität gezeigt haben (siehe Abschnitt 5.3), haben klinische Daten von über 330 exponierten Schwangeren für Chlormadinonacetat keine Hinweise auf eine embryotoxische Wirkung ergeben.

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

#### Stillzeit

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

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

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

### 4.8 Nebenwirkungen

Als häufigste Nebenwirkungen (> 20 %) wurden in klinischen Studien mit Tabletten mit derselben Wirkstoffzusammensetzung Durchbruchblutungen, Schmierblutungen, Kopfschmerzen und Missemmpfindungen in der Brust angegeben. Unregelmäßige Blutungen gehen im Allgemeinen mit zunehmender Einnahmedauer zurück.

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

| Häufigkeit der UAW / System-organklasse | Sehr häufig ( $\geq 1/10$ ) | Häufig ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ ) | Gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ , $< 1/100$ ) | Selten ( $\geq 1/10.000$ , $< 1/1.000$ ) | Sehr selten ( $< 1/10.000$ ) | Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar) |
|---|-----------------------------|------------------------------------|---|--|------------------------------|--|
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen |                             |                                    | Vaginale Candidose                          | Vulvovaginitis                           |                              |  |
|   |                             |                                    |   |  |                              |  |



|   |  |  |  |  |                  |  |
|---|--|--|--|--|------------------|--|
| Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) |  |  | Fibroadenom der Brust  |  |                  |  |
| Erkrankungen des Immunsystems   |  |  | Arzneimittel –Überempfindlichkeit einschließlich allergischer Hautreaktionen |  |                  | Verschlimmerung der Symptome eines hereditären und erworbenen Angioödems |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen   |  |  | Veränderungen der Blutfette einschließlich Hypertriglyceridämie              | Appetitsteigerung  |                  |  |
| Psychiatrische Erkrankungen   |  | depressive Verstimmung, Nervosität, Reizbarkeit      | Libido vermindert  |  |                  |  |
| Erkrankungen des Nervensystems  |  | Schwindel, Migräne (und/oder deren Verschlechterung) |  |  |                  |  |
| Augenerkrankungen   |  | Sehstörungen   |  | Konjunktivitis, Kontaktlinsen-Unverträglichkeit  |                  |  |
| Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths  |  |  |  | Hörsturz, Tinnitus   |                  |  |
| Gefäßerkrankungen   |  |  |  | Hypertonie, Hypotonie, Kreislaufkollaps, Varikosis, venöse/arterielle Thromboembolie (VTE/ATE) |                  |  |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts   | Übelkeit                                     | Erbrechen  | Abdominale Schmerzen, Bauch aufgetrieben, Diarrhoe                           |  |                  |  |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes                                    |  | Akne   | Pigmentierungsstörung, Chloasma, Alopezie, trockene Haut, Hyperhidrosis      | Urtikaria, Ekzem, Erythem, Pruritus, Verschlechterung einer Psoriasis, Hirsutismus             | Erythema nodosum |  |
| Skelett-muskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen                        |  | Gefühl der Schwere                                   | Rückenschmerzen, Muskelschmerzen   |  |                  |  |
| Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse                             | Vaginaler Ausfluss, Dysmenorrhoe, Amenorrhoe | Unterbauchschmerzen                                  | Galaktorrhoe,  | Brustvergrößerung, Menorrhagie, prämenstruelles Syndrom  |                  |  |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden   |  | Ermüdung, Ödeme, Gewicht erhöht                      |  |  |                  |  |



|                      |  |                  |  |  |
|----------------------|--|------------------|--|--|
| am Verabreichungsort |  |                  |  |  |
| Unter-suchungen      |  | Blutdruck erhöht |  |  |

Zusätzlich wurde über folgende Nebenwirkungen, die mit den Wirkstoffen Ethinylestradiol und Chlormadinonacetat in Verbindung gebracht werden, nach der Markteinführung berichtet:

Häufigkeit nicht bekannt:

- Asthenie
- allergische Hautreaktionen.

#### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Weiterhin wurden unter der Anwendung kombinierter hormonaler Kontrazeptiva, einschließlich 0,03 mg Ethinylestradiol und 2 mg Chlormadinonacetat, folgende Nebenwirkungen berichtet:

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

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

#### Wechselwirkungen

Durchbruchblutungen und/oder kontrazeptives Versagen können die Folge von Wechselwirkungen anderer Arzneimittel (enzyminduzierender Arzneimittel) mit oralen Kontrazeptiva sein (siehe Abschnitt 4.5).

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

#### **4.9 Überdosierung**

Es liegen keine Informationen über schwerwiegende toxische Wirkungen bei einer Überdosierung vor. Es können die folgenden Symptome auftreten: Übelkeit, Erbrechen und insbesondere bei jungen Mädchen eine leichte vaginale Blutung. Antidote gibt es nicht; die Behandlung erfolgt symptomatisch. In seltenen Fällen kann eine Kontrolle des Elektrolyt- und Wasserhaushalts sowie der Leberfunktion erforderlich sein.

### **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

#### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Sexualhormone und Modulatoren des Genitalsystems; Gestagene und Estrogene, fixe Kombinationen, ATC-Code: G03AA15.

#### Wirkmechanismus

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

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

Chlormadinonacetat ist ein antiandrogenes Gestagen. Seine Wirkung basiert auf seiner Fähigkeit, Androgene von ihrem Rezeptor zu verdrängen.

#### Klinische Wirksamkeit

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

| Art des Gebrauchs | Anzahl der Schwangerschaften | Pearl-Index | 95 % Konfidenzintervall |
|-------------------|------------------------------|-------------|-------------------------|
|                   |                              |             |                         |



|                       |    |       |                |
|-----------------------|----|-------|----------------|
| Typische Anwendung    | 12 | 0.698 | [0.389; 1.183] |
| Fehlerfreie Anwendung | 5  | 0.291 | [0.115; 0.650] |

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### Chlormadinonacetat (CMA)

#### *Resorption*

Nach der oralen Einnahme wird CMA rasch und nahezu vollständig resorbiert. Die systemische Bioverfügbarkeit von CMA ist hoch, da es keinem First-Pass-Metabolismus unterliegt. Die Konzentrationen im Plasma erreichen ihren Spitzenwert nach 1-2 Stunden.

#### *Verteilung*

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

#### *Biotransformation*

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

#### *Elimination*

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

### Ethinylestradiol (EE)

#### *Resorption*

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

#### *Verteilung*

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

#### *Biotransformation*

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

#### *Elimination*

Die durchschnittliche Plasmahalbwertszeit von EE beträgt ungefähr 12-14 Stunden. EE wird über die Nieren und die Faeces im Ver-hältnis 2:3 ausgeschieden. Das biliar ausgeschiedene EE-Sulfat unterliegt nach Hydrolyse durch die Darmbakterien dem enterohe-patischen Kreislauf.

## 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die akute Toxizität von Estrogenen ist gering. Wegen der ausgeprägten Unterschiede zwischen den Versuchstierarten untereinan-der sowie im Verhältnis zum Menschen besitzen tierexperimentelle Untersuchungsergebnisse mit Estrogenen nur einen be-schränkten prädiktiven Wert für die Anwendung beim Menschen. Bei Versuchstieren zeigte Ethinylestradiol, ein häufig in hormona-llen Kontrazeptiva verwendetes synthetisches Estrogen, bereits in relativ geringer Dosierung einen embryotoxalen Effekt; Missbil-dungen des Urogenitaltrakts und eine Feminisierung männlicher Feten wurden beobachtet. Diese Effekte sind als speziesspezi-fisch zu bewerten.

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

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

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

#### Tablettenkern:

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

#### Filmüberzug:

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

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.



### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre.

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Transparente PVC/PE/PVdC/Aluminium Blisterpackungen.

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

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

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

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

mibe GmbH Arzneimittel

Münchener Straße 15

06796 Brehna

Tel.: 034954/247-0

Fax: 034954/247-100

## 8. ZULASSUNGSNUMMER

88770.00.00

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

30.07.2013 / 31.01.2018

## 10. STAND DER INFORMATION

01.2026

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig