

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Minulet

2. Verschreibungsstatus/Apothekenpflicht

Verschreibungspflichtig

3. Zusammensetzung des Arzneimittels**3.1 Stoff- oder Indikationsgruppe**Sexualhormon/Kontrazeptivum
Einphasenpräparat**3.2 Arzneilich wirksame Bestandteile**1 Dragée enthält:
0,075 mg Gestoden und
0,03 mg Ethinylestradiol**3.3 Sonstige Bestandteile**

Lactose, Maisstärke, Povidon K 25, K 90, Natriumcalciumedetat, Magnesiumstearat, Sucrose (Saccharose), Macrogol 6000, Calciumcarbonat, Talkum, Montanglycolwachs

4. Anwendungsgebiete

Hormonale Konzeptionsverhütung

5. Gegenanzeigen*Orale Kontrazeptiva sind in folgenden Fällen kontraindiziert:*

- bestehende Schwangerschaft oder Verdacht darauf;
- akute und chronische Lebererkrankungen sowie Zustand nach Lebererkrankung, solange sich die Leberfunktionswerte nicht normalisiert haben (auch Dubin-Johnson- und Rotor-Syndrom, nach Abklingen einer Virushepatitis sollten etwa sechs Monate bis zur Einnahme hormonaler Kontrazeptiva vergehen);
- Störungen der Gallensekretion; Gallenabflussstörungen (Cholestase, auch in der Anamnese, die im Zusammenhang mit einer Schwangerschaft oder der Einnahme von Sexualsteroiden aufgetreten ist; einschließlich idiopathischer Ikterus oder Pruritus während einer früheren Schwangerschaft oder Behandlung mit Sexualsteroiden);
- vorausgegangene oder bestehende Lebertumoren;
- vorausgegangene oder bestehende Blutgerinnsel (Thrombose, Thrombembolie) in Venen bzw. Arterien (besonders tiefe Venenthrombose, Lungenembolie, Schlaganfall, Herzinfarkt) sowie Zustände, die die Anfälligkeit dafür erhöhen (z. B. Störungen des Gerinnungssystems mit Neigung zur Blutgerinnselbildung, erblicher AT-III-, Protein-C- und/oder Protein-S-Mangel, bestimmte Herzkrankheiten);
- schwer einstellbare Hypertonie;
- Raucherinnen (siehe Warnhinweise);
- schwere Fettstoffwechselstörungen, besonders wenn noch andere Risikofaktoren für kardiovaskuläre Störungen vorliegen;
- schwerer Diabetes mellitus mit Gefäßveränderungen (Mikroangiopathie);
- Migräne, die mit Empfindungs-, Wahrnehmungs- und/oder Bewegungsstörungen einhergeht;
- bestimmte sexualhormonabhängige, maligne Tumoren (z. B. der Brust oder der Gebärmutter-schleimhaut), auch nach der Behandlung bzw. bei Verdacht darauf;

- Herpes gestationis in der Anamnese; Otosklerose mit Verschlechterung in vorausgegangenen Schwangerschaften;
- Adipositas permagna;
- Sichelzellenanämie;
- diagnostisch nicht geklärte Genitalblutungen;
- bestehende Überempfindlichkeiten gegen einen der Bestandteile des Arzneimittels.

Gründe für die sofortige Beendigung der Einnahme des Arzneimittels (siehe auch Abschnitt 8. Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung):

- eingetretene Schwangerschaft oder Verdacht darauf;
- erste Anzeichen von Venenentzündungen bzw. Anzeichen für eine mögliche Thrombose, Embolie oder Myokardinfarkt;
- Blutdruckanstieg auf ständige Werte über 140/90 mmHg;
- geplante Operationen (6 Wochen vorher) und/oder während längerer Bettlägerigkeit;
- erstmaliges Auftreten migräneartiger oder gehäuftes Auftreten ungewohnt starker Kopfschmerzen, plötzliche Empfindungs-, Wahrnehmungs- (Seh-, Hörstörungen) sowie Bewegungsstörungen, insbesondere Lähmungen (mögliche erste Anzeichen eines Schlaganfalls);
- starke Oberbauchschmerzen, Lebervergrößerung oder Anzeichen einer intraabdominellen Blutung;
- Auftreten von Ikterus, Hepatitis, generalisiertem Pruritus, Cholestase sowie auffällige Leberfunktionswerte;
- akute Entgleisung eines Diabetes mellitus;
- Zunahme epileptischer Anfälle;
- Neu- oder Wiederauftreten einer Porphyrie;
- Verschlechterung einer bestehenden Depression.

Zustände, die eine besondere ärztliche Überwachung erfordern:

- Herz- und Nierenerkrankungen,
 - Phlebitiden, stark ausgeprägte Neigung zur Varikosis, periphere Durchblutungsstörungen,
 - Blutdruckanstieg (über 140/90 mmHg),
 - Rauchen (siehe Warnhinweise),
 - vorausgegangene Lebererkrankungen,
 - Gallenblasenerkrankungen,
 - Fettstoffwechselstörungen,
 - Migräne,
 - Depressionen,
 - Diabetes mellitus,
 - Epilepsie,
 - Asthma,
 - Multiple Sklerose,
 - Chorea minor,
 - Tetanie,
 - Endometriose,
 - Mastopathie,
 - Uterus myomatosus,
 - Otosklerose,
 - längere Ruhigstellung,
 - Adipositas,
 - das Tragen von Kontaktlinsen,
 - Lupus erythematodes.
- Frauen über 40 sollten besonders überwacht werden, da die Thromboseneigung mit dem Alter zunimmt.

Anwendung in Schwangerschaft und Stillzeit:

Vor Beginn der Anwendung des Arzneimittels ist eine Schwangerschaft auszuschließen. Tritt unter

der Anwendung eine Schwangerschaft ein, ist das Arzneimittel sofort abzusetzen. Die vorausgegangene Einnahme des Arzneimittels ist jedoch kein Grund für einen Schwangerschaftsabbruch.

Das Arzneimittel sollte nicht in der Stillzeit angewendet werden. Bei Anwendung während der Stillzeit ist zu bedenken, dass die Milchproduktion reduziert sein kann. Geringste Wirkstoffmengen gehen in die Milch über. Dabei wurden bei gestillten Kindern Nebenwirkungen wie Gelbsucht und Brustvergrößerung berichtet. Wenn möglich, sollten

bis zum vollständigen Abstillen des Kindes nicht-hormonale Kontrazeptionsmethoden angewendet werden (siehe auch Abschnitt 14. Sonstige Hinweise).

6. Nebenwirkungen

Die Einnahme hormonaler Empfängnisverhütungsmittel ist mit einem erhöhten Risiko venöser und arterieller thromboembolischer Krankheiten (z. B. venöse Thrombosen, Lungenembolien, Schlaganfall, Herzinfarkt) verbunden. Dieses Risiko kann durch zusätzliche Faktoren (Rauchen, Bluthochdruck, Störung der Blutgerinnung oder des Fettstoffwechsels, erhebliches Übergewicht, Krampfadern, vorausgegangene Venenentzündungen und Thrombosen) weiter erhöht werden, siehe Warnhinweise.

Bei Frauen, die ein kombiniertes orales Kontrazeptivum (KOK) einnehmen, besteht ein erhöhtes Risiko des Auftretens venöser Thromboembolien (VTE). Zu Unterschieden zwischen verschiedenen KOK in dieser Hinsicht siehe Abschnitt Warnhinweise.

Über das Vorkommen von Brustkrebs und Gebärmutterhalskrebs siehe Abschnitt 8. Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung.

Weiter wurde in der angegebenen Häufigkeit [sehr häufig: $\geq 10\%$; häufig: $\geq 1\%$ und $< 10\%$; gelegentlich: $\geq 0,1\%$ und $< 1\%$; selten: $\geq 0,01\%$ und $< 0,1\%$; sehr selten: $< 0,01\%$] von folgenden unerwünschten Wirkungen bei der Anwendung von KOK berichtet. Weitere Informationen finden sich auch in den Abschnitten 8. Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung und 14. Sonstige Hinweise.*Allgemeine Nebenwirkungen*

Häufig: Flüssigkeitsretention/Ödeme.

Herz/Kreislauf

Gelegentlich: Blutdruckanstieg.

Sehr selten: Verschlechterung variköser Venen.

Gastrointestinaltrakt

Häufig: Übelkeit, Erbrechen, Abdominalschmerz.

Gelegentlich: Abdominalkrämpfe, Blähungen, Änderung des Appetits (gesteigert/verringert).

Selten: Cholestatischer Ikterus.

Sehr selten: Gallenblasenerkrankungen, einschließlich Gallensteine; Pankreatitis, hepatische Adenome, hepatozelluläre Karzinome.

Stoffwechsel

Häufig:	Gewichtsveränderungen (Zu- oder Abnahme).
Gelegentlich:	Veränderungen der Blutfettwerte, einschließlich Hypertriglyceridämie.
Selten:	Glukoseintoleranz, Verringerung des Serumfolatspiegels.
Sehr selten:	Verschlechterung einer Porphyrie.
Sehr häufig:	Nervensystem und Psyche
	Kopfschmerzen (einschließlich Migräne).
Häufig:	Stimmungsschwankungen, einschließlich depressiver Verstimmungen, Nervosität, Schwindelgefühl, Veränderung der Libido.
Sehr selten:	Chorea oder Verschlechterung einer Chorea.

Haut

Häufig:	Akne.
Gelegentlich:	Exantheme, Chloasma (Melasma), möglicherweise persistierend, Hirsutismus, Alopezie.
Selten:	Erythema nodosum.
Sehr selten:	Erythema multiforme.

Sinnesorgane

Selten:	Kontaktlinsenunverträglichkeit.
Sehr selten:	Sehnervenentzündung, Thrombose der Retinagefäße.

Urogenitaltrakt und Brust

Sehr häufig:	Durchbruch-, Schmierblutungen.
Häufig:	Brustschmerzen, Empfindlichkeit der Brüste, Brustvergrößerung, Brustdrüsensekretion, Dysmenorrhoe, Veränderung des menstruellen Blutflusses, Veränderungen des zervikalen Ektropiums und Änderungen der zervikalen Sekretion, Vaginitis, einschließlich Candidiasis, Fluor vaginalis, Amenorrhoe.
Sehr selten:	Hämolytisch-urämisches Syndrom.

Immunsystem

Selten:	Anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktionen, darunter sehr seltene Fälle von Urtikaria, Quincke-Ödemen und schweren Reaktionen mit Atem- und Kreislaufsymptomen.
Sehr selten:	Verschlechterung eines systemischen Lupus erythematoses.

7. Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Wechselwirkungen von Ethinylestradiol mit anderen Substanzen können die Serumkonzentration von Ethinylestradiol erhöhen oder erniedrigen. Erniedrigte Serumkonzentrationen von Ethinylestradiol können häufiger zu Durchbruchblutungen und Zyklusstörungen führen und möglicherweise die Wirksamkeit von Minulet herabsetzen. Bei gleichzeitiger Einnahme von Minulet und Substanzen, die die Ethinylestradiolspiegel erniedrigen können, ist eine zusätzliche Anwendung nichthormonaler Kontrazeptionsmethoden (Barrieremethoden) wie z. B. Kondome zu empfehlen. Bei einer Langzeittherapie mit solchen Substanzen sollte vorzugsweise auf nicht-hormonale Verhütungsmethoden zurückgegriffen werden.

Nach Beendigung der Einnahme von Substanzen, die die Ethinylestradiol-Serumkonzentration erniedrigen können, ist eine nichthormonale Kontrazeptionsmethode (Barrieremethode) für mindestens weitere 7 Tage notwendig. Eine längere, zusätzliche Anwendung von nicht-hormonalen Kontrazeptionsmethoden ist für solche Substanzen anzuraten, die über eine Induktion hepatisch-mikrosomaler Enzyme die Ethinylestradiol-Serumkonzentration erniedrigen. In manchen Fällen kann es in Abhängigkeit von der Dosierung, der Dauer der Anwendung und der Eliminationsrate mehrere Wochen dauern, bis die Enzyminduktion vollständig abgeklungen ist.

Folgende Substanzen können die Ethinylestradiol-Serumkonzentration erniedrigen:

- alle Substanzen, die die Verweildauer im Gastrointestinaltrakt verringern.
- Substanzen, die mikrosomale Enzyme induzieren, wie z. B. Rifampicin, Rifabutin, Barbiturate, Antiepileptika (wie Barbexaclon, Carbamazepin, Phenytoin, Primidon, Oxcarbazepin, Topiramat und Felbammat), Griseofulvin, Modafinil, einige Protease-Inhibitoren, Johanniskraut, Ritonavir.
- Bestimmte Antibiotika (z. B. Ampicillin und andere Penicilline, Tetracycline) erniedrigen die Wirkstoffspiegel über eine Herabsetzung der enterohepatischen Zirkulation von Estrogenen. Dabei sind sowohl einzelne Schwangerschaften als auch erhöhte Raten von Zwischenblutungen registriert worden.

Folgende Substanzen können die Ethinylestradiol-Serumkonzentration erhöhen:

- Atorvastatin.
- Substanzen, die Cytochrom P₄₅₀ 3A4 Isoenzyme inhibieren, wie Indinavir und Fluconazol.
- Kompetitive Inhibitoren der Sulfatierung von Ethinylestradiol, wie Ascorbinsäure und Paracetamol.

Ethinylestradiol kann die Metabolisierung anderer Substanzen über die Hemmung hepatisch-mikrosomaler Enzyme oder über in der Leber erfolgende Konjugationsreaktionen, insbesondere der Konjugation mit Glucuronsäure beeinflussen. Daher kann die Plasma- oder Gewebekonzentration entweder erhöht (z. B. Ciclosporin, Theophyllin, Corticosteroide) oder erniedrigt sein.

Der Bedarf an Insulin oder oralen Antidiabetika kann infolge einer Beeinflussung der Glukosetoleranz verändert sein.

Troleandomycin kann das Risiko einer intrahepatischen Cholestase erhöhen.

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

8. Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**Thromboembolische Erkrankungen**

Wegen der Möglichkeit erheblicher Gesundheitsschäden durch thromboembolische Ereignisse (siehe Nebenwirkungen) sind begünstigende Faktoren (z. B. Krampfader, vorausgegangene Venenentzündungen und Thrombosen sowie Herzerkrankungen, erhebliches Übergewicht, Störungen der Blutgerinnung) bei der Anwenderin sowie venöse,

thromboembolische Ereignisse, die bei nahen Verwandten im jüngeren Alter auftraten, sorgfältig zu ermitteln und in die Entscheidung über die Anwendung des Arzneimittels einzubeziehen.

Die Anwendung kombinierter oraler Kontrazeptiva (KOK) birgt ein erhöhtes Risiko für das Auftreten venöser Thromboembolien (VTE) im Vergleich zur Nichtanwendung solcher Arzneimittel. Das zusätzliche VTE-Risiko ist während des ersten Jahres einer erstmaligen Anwendung eines KOK am höchsten. Das VTE-Risiko bei Frauen, die ein KOK einnehmen, ist aber immer noch geringer als während einer Schwangerschaft (schätzungsweise 60 VTE-Fälle pro 100.000 Frauenjahre). In 1 – 2 % der Fälle führt eine VTE zum Tode.

Mehrere epidemiologische Studien haben gezeigt, dass Frauen, die KOK mit einem Gestagen wie Gestoden und Ethinylestradiol, meistens in einer Dosis von 30 µg, einnehmen, ein erhöhtes VTE-Risiko im Vergleich zu Frauen aufweisen, die KOK mit Levonorgestrel und weniger als 50 µg Ethinylestradiol anwenden.

Bei Produkten, die Desogestrel oder Gestoden in Kombination mit 30 µg Ethinylestradiol enthalten, wurde das relative VTE-Risiko im Vergleich zu KOK, die Levonorgestrel und weniger als 50 µg Ethinylestradiol enthalten, auf 1,5 – 2,0 geschätzt. Die VTE-Inzidenz unter Levonorgestrel-haltigen KOK mit weniger als 50 µg Ethinylestradiol liegt bei ungefähr 20 Fällen pro 100.000 Frauen-Anwendungsjahre. Für Minulet beträgt sie etwa 30 – 40

Fälle pro 100.000 Frauen-Anwendungsjahre, also 10 – 20 Fälle pro 100.000 Frauen-Anwendungsjahre mehr. Die Auswirkung des relativ erhöhten Risikos auf die Anzahl zusätzlicher Fälle ist im ersten Jahr einer erstmaligen KOK-Anwendung am größten — dann, wenn das VTE-Risiko bei allen diesen Arzneimitteln am höchsten ist.

Alle diese Informationen sollten bei der Verschreibung von Minulet berücksichtigt und in die Beratung über die Wahl der Methode zur Empfängnisverhütung einbezogen werden.

Das Risiko venöser bzw. arterieller Thrombosen und thromboembolischer Ereignisse wird durch entsprechende Risikofaktoren verstärkt. Risikofaktoren für venöse Thrombosen und thromboembolische Ereignisse sind Adipositas, längere Immobilisation, vorausgegangene Niederkunft oder Fehlgeburt im 2. Trimenon, chirurgische Eingriffe oder Trauma mit einem erhöhten Risiko von Thrombosen sowie erworbene oder angeborene Thrombophilie und zunehmendes Alter. Risikofaktoren für arterielle Thrombosen und thromboembolische Erscheinungen sind Rauchen, erworbene oder angeborene Thrombophilie, Bluthochdruck, Adipositas, Hyperlipidämie und zunehmendes Alter (vgl. auch Gegenanzeigen).

Unter der Anwendung von KOK wurden Fälle von Thrombosen der Retinagefäße berichtet, die zu einem teilweisen oder auch vollständigen Verlust des Sehvermögens führen können. Beim Auftreten von z. B. Veränderungen des Sehvermögens, Hervortreten des Bulbus, Doppelsichtigkeit, Papillenödem oder Gefäßveränderungen der Retina sollte

auf eine andere, nicht-hormonale Verhütungsmethode gewechselt und die Ursache der Erkrankung abgeklärt werden.

Rauchen

Bei Raucherinnen, die hormonhaltige Arzneimittel zur Schwangerschaftsverhütung anwenden, besteht ein erhöhtes Risiko, an zum Teil schwerwiegenden Folgen von Gefäßveränderungen (z. B. Herzinfarkt, Schlaganfall) zu erkranken. Das Risiko nimmt mit zunehmendem Alter und steigendem Zigarettenkonsum zu.

Frauen, die älter als 30 Jahre sind, sollen deshalb nicht rauchen, wenn sie hormonhaltige Arzneimittel zur Verhütung einer Schwangerschaft anwenden. Wenn auf das Rauchen nicht verzichtet wird, sollen andere Verhütungsmethoden angewendet werden, besonders bei Vorliegen weiterer Risikofaktoren.

Blutdruck

Ein Anstieg des Blutdrucks wurde bei Anwenderinnen von kombinierten oralen Kontrazeptiva (KOK) beobachtet (siehe *Nebenwirkungen*). Bei Frauen mit Bluthochdruck, auch in der Vorgeschichte, oder mit Bluthochdruck-bedingten Erkrankungen, einschließlich bestimmter Nierenerkrankungen, sollte eine nicht-hormonale Verhütungsmethode angewandt werden. Falls dennoch KOK angewendet werden, ist eine besondere Überwachung notwendig. Bei einem signifikanten Anstieg des Blutdrucks sollte die Anwendung beendet werden (siehe Abschnitt 5. Gegenanzeigen).

Migräne/Kopfschmerzen

Bei erstmaligem Auftreten migräneartiger oder gehäuftem Auftreten ungewohnt starker Kopfschmerzen, insbesondere mit Empfindungs- bzw. Wahrnehmungsstörungen, sollte die Anwendung von kombinierten oralen Kontrazeptiva (KOK) beendet und die Ursache differentialdiagnostisch abgeklärt werden. Bei Frauen mit Migräne (besonders mit Aura) kann bei der Einnahme von KOK das Risiko eines Schlaganfalls erhöht sein (vgl. Abschnitt 5. Gegenanzeigen).

Karzinome der Reproduktionsorgane

Einige Studien deuten auf ein erhöhtes Risiko von zervikalen, intraepithelialen Neoplasien oder invasivem Zervixkarzinom bei Anwenderinnen von kombinierten oralen Kontrazeptiva (KOK) hin. Die Frage, in wie weit solche Ergebnisse auf Unterschiede im Sexualverhalten und andere Faktoren zurückgeführt werden können, wird derzeit noch kontrovers diskutiert. Bei nicht abgeklärten ungewöhnlichen Genitalblutungen sollten geeignete diagnostische Maßnahmen ergriffen werden. Das Mammakarzinom gehört zu den hormonabhängigen Tumoren. Für das Mammakarzinom sind seit langem Risikofaktoren, wie z. B. familiäre Disposition, frühe Menarche, späte Menopause (nach dem 52. Lebensjahr), Nulliparität, Stillkarenz, anovulatorische Zyklen etc. bekannt. Einige davon weisen auf die Möglichkeit hormoneller Einflüsse bei der Mammakarzinomentstehung hin, wobei Geschlechtshormone die Empfindlichkeit gegenüber anderen, die Krebsentstehung begünstigenden Faktoren erhöhen können. Allerdings sind Geschlechtshormone nur einer unter verschiedenen möglichen anderen, nicht mit der Einnahme hormonaler Kontrazeptiva verbundenen Risikofaktoren.

Eine Metaanalyse aus 54 epidemiologischen Studien ergab ein geringfügig erhöhtes relatives Risiko ($RR=1,24$) für die Diagnose von Brustkrebs bei Frauen, die KOK einnehmen. Das erhöhte Risiko geht im Verlauf von 10 Jahren nach Beendigung der KOK-Einnahme allmählich wieder zurück. Da Brustkrebs bei Frauen unter 40 Jahren selten auftritt, ist die Anzahl der zusätzlich diagnostizierten Brustkrebserkrankungen bei Anwenderinnen von KOK oder solchen, die früher KOK eingenommen haben, gering im Vergleich zum Brustkrebsrisiko über die Lebenszeit. Die Studien gaben keinen Aufschluss über die Ursachen. Das beobachtete erhöhte Risiko kann auf eine frühzeitigere Diagnose von Brustkrebs bei KOK-Anwenderinnen, die biologischen Wirkungen von KOK oder auf eine Kombination aus beidem zurückzuführen sein. Brustkrebs, der bei Anwenderinnen diagnostiziert wird, befindet sich meist in einem weniger weit fortgeschrittenen Stadium als Brustkrebs, der bei Frauen diagnostiziert wird, die nie KOK eingenommen haben.

Gallenwegserkrankungen

Sie werden bei Langzeiteinnahme von kombinierten oralen Kontrazeptiva (KOK) etwas häufiger beobachtet. Die mögliche Bildung von Gallensteinen unter estrogenhaltigen Präparaten wird widersprüchlich beurteilt.

Bei Frauen, die bereits einen Schwangerschaftslebererkrankung oder einen Ikterus aufgrund der Einnahme eines KOK hatten, ist das Risiko, dass diese Erkrankung bei der Anwendung von Minulet auftritt, erhöht (siehe Abschnitt 5. Gegenanzeigen und 6. Nebenwirkungen).

Lebererkrankungen und hepatische Neoplasien

In seltenen Fällen sind nach der Anwendung hormonaler Wirkstoffe, wie sie auch dieses Präparat enthält, benigne, noch seltener maligne Lebertumoren beobachtet worden, die vereinzelt zu lebensgefährlichen intraabdominellen Blutungen geführt haben. Das Risiko steigt mit der Dauer der Anwendung (siehe Abschnitt 6. Nebenwirkungen).

Hinweise zu den sonstigen Bestandteilen

Lactose und Sucrose

Dieses Arzneimittel enthält u.a. als sonstige Bestandteile Lactose und Sucrose. Patientinnen mit seltener angeborener Galaktose- oder Fruktose-Intoleranz, Lapp-Laktase-Mangel, Glukose-Galaktose-Malabsorption oder Saccharase-Isomaltase-Mangel sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

9. Wichtigste Inkompatibilitäten

Keine bekannt

10. Dosierung mit Einzel- und Tagesgaben

Die Dragées müssen jeden Tag etwa zur gleichen Zeit, falls erforderlich mit etwas Flüssigkeit, in der auf der Blisterpackung angegebenen Reihenfolge eingenommen werden. Über 21 aufeinander folgende Tage muss jeweils 1 Dragée täglich eingenommen werden. Mit der Einnahme der Dragées aus der nächsten Packung wird nach einer 7-tägigen Einnahmepause begonnen, in der es üblicherweise zu einer Abbruchblutung kommt. Diese beginnt in der Regel 2 bis 3 Tage nach Einnahme des letzten Dragées und kann noch andauern, wenn mit der Einnahme aus der nächsten Packung begonnen wird.

11. Art und Dauer der Anwendung

Vor Beginn der Anwendung hormonaler Kontrazeptiva soll eine allgemeinärztliche und gynäkologische Untersuchung durchgeführt sowie bei nicht geklärten Genitalblutungen die Ursache ermittelt werden. Eine Schwangerschaft ist auszuschließen.

Während der Anwendung empfehlen sich gynäkologische Kontrollen in halbjährlichen Abständen. Einnahmefehler, Erbrechen oder Darmkrankheiten mit Durchfall, die gleichzeitige längere Einnahme bestimmter Medikamente (siehe 7. Wechselwirkungen mit anderen Mitteln) sowie sehr seltene individuelle Stoffwechselstörungen können die empfängnisverhütende Wirkung beeinträchtigen.

Beginn der Einnahme von Minulet

– *Keine vorangegangene Einnahme von kombinierten oralen Kontrazeptiva (KOK) im letzten Monat*
Mit der Dragéeeinnahme sollte am 1. Tag des natürlichen Zyklus (d. h. am 1. Tag der Menstruationsblutung) begonnen werden.

Es ist auch möglich, mit der Dragéeeinnahme an Tag 2 bis 7 des natürlichen Zyklus zu beginnen. In diesem Falle sollte allerdings während der ersten 7 Tage zusätzlich eine Barrieremethode angewendet werden.

– *Wechsel von einem anderen Kombinationspräparat*

zur oralen Kontrazeption

Es soll mit der Einnahme von Minulet vorzugsweise am Tag nach der Einnahme der letzten wirkstoffhaltigen Tablette des bisherigen KOK begonnen werden. Es ist auch möglich, am Tag nach dem üblichen einnahmefreien Intervall, das auf die Einnahme der letzten wirkstoffhaltigen Tablette folgt, oder am Tag nach der Einnahme der letzten wirkstofffreien Tablette des zuvor eingenommenen Präparates zu beginnen.

– *Wechsel von einem Gestagenmonopräparat (Minipille, Injektionspräparat, Implantat)*

Bei vorheriger Einnahme der Minipille kann an jedem beliebigen Tag gewechselt werden, die Umstellung von einem Implantat muss am Tag der Entfernung und von einem Injektionspräparat zu dem Zeitpunkt erfolgen, an dem die nächste Injektion fällig wäre.

In jedem Fall sollte während der ersten 7 Tage der Einnahme von Minulet zusätzlich eine nicht-hormonale Verhütungsmethode (Barrieremethode) angewendet werden.

– *Nach einem Abort im ersten Trimenon*

Es kann sofort mit der Einnahme begonnen werden. In diesem Fall sind keine zusätzlichen empfängnisverhütenden Maßnahmen erforderlich.

– *Nach einer Geburt oder einem Abort im zweiten Trimenon*

Da in dem unmittelbar auf eine Entbindung folgenden Zeitraum das Risiko thromboembolischer Ereignisse erhöht ist, sollte die Einnahme oraler Kontrazeptiva nicht früher als 21 – 28 Tage nach einer Geburt oder einer Fehlgeburt im 2. Trimenon begonnen werden. Die Frau sollte angewiesen werden, sicherheitshalber während der ersten 7 Einnahmetage zusätzlich eine nicht-hormonale Verhütungsmethode (Barrieremethode) anzuwenden.

Wenn jedoch bereits Geschlechtsverkehr stattgefunden hat, muss vor Beginn der Einnahme eine Schwangerschaft ausgeschlossen oder die erste Menstruationsblutung abgewartet werden.

– *Anwendung bei stillenden Frauen*
siehe unter Gegenanzeigen „Anwendung in Schwangerschaft und Stillzeit“.

Vorgehen bei vergessener Einnahme

Die kontrazeptive Zuverlässigkeit kann verringert sein, wenn die Einnahme der Dragées versäumt wird — insbesondere wenn die ausgelassenen Dragées die Einnahmepause verlängern. Wenn die Einnahme der Dragées während der ersten Woche des Zyklus vergessen wurde und in der Woche, bevor die Dragées vergessen wurden, Geschlechtsverkehr stattfand, sollte die Möglichkeit einer Schwangerschaft in Betracht gezogen werden.

• Wird **innerhalb von 12 Stunden** nach dem üblichen Einnahmezeitpunkt bemerkt, dass die Einnahme eines Dragées vergessen wurde, sollte das Dragée sofort eingenommen werden. Alle darauf folgenden Dragées sind dann wieder zur gewohnten Zeit einzunehmen.

• Wenn die Einnahme um **mehr als 12 Stunden** überschritten wurde, ist der kontrazeptive Schutz nicht mehr voll gewährleistet.

– Die Einnahme des letzten vergessenen Dragées sollte so schnell wie möglich nachgeholt werden, auch wenn dies bedeutet, dass 2 Dragées an einem Tag eingenommen werden müssen. Die weitere Dragéeeinnahme erfolgt dann zur gewohnten Zeit. Zusätzlich sollte während der nächsten 7 Tage eine nicht-hormonale Verhütungsmethode, wie z. B. Kondome, angewendet werden.

– Wenn das letzte Dragée der Packung vor Ablauf dieser 7 Tage eingenommen wurde, muss mit der Einnahme aus der nächsten Blisterpackung begonnen werden, sobald die laufende Packung aufgebraucht ist; es sollte keine Pause zwischen zwei Blisterpackungen eingelegt werden. Dies verhindert eine längere Unterbrechung der Dragéeeinnahme.
Eine längere Pause kann das Risiko einer Ovulation erhöhen. Bei der Anwenderin wird es wahrscheinlich bis zum Aufbrauchen der zweiten Blisterpackung zu keiner Abbruchblutung kommen, allerdings können während der Dragéeeinnahme Schmier- oder Durchbruchblutungen auftreten.

– Wenn bei der Anwenderin nach Beendigung der zweiten Blisterpackung keine Abbruchblutung auftritt, muss die Möglichkeit einer Schwangerschaft ausgeschlossen werden, bevor die Einnahme aus der nächsten Blisterpackung fortgesetzt wird.

Verhalten bei Erbrechen oder Durchfall

Bei Erbrechen oder Durchfall in den ersten 4 Stunden nach der Einnahme des Dragées werden die Wirkstoffe möglicherweise nicht vollständig aufgenommen. In diesem Fall soll ein weiteres Dragée so schnell wie möglich eingenommen werden. Wenn mehr als 12 Stunden seit der Einnahme vergangen sind, empfiehlt sich die beschriebene Vorgehensweise für vergessene Dragées. Wenn die betroffene Anwenderin nicht von ihrem normalen Einnahmerhythmus abweichen möchte, muss sie

das Ersatzdragée aus einer anderen Blisterpackung einnehmen.

Verschieben der Abbruchblutung

Um die Menstruation hinauszuschieben, soll nach Aufbrauchen einer Monatspackung Minulet direkt ohne einnahmefreies Intervall mit der Einnahme aus der nächsten Packung begonnen werden. Die Einnahme kann so lange fortgesetzt werden wie gewünscht, maximal bis zum Ende der zweiten Packung. Während der Einnahme aus der zweiten Packung kann es zu Durchbruch- oder Schmierblutungen kommen. Nach der regulären 7-tägigen Einnahmepause kann die Einnahme von Minulet wie üblich fortgesetzt werden. Zur Verschiebung der Menstruation auf einen anderen Wochentag als nach dem bisherigen Einnahmeschema üblich, kann das bevorstehende einnahmefreie Intervall um die gewünschte Zahl von Tagen verkürzt werden.

Je kürzer das einnahmefreie Intervall, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit einer ausbleibenden Abbruchblutung und während der Einnahme aus der folgenden Packung einsetzender Durchbruch- bzw. Schmierblutungen (wie beim Hinauszögern der Menstruation).

12. Notfallmaßnahmen, Symptome und Gegenmittel

Ernsthafte Krankheitserscheinungen wurden nicht beobachtet, wenn versehentlich eine größere Anzahl von Dragées (auch von Kleinkindern) eingenommen wurde. Übelkeit kann eintreten, bei Frauen kann es zu einer Abbruchblutung kommen. Bei Einnahme von Überdosen sollen Kinder dem Arzt vorgestellt werden. Es sind keine Folgeerscheinungen zu erwarten. Eine spezifische Behandlung ist im Allgemeinen nicht erforderlich; falls nötig, eine unterstützende Behandlung.

13. Pharmakologische und toxikologische Eigenschaften, Pharmakokinetik, Bioverfügbarkeit, soweit diese Angaben für die therapeutische Verwendung erforderlich sind

13.1 Pharmakologische Eigenschaften

Bei den verschiedenen Standardmethoden zur Bestimmung der gestagenen Aktivität am Tier zeigte sich, dass Gestoden ca. 3- bis 10-mal stärker wirksam war als Levonorgestrel. Damit dürfte es das am stärksten wirksame bisher bekannte Gestagen sein.

Am Menschen wurde die gestagene Wirksamkeit durch Bestimmung der Transformationsdosis und der Ovulationshemmdosis ermittelt. Dabei zeigte sich, dass mit einer Dosis von 0,2 – 0,3 mg Gestoden pro Tag nach entsprechendem Endometrium- und Gebärmutterwand- und Sekretionsaufbau eine normgerechte, hohe Sekretionserscheinung erreicht wurde.

Die Ovulationshemmdosis liegt nach entsprechenden Studien bei 0,04 mg Gestoden pro Tag. Bei dieser Dosis war auch der periphere Gestageneffekt auf Parameter des Zervixschleims und des Vaginalepithels stark ausgeprägt.

Weitere Studien mit verschiedenen Kombinationen von Gestoden und Ethinylestradiol zur Ovulationshemmung ergaben, dass die Kombination von 0,075 mg Gestoden und 0,03 mg Ethinylestradiol die Ovulation zuverlässig unterdrückt.

Androgene Restwirkung

Bei den zur oralen Kontrazeption vorwiegend verwendeten Gestagenen handelt es sich um 19-Nor-Testosteronderivate, die alle im Tierversuch eine androgene Restwirkung haben. Diese ist unter Minulet aufgrund der ausgeprägten Dissoziation zwischen gestagener und androgener Partialwirkung von Gestoden wesentlich schwächer als unter vergleichbaren Ovulationshemmern. Klinisch tritt sie jedoch praktisch nie in Erscheinung, weil vergleichsweise nur geringe Dosierungen für die schwangerschaftsverhütende Wirkung erforderlich sind.

Andererseits führen orale Ovulationshemmer zu einer Suppression der endogenen Androgenproduktion im Ovar. Zudem steigt unter Minulet das SHBG im Plasma an, so dass die Bindungskapazität für Androgene erhöht ist und damit weniger freies Testosteron in der Peripherie zur Verfügung steht.

Dennoch ist bei Einnahme während der 8. – 12. Schwangerschaftswoche wegen der Möglichkeit einer geringen androgenen Restwirkung rein theoretisch nicht ganz auszuschließen, dass weibliche Feten virilisieren werden, wenn Frauen unter der Behandlung schwanger geworden sind.

13.2 Toxikologische Eigenschaften

Mit den beiden Wirkstoffkomponenten allein sowie mit deren Kombination wurden tierexperimentelle Untersuchungen zur Abschätzung des Anwendungsrisikos durchgeführt.

Akute Toxizitätsprüfungen (Maus, Ratte, Affe) ergaben keine Hinweise darauf, dass bei versehentlicher Einnahme eines Vielfachen der beim Menschen kontrazeptiv wirksamen Tagesdosis mit einem akuten Vergiftungsrisiko gerechnet werden müsste.

In systemischen Verträglichkeitsprüfungen bei wiederholter Verabreichung an Maus (104 Wochen), Ratte (26 – 104 Wochen), Hund (26 – 105 Wochen) und Affe (16 Wochen) ergaben sich keine Befunde, die bestimmte Unverträglichkeitserscheinungen beim Menschen erwarten lassen.

Reproduktionstoxikologische Untersuchungen zum Studium des Einflusses auf Fertilität der Elterntiere (Ratte), Embryonalentwicklung (Ratte, Kaninchen), Geburt, Laktation und Reproduktionsfähigkeit der Nachkommen (Ratte) ergaben keinen Hinweis auf beim Menschen zu erwartende unerwünschte Effekte bei bestimmungsgemäßem Gebrauch. Bei versehentlicher Einnahme während bereits bestehender Gravidität soll die Behandlung grundsätzlich sofort beendet werden.

In Prüfungen auf genotoxische Wirkung in vitro (S. typhimurium) und in vivo an der Maus (Mikrokern-test) war ein mutagenes Potential nicht nachzuweisen. Aus den Ergebnissen der Prüfungen auf genotoxische Wirkung und den Tumorigenitätsstudien an Maus und Ratte (104 Wochen) darf geschlossen werden, dass für den Menschen nach den für die orale Kontrazeption erforderlichen Dosierungen ein tumorogenes Potential nicht besteht.

Zur Problematik möglicher teratogener Wirkungen

Es wird ein möglicher Zusammenhang zwischen der Applikation weiblicher Sexualhormone in der Frühschwangerschaft und dem Auftreten von Missbildungen diskutiert.

Bei den dieser Diskussion zugrunde liegenden epidemiologischen Erhebungen handelt es sich um retrospektive und prospektive Studien, die viele Fragen unbeantwortet lassen. Prinzipiell können aus derartigen Untersuchungen keine Rückschlüsse auf einen kausalen Zusammenhang gezogen, sondern nur Gruppenunterschiede aufgezeigt werden, die auch anderweitig erklärbar sind.

Bereits 1978 stellte die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe anlässlich ihrer Jahrestagung in München fest, aufgrund einer sorgfältigen Analyse der vorliegenden Daten sei eine teratogene Wirkung von Gestagen-Estrogen-Kombinationen oder Gestagenen allein nicht erwiesen und ein Schwangerschaftsabbruch nicht indiziert, wenn Präparate dieser Art während der Frühgravidität verabreicht worden sind. Es wurden gegen eine therapeutische Anwendung der hierfür vorgesehenen Hormonpräparate in den ersten Monaten einer Schwangerschaft keine Bedenken erhoben.

Obwohl die Vermutung, es könne ein ursächlicher Zusammenhang zwischen der Applikation weiblicher Sexualhormone in der Frühschwangerschaft und dem Auftreten von Missbildungen bestehen, als nicht begründet angesehen werden kann, muß man sich darüber im Klaren sein, dass bei keinem Arzneimittel — also auch nicht bei Sexualhormonen — mit letzter Sicherheit eine teratogene Wirkung auszuschließen ist. Diese restliche Ungewissheit ist der Grund dafür, bei bestimmten Indikationen vor Beginn einer Sexualhormontherapie den Ausschluss einer Schwangerschaft zu fordern.

13.3 Pharmakokinetik

Beide Wirkstoffe werden nach oraler Gabe schnell und vollständig resorbiert. Maximale Plasmaspiegel sind im Bereich von 1 Stunde erreicht. Der postmaximale Konzentrationsverlauf ist durch ein Absinken in zwei Phasen charakterisiert mit Halbwertszeiten von 1,5 bzw. 18 Stunden für Gestoden und 1 – 3 bzw. etwa 24 Stunden für Ethinylestradiol. Bei täglich wiederholter Einnahme kommt es zu keiner wesentlichen Kumulation der Wirkstoffe oder ihrer Metaboliten.

Ausgeschieden werden die zwei Steroide überwiegend als Metaboliten: Gestoden zu 60 % über die Nieren und zu 40 % über die Leber, Ethinylestradiol zu 40 % über die Nieren und zu 60 % über die Leber.

13.4 Bioverfügbarkeit

Nach oraler Gabe ist Gestoden vollständig bioverfügbar, Ethinylestradiol zu 40 – 60 %.

14. Sonstige Hinweise

Voraussetzung für eine Verordnung

Voraussetzung für eine Verordnung von Minulet sind eine sorgfältige Anamnese, eine allgemeinärztliche und eine gynäkologische Untersuchung (Untersuchung der Mammæ und zytologischer

Abstrich). Bei der Anamnese sind zu beachten: familiäre Häufung von Herz-Kreislauferkrankungen, Diabetes mellitus, Gerinnungsstörungen; in der Eigenanamnese: zusätzliche Faktoren wie Rauchen und Medikamenteneinnahme.

Schwangerschaft/Stillzeit

Die Wirkstoffe von Minulet treten in die Plazenta und den Feten über. Alle bisherigen Untersuchungen haben ergeben, dass die Einnahme Estrogen-Gestagen-haltiger Präparate während der Schwangerschaft, auch in der frühen Phase, das Risiko von Fehlbildungen nicht erhöht. Trotzdem sind Sexualsteroiden in der Schwangerschaft kontraindiziert, da nicht völlig ausgeschlossen werden kann, dass der Fetus geschädigt wird. Vor Beginn einer Einnahme von hormonalen Kontrazeptiva ist sicherzustellen, dass keine Schwangerschaft besteht. Jede Frau sollte darauf hingewiesen werden, dass beim Ausbleiben der Abbruchblutung sofort ein Arzt zu konsultieren ist; die Einnahme von Minulet ist in diesen Fällen zu unterbrechen. Epidemiologische Studien ergaben kein erhöhtes Fehlbildungsrisiko für Kinder von Frauen, die vor der Schwangerschaft kombinierte orale Kontrazeptiva eingenommen hatten.

Zykluspezifische Hinweise

Zwischenblutungen: Durchbruch- und Schmierblutungen können insbesondere während der ersten 3 Monate einer KOK-Anwendung auftreten. Die Art und Dosis des Gestagens kann von Bedeutung sein. Sollten Durchbruchblutungen nicht sistieren oder sich wiederholen, ist zum Ausschluss eines organischen Leidens eine eingehende Untersuchung mit Abrasio indiziert. Das Gleiche gilt für Schmierblutungen, die mehrere Zyklen nacheinander in unregelmäßigen Abständen oder erstmalig nach längerer Anwendung von Minulet auftreten. In diesen Fällen werden die Blutungen meist durch organische Veränderungen und nicht durch das Präparat verursacht.

Ausbleiben der Abbruchblutung: Wenn in ganz seltenen Fällen die Abbruchblutung ausbleibt, soll die Anwendung bis zum sicheren Ausschluss einer Schwangerschaft nicht fortgesetzt werden. In diesem Fall sollte eine nicht-hormonale Verhütungsmethode angewandt werden.

Ausbleiben der Menstruation nach Absetzen

von Minulet: Nach Absetzen des Präparates kann es gelegentlich längere Zeit dauern, bis wieder ein normaler Zyklus abläuft. Bei einigen Frauen kann es zu Amenorrhoe (möglicherweise mit Anovulation) oder Oligomenorrhoe kommen, insbesondere wenn diese Zyklusstörungen früher schon aufgetreten waren.

Klinisch-chemische Normalwerte

Einige klinisch-chemische Normalwerte können durch die Einnahme hormonaler Empfängnisverhütungsmittel verändert werden. So kann sich die Blutsenkungsgeschwindigkeit erhöhen, ohne dass eine Krankheit vorliegt. Anstiege, z. B. von Serulkupfer- und Serumeisenwerten sowie der alkalischen Leukozytenphosphatase, wurden neben Veränderungen anderer Laborwerte z. B. verschiedener Leberwerte beschrieben. Die Bromsulfaleinretention kann unter der Einnahme von Ovulationshemmern gesteigert sein, so dass sie zur Beurteilung der Leberfunktion aus-

scheidet. Aufgrund der unter sonstige Stoffwechselwirkungen beschriebenen Zusammenhänge sind der Metopiron-Test sowie der PBJ-Gehalt im Serum bei Frauen unter hormonalen Kontrazeptiva nur bedingt aussagefähig, während der Radiojodtest unbeeinflusst bleibt.

Sonstige Stoffwechselwirkungen

Nebennierenrinden- und Schilddrüsenfunktion:

Während der Einnahme estrogenhaltiger Präparate nehmen die Bindungsproteine für Steroidhormone und Schilddrüsenhormone und damit auch die Gesamtkonzentration an Kortikosteroiden und Schilddrüsenhormonen im Plasma zu. Da jedoch der Anteil des freien, biologisch aktiven Hormons im Wesentlichen unverändert bleibt, werden die Versorgungssituation des Organismus bzw. die Nebennierenrinden- und Schilddrüsenfunktion im Allgemeinen nicht beeinflusst. Bei mit Schilddrüsenhormonen substituierten Patienten kann eine Anpassung der Dosierung erforderlich werden.

Fettstoffwechsel: Die Entwicklung persistierender Hypertriglyzeridämien kann mit der Anwendung von oralen Kontrazeptiva in Zusammenhang stehen. Bei Anwenderinnen mit bestehender Hypertriglyzeridämie kann in seltenen Fällen die Anwendung von oralen Kontrazeptiva mit einem starken Anstieg der Triglyzeride im Plasma in Verbindung stehen und zu einer Pankreatitis führen. Der Cholesterinspiegel wird meist normal oder sogar erniedrigt gefunden.

Kohlenhydratstoffwechsel: Unter der Anwendung von oralen Kontrazeptiva wurde über das Auftreten von Glukoseintoleranz berichtet. Frauen mit verminderter Glukosetoleranz oder Diabetes mellitus müssen besonders sorgfältig überwacht werden.

Andere Stoffwechselfunktionen: Vereinzelt kann es zu Störungen des Folsäurestoffwechsels kommen. Im Falle einer Schwangerschaft, die kurz nach Absetzen des oralen Kontrazeptivums eintritt, können erniedrigte Serumfolat Spiegel von klinischer Relevanz sein.

Wirkung auf die Scheidenflora: Latente Infektionen mit *Candida albicans* oder auch mit Trichomonaden können unter oralen Kontrazeptiva exazerbieren und damit einen Fluor vaginalis begünstigen.

Sonstiges

Dieses Präparat schützt nicht gegen HIV-Infektionen oder andere sexuell übertragbare Krankheiten.

15. Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

16. Besondere Lager- und Aufbewahrungshinweise

Nicht über 25 °C lagern!

17. Darreichungsformen und Packungsgrößen

Kalenderpackung mit
1 x 21 Dragées N 1
3 x 21 Dragées N 2
6 x 21 Dragées N 3

18. Stand der Information

November 2003

19. Name oder Firma und Anschrift des pharmazeutischen Unternehmers

kohlpharma GmbH
Im Holzhau 8
66663 Merzig

Mitvertrieb:
MTK-PHARMA Vertriebs-GmbH
Im Holzhau 8
66663 Merzig