# ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Minulet® - Dragees
75 Mikrogramm/ 30 Mikrogramm überzogene Tabletten

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine überzogene Tablette enthält 75 Mikrogramm Gestoden und 30 Mikrogramm Ethinylestradiol.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:
Jede überzogene Tablette enthält 37,430 mg Lactose-Monohydrat und 19,660 mg Saccharose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Überzogene Tablette.

Minulet ist eine weiße, runde, bikonvexe, überzogene Tablette mit glänzender Oberfläche und wird als 21-Tages-Schema vertrieben.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Orale hormonale Kontrazeption.

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

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

**Art der Anwendung von Minulet**

Zum Einnehmen. unzerkaut, mit etwas Flüssigkeit.

Die Einnahme hat regelmäßig und ohne Weglassen von Tabletten, einmal täglich, in der vorgegebenen Reihenfolge, etwa zur gleichen Zeit, an 21 aufeinanderfolgenden Tagen zu erfolgen. Im Anschluss an die 21-tägige Tabletteneinnahme folgt eine Einnahmepause von 7 Tagen, in der es etwa 2-4 Tage nach Einnahme der letzten Tablette zu einer Entzugsblutung kommt, die auch noch andauern kann, wenn mit der Einnahme aus der nächsten Packung begonnen wird.

**Beginn der Einnahme von Minulet**

Keine Einnahme von hormonellen Kontrazeptiva im vorangegangenen Monat
Mit der Einnahme von Minulet soll an Tag 1 des natürlichen Zyklus (d. h. am 1. Tag nach der Menstruationsblutung begonnen werden).

Es ist erlaubt, mit der Einnahme von Minulet an den Tagen 2-5 des Menstruationszyklus (z. B. Beginn an einem Sonntag) zu beginnen; allerdings ist in den ersten 7 Tagen der Anwendung von Minulet zur Sicherheit zusätzlich eine nicht-hormonelle Methode der Empfängnisverhütung (z. B. Kondome, Spermizide) anzuwenden.

Wechsel von einem anderen kombinierten oralen Kontrazeptivum (KOK), einem Vaginalring oder einem empfängnisverhütenden Pflaster
Mit der Einnahme von Minulet soll vorzugsweise am Tag nach der Einnahme der letzten wirkstoffhaltigen Tablette aus der Packung des bisherigen KOK begonnen werden, aber nicht später als am Tag nach dem regulären tablettenfreien Intervall oder am Tag nach der Einnahme der letzten wirkstofffreien Tablette des vorherigen KOK.
Bei der vorherigen Anwendung eines Ringes oder Pflasters ist mit der Einnahme unmittelbar nach dem Entfernen des Ringes/Pflasters am selben Tag zu beginnen.

Wechsel von einer rein Gestagen-haltigen Methode zur Empfängnisverhütung (Minipille, Implantat, Intrauterinpessar [IUD], Injektionspräparat)

- Die Einnahme der ausschließlich Gestagen-haltigen Minipille kann an jedem beliebigen Tag beendet werden. Mit der Einnahme von Minulet soll am darauffolgenden Tag begonnen werden.
- Mit der Einnahme von Minulet soll am gleichen Tag begonnen werden, an dem ein ausschließlich Gestagen-haltiges Implantat oder ein ausschließlich Gestagen-haltiges IUD entfernt wird.
- Mit der Einnahme von Minulet soll an dem Tag begonnen werden, an dem die nächste Injektion eines ausschließlich Gestagen-haltigen Präparats geplant ist.

In allen diesen Fällen ist die Anwenderin dahingehend zu beraten, dass sie in den ersten 7 Tagen der Anwendung von Minulet sicherheitshalber zusätzlich eine nicht-hormonelle Methode der Empfängnisverhütung anwendet.

Nach einem Abort im ersten Trimenon
Es kann sofort mit der Einnahme von Minulet begonnen werden. Es sind keine zusätzlichen empfängnisverhütenden Maßnahmen notwendig.

Postpartum
Da in dem unmittelbar auf eine Entbindung folgenden Zeitraum das Thromboembolie-Risiko erhöht ist, soll die Einnahme von Minulet bei nicht stillenden Frauen oder nach einem Abort im 2. Trimenon nicht früher als 28 Tage postpartum begonnen werden. Die Anwenderin ist dahingehend zu beraten, dass sie sicherheitshalber während der ersten 7 Einnahmetage von Minulet zusätzlich eine nicht-hormonelle Methode der Empfängnisverhütung (z.B. Kondom, Spermizide) anwendet. Wenn jedoch bereits Geschlechtsverkehr stattgefunden hat, muss vor Beginn der Einnahme von Minulet eine Schwangerschaft ausgeschlossen oder die erste Menstruationsblutung abgewartet werden. Siehe Abschnitte 4.4 und zur Anwendung bei stillenden Frauen 4.6.

**Vorgehen bei vergessener Einnahme**

Der kontrazeptive Schutz kann verringert sein, wenn die Einnahme von Tabletten versäumt wird, und zwar insbesondere, wenn dadurch das tablettenfreie Intervall verlängert wird.

- Wenn die Einnahme einer Tablette vergessen wurde, die Einnahme jedoch **innerhalb von 12 Stunden** nachgeholt wird, sind keine weiteren empfängnisverhütenden Maßnahmen erforderlich. Die nachfolgenden Tabletten sind dann zum üblichen Zeitpunkt einzunehmen.

- Wenn die Einnahme einer Tablette **länger als 12 Stunden** über den üblichen Einnahmezeitpunkt hinaus vergessen wurde oder wenn die Einnahme von zwei oder mehr Tabletten vergessen wurde, ist der kontrazeptive Schutz nicht mehr voll gewährleistet. Die Einnahme der letzten vergessenen Tablette ist so schnell wie möglich nachzuholen, auch wenn dies bedeutet, dass 2 Tabletten an einem Tag eingenommen werden müssen. Die folgenden Tabletten sind zur gewohnten Zeit einzunehmen. In den darauffolgenden 7 Tagen muss sicherheitshalber zusätzlich eine nicht-hormonelle Verhütungsmethode angewendet werden.

Wenn diese 7 Tage über das Ende der Tabletten aus dem aktuellen Blister hinausgehen, muss sofort mit einer neuen Packung begonnen werden. Zwischen den Packungen soll kein tablettenfreies Intervall liegen. Dadurch wird eine längere Pause in der Einnahme der Tabletten verhindert und das Risiko einer Ovulation verringert. Bei der Anwenderin wird es wahrscheinlich erst nach Einnahme aller Tabletten der neuen Packung zu einer Abbruchblutung kommen, allerdings können an Tagen mit Tabletteneinnahme Schmier- oder Durchbruchblutungen auftreten. Wenn es bei der Anwenderin nach Einnahme aller Tabletten der neuen Packung zu keiner Abbruchblutung kommt, muss vor Wiederaufnahme der Tabletteneinnahme eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden.

**Verhalten bei Erbrechen und/oder Durchfall**

Bei Erbrechen oder Durchfall in den ersten 4 Stunden nach der Tabletteneinnahme, ist die Resorption möglicherweise nicht vollständig. Es müssen wie unten erläutert Tabletten aus einer Reserve-Packung entnommen werden. Es gelten dieselben Anwendungshinweise wie unter „Vorgehen bei vergessener Einnahme".
Die Anwenderin muss die erforderliche(n) Tablette(n) aus einer Reserve-Packung entnehmen.

**Verschieben des Menstruationstermins**

Um die Menstruationsblutung hinauszuschieben, soll die Anwenderin das tablettenfreie Intervall auslassen und sofort mit einer neuen Packung Minulet beginnen. Die Entzugsblutung kann solange hinausgeschoben werden wie gewünscht, bis alle Tabletten der neuen Packung eingenommen wurden. Während dieser Zeit kann es zu Durchbruch- oder Schmierblutungen kommen. Nach dem üblichen 7-tägigen tablettenfreien Intervall wird wieder zu einer regulären Einnahme von Minulet übergegangen.

## 4.3 Gegenanzeigen

Kombinierte orale Kontrazeptiva (KOK) dürfen nicht bei Vorliegen einer der unten angeführten Bedingungen angewandt werden. Sollte eine der aufgelisteten Bedingungen zum ersten Mal während der Einnahme eines KOK auftreten, muss die Einnahme sofort beendet werden.

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Vorliegen einer oder Risiko für eine venöse Thromboembolie (VTE)
    - Venöse Thromboembolie – bestehende VTE (auch unter Therapie mit Antikoagulanzien) oder VTE in der Vorgeschichte (z. B. tiefe Venenthrombose [TVT] oder Lungenembolie [LE])
    - Bekannte erbliche oder erworbene Prädisposition für eine venöse Thromboembolie, wie z. B. APC-Resistenz (einschließlich Faktor-V-Leiden), Antithrombin-III-Mangel, Protein-C-Mangel oder Protein-S-Mangel
    - Größere Operationen mit längerer Immobilisierung (siehe Abschnitt 4.4)

  - Hohes Risiko für eine venöse Thromboembolie aufgrund mehrerer Risikofaktoren (siehe Abschnitt 4.4)
- Vorliegen einer oder Risiko für eine arterielle Thromboembolie (ATE)
  - Arterielle Thromboembolie – bestehende ATE, ATE in der Vorgeschichte (z. B. Myokardinfarkt) oder Erkrankung im Prodromalstadium (z. B. Angina pectoris)
  - Zerebrovaskuläre Erkrankung – bestehender Schlaganfall, Schlaganfall oder prodromale Erkrankung (z. B. transitorische ischämische Attacke [TIA]) in der Vorgeschichte
  - Bekannte erbliche oder erworbene Prädisposition für eine arterielle Thromboembolie, wie z. B. Hyperhomocysteinämie und Antiphospholipid-Antikörper (Anticardiolipin-Antikörper, 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
- koronare Arterienerkrankungen
- Herzklappenerkrankungen
- Herzrhythmusstörungen
- Unkontrollierte Hypertonie
- Schwere Fettstoffwechselstörung
- Bekanntes oder vermutetes Mammakarzinom oder andere bekannte oder vermutete Östrogen-abhängige Neoplasien
- Leberadenome oder -karzinome oder bestehende Lebererkrankung, solange sich die Leberfunktionswerte nicht normalisiert haben
  Nicht abgeklärte vaginale Blutungen
- Pankreatitis im Zusammenhang mit einer schweren Hypertriglyzeridämie (bestehend oder in der Vergangenheit).

Minulet ist kontraindiziert bei gleichzeitiger Anwendung mit Arzneimitteln, die Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir enthalten, mit Arzneimitteln, die Glecaprevir/Pibrentasvir oder Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir enthalten (siehe Abschnitt 4.5).

## 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Warnhinweise
Die Eignung von Minulet 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 Minulet beendet werden sollte

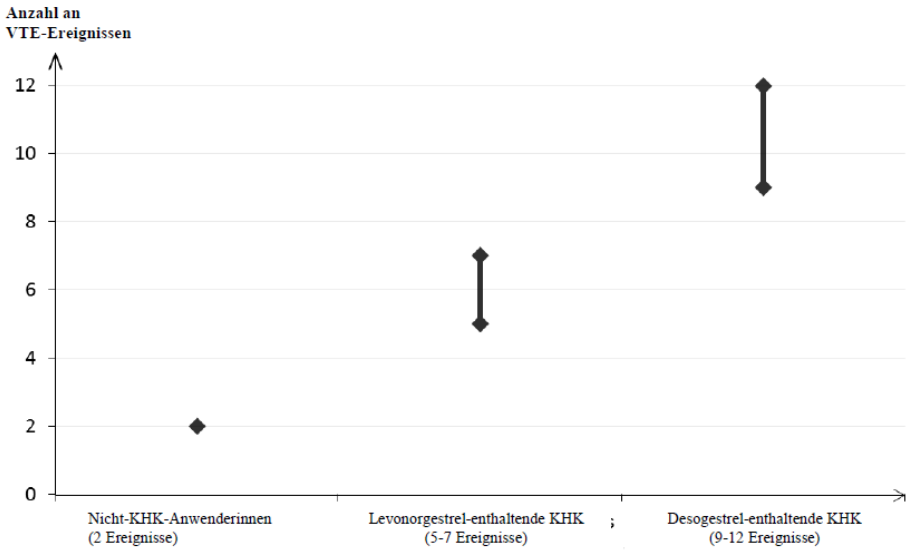
Sofern einer der im Folgenden angeführten Risikofaktoren/Zustände vorliegt, muss der Nutzen von oralen Kontrazeptiva gegen die möglichen Risken für jeden einzelnen Fall abgewogen und mit der Anwenderin erörtert werden, bevor die Empfängnisverhütung mit einem kombinierten oralen Kontrazeptivum begonnen wird. Falls sich einer dieser Zustände oder Risikofaktoren verschlimmert oder erstmalig auftritt soll die Anwenderin ihren Arzt konsultieren. Der behandelte Arzt muss dann entscheiden, ob die Anwendung oraler Kontrazeptiva abgebrochen werden sollte.

**Risiko für eine venöse Thromboembolie (VTE)**
Die Anwendung jedes kombinierten hormonalen Kontrazeptivums (KHK) erhöht das Risiko für eine venöse Thromboembolie (VTE) im Vergleich zur Nichtanwendung. **Arzneimittel, die Levonorgestrel, Norgestimat oder Norethisteron enthalten, sind mit dem geringsten Risiko für eine VTE verbunden.**

**Andere Arzneimittel, wie Minulet, können ein bis zu doppelt so hohes Risiko aufweisen. Die Entscheidung, ein Arzneimittel anzuwenden, das nicht zu denen mit dem geringsten VTE-Risiko gehört, sollte nur nach einem Gespräch mit der Frau getroffen werden, bei dem sicherzustellen ist, dass sie Folgendes versteht: das Risiko für eine VTE bei Anwendung von Minulet, wie ihre vorliegenden individuellen Risikofaktoren dieses Risiko beeinflussen, und dass ihr Risiko für VTE in ihrem allerersten Anwendungsjahr am höchsten ist. Es gibt zudem Hinweise, dass das Risiko erhöht ist, wenn die Anwendung eines KHK nach einer Unterbrechung von 4 oder mehr Wochen wieder aufgenommen wird.**

Ungefähr 2 von 10 000 Frauen, die kein KHK anwenden und nicht schwanger sind, erleiden im Verlauf eines Jahres eine VTE. Bei einzelnen Frauen kann das Risiko jedoch in Abhängigkeit von ihren zugrunde liegenden Risikofaktoren bedeutend höher sein (siehe unten). Es wird geschätzt[1], dass im Verlauf eines Jahres 9 bis 12 von 10 000 Frauen, die ein Gestoden-haltiges KHK anwenden, eine VTE erleiden; im Vergleich hierzu kommt es pro Jahr bei ungefähr 6[2] von 10 000 Frauen, die ein Levonorgestrel-haltiges KHK anwenden, zu einer VTE.
In beiden Fällen ist die Anzahl an VTE pro Jahr geringer als die erwartete Anzahl während der Schwangerschaft oder in der Zeit nach der Geburt.
VTE verlaufen in 1-2 % der Fälle tödlich.

Jährliche Anzahl an VTE-Ereignissen pro 10 000 Frauen




[1] Diese Inzidenzen wurden aus der Gesamtheit der epidemiologischen Studiendaten abgeleitet, wobei relative Risiken der verschiedenen Arzneimittel im Vergleich zu Levonorgestrel-haltigen KHK verwendet wurden.
[2] Mittelwert der Spannweite 5-7 pro 10 000 Frauenjahre, auf der Grundlage eines relativen Risikos für Levonorgestrel-haltige KHK versus Nichtanwendung von ungefähr 2,3 bis 3,6

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

**Risikofaktoren für VTE**

Das Risiko für venöse thromboembolische Komplikationen bei Anwenderinnen von KHK kann deutlich ansteigen, wenn bei der Anwenderin zusätzliche Risikofaktoren bestehen, insbesondere wenn mehrere Risikofaktoren vorliegen (siehe Tabelle).
Minulet 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/m²) | 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 des Pflasters/der Tablette/des Rings (bei einer geplanten Operation mindestens vier Wochen vorher) zu unterbrechen und erst zwei Wochen nach der kompletten Mobilisierung wieder aufzunehmen. Es ist eine andere Verhütungsmethode anzuwenden, um eine ungewollte Schwangerschaft zu verhindern. Eine antithrombotische Therapie muss erwogen werden, wenn Minulet nicht vorab abgesetzt wurde. |
| Familiäre Vorbelastung (jede venöse Thromboembolie bei einem Geschwister oder Elternteil, insbesondere in relativ jungen Jahren, z. B. jünger als 50 Jahre). | Bei Verdacht auf eine genetische Prädisposition ist die Frau zur Beratung an einen Spezialisten zu überweisen, bevor eine Entscheidung über die Anwendung eines KHKs getroffen wird. |
| Andere Erkrankungen, die mit einer VTE verknüpft sind. | Krebs, systemischer Lupus erythematodes, hämolytisches urämisches Syndrom, chronisch entzündliche Darmerkrankung (Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa) und Sichelzellkrankheit |
| 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 „Schwangerschaft und Stillzeit“ siehe Abschnitt 4.6).

**Symptome einer VTE (tiefe Beinvenenthrombose und Lungenembolie)**

Beim Auftreten von Symptomen ist den Anwenderinnen anzuraten, unverzüglich ärztliche Hilfe in Anspruch zu nehmen und das medizinische Fachpersonal darüber zu informieren, dass sie ein KHK anwenden. Bei einer tiefen Beinvenenthrombose (TVT) können folgende Symptome auftreten:
– unilaterale Schwellung des Beins und/oder Fußes oder entlang einer Beinvene;
– Schmerz oder Druckschmerz im Bein, der möglicherweise nur beim Stehen oder Gehen bemerkt wird,
– Erwärmung des betroffenen Beins; gerötete oder entfärbte Haut am Bein.
Bei einer Lungenembolie (LE) können folgende Symptome auftreten:
– plötzliches Auftreten unerklärlicher Kurzatmigkeit oder schnellen Atmens;
– plötzlich auftretender Husten möglicherweise in Verbindung mit Hämoptyse;
– stechender Brustschmerz;
– starke Benommenheit oder Schwindelgefühl;
– schneller oder unregelmäßiger Herzschlag.

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

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

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

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

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

**Risikofaktoren für ATE**

Das Risiko für arterielle thromboembolische Komplikationen oder einen apoplektischen Insult bei Anwenderinnen von KHK erhöht sich bei Frauen, die Risikofaktoren aufweisen (siehe Tabelle). Minulet 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/m²) | Das Risiko nimmt mit steigendem BMI deutlich zu.<br>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:
– plötzliche Taubheitsgefühl oder Schwäche in Gesicht, Arm oder Bein, besonders auf einer Köperseite;
– 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 weisen 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.

Karzinome der Fortpflanzungsorgane

*Zervixkarzinom*
Der wichtigste Risikofaktor für das Zervixkarzinom ist eine persistierende Infektion mit humanen Papillomaviren.
Einige Studien weisen darauf hin, dass die Anwendung von KOK in einigen Frauen-Populationen mit einem erhöhten Risiko für zervikale intraepitheliale Neoplasien oder invasive Zervixkarzinome verbunden sein kann.
Es ist jedoch bislang nicht geklärt, in welchem Ausmaß dieses Ergebnis durch Unterschiede im Sexualverhalten und andere Faktoren beeinflusst wird. Bei ungeklärten ungewöhnlichen Genitalblutungen sind entsprechende diagnostische Maßnahmen angezeigt.

*Mammakarzinom*
Eine Metaanalyse zu 54 epidemiologischen Studien zeigte bei Anwenderinnen von KOK ein leicht erhöhtes relatives Risiko (1,24) für Mammakarzinome im Vergleich zu Nichtanwenderinnen. Das erhöhte Risiko klingt innerhalb von 10 Jahren nach Absetzen der KOK allmählich ab. Die Studien liefern keine Beweise für einen kausalen Zusammenhang. Das erhöhte Risiko für eine höhere Anzahl von diagnostizierten Brustkrebserkrankungen ergibt sich möglicherweise durch die erhöhte Wahrscheinlichkeit einer Früherkennung bei Anwenderinnen oraler Kontrazeptiva (wegen der regelmäßigeren Kontrolluntersuchungen), die Auswirkungen der KOK-Anwendung oder eine Kombination der beiden. Da Mammakarzinome bei Frauen vor dem 40. Lebensjahr selten sind, ist bei Frauen, die ein kombiniertes orales Kontrazeptivum einnehmen oder bis vor kurzem eingenommen haben, die zusätzlich diagnostizierte Anzahl an Mammakarzinomen im Verhältnis zum Mammakarzinom-Gesamtrisiko gering. Die bei KOK-Anwenderinnen diagnostizierten Mammakarzinome tendieren dazu, klinisch weniger weit fortgeschritten zu sein, als jene bei Nichtanwenderinnen.

Hepatische Neoplasien/Lebererkrankungen
Sehr selten wurde über Leberadenome berichtet und äußerst selten kann ein hepatozelluläres Karzinom mit der Anwendung von KOK in Zusammenhang stehen. Das Risiko scheint mit der Dauer der KOK-Anwendung anzusteigen. Die Ruptur eines Leberadenoms kann durch intraabdominelle Blutungen zum Tod führen.

Kommt es unter der Einnahme kombinierter oraler Kontrazeptiva zu starken Schmerzen im Oberbauch, zu einer Lebervergrößerung oder zu Hinweisen auf intraabdominelle Blutungen, muss differentialdiagnostisch ein Lebertumor in Erwägung gezogen werden.

Bei Frauen mit einer KOK-bedingten Cholestase in der Anamnese und solchen, bei denen im Verlauf einer Schwangerschaft eine Cholestase eingetreten ist, besteht ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer Cholestase unter KOK-Anwendung. Diese Patientinnen müssen während der Anwendung von KOK sorgfältig überwacht und das KOK bei erneutem Auftreten einer Cholestase abgesetzt werden.

Während der Anwendung von KOK wurde über hepatozelluläre Schäden berichtet. Die Früherkennung einer medikamentenabhängigen Leberzellschädigung kann den Schweregrad der Hepatotoxizität verringern, wenn das Arzneimittel abgesetzt wird. Bei Diagnose einer Leberzellschädigung sollte die Patientin das KOK nicht weiter einnehmen, eine nicht-hormonelle Methode der Empfängnisverhütung anwenden und ihren Arzt aufsuchen.

Akute oder chronische Leberfunktionsstörungen können ein sofortiges Absetzen der KOK-Einnahme erfordern, bis sich die Leberfunktionswerte normalisiert haben.

**Vorsichtsmaßnahmen**

Einfluss auf den Kohlenhydrat- und Lipidstoffwechsel
Bei Anwenderinnen von KOK wurde über Einfluss auf die periphere Insulinresistenz und eine Glucoseintoleranz berichtet. Frauen mit eingeschränkter Glucosetoleranz oder Diabetes mellitus, die KOK einnehmen, müssen sorgfältig überwacht werden. Siehe Abschnitt 4.3.

Bei einem geringen Prozentsatz von Frauen kommt es während der Einnahme von oralen Kontrazeptiva zu unerwünschten Änderungen der Lipidwerte. Bei Frauen mit nicht kontrollierten Dyslipidämien sollten nicht-hormonelle Methoden der Empfängnisverhütung in Betracht gezogen werden. Bei einem geringen Prozentsatz von Anwenderinnen von KOK kann es zu einer persistierenden Hypertriglyzeridämie kommen. Ein Anstieg der Triglyzerid-Plasmakonzentration bei KOK-Anwenderinnen kann eine Pankreatitis und andere Komplikationen zur Folge haben.

Östrogene erhöhen die High-Density-Lipoprotein-(HDL-Cholesterin) -Serumkonzentrationen, während für viele Gestagene eine Abnahme des HDL-Cholesterins beschrieben wurde. Einige Gestagene können zu einem Anstieg der Low-Density-Lipoprotein-(LDL)-Konzentration führen und die Behandlung von Hyperlipidämien erschweren. Der Nettoeffekt von KOK hängt von dem Gleichgewicht zwischen der Östrogen- und Gestagen-Dosis sowie von der Art und der absoluten Menge des Gestagens im Kontrazeptivum ab. Bei der Wahl eines KOK ist der Gehalt an beiden Hormonen zu beachten.

Frauen, die wegen einer Hyperlipidämie behandelt werden, müssen sorgfältig überwacht werden, wenn sie sich für eine KOK-Einnahme entscheiden.

Genitalblutungen
Bei einigen Frauen kann die Abbruchblutung im Intervall ohne Tabletteneinnahme ausbleiben. Wenn das KOK vor der ersten ausgebliebenen Abbruchblutung nicht anweisungsgemäß eingenommen wurde oder wenn zwei aufeinander folgende Abbruchblutungen ausbleiben, muss die Einnahme der Tabletten ausgesetzt und eine nicht-hormonelle Methode der Empfängnisverhütung durchgeführt werden, bis eine Schwangerschaft ausgeschlossen wurde.

Bei Anwenderinnen von KOK kann es insbesondere in den ersten drei Monaten der Anwendung zu Durchbruchblutungen/Schmierblutungen kommen. Wenn derartige Blutungen persistieren oder wieder auftreten, sind nicht-hormonelle Ursachen in Betracht zu ziehen und es ist gegebenenfalls eine adäquate diagnostische Abklärung indiziert. Wurde eine Erkrankung ausgeschlossen, während die Blutungen

weiterhin anhalten, kann die fortgesetzte Einnahme des KOK oder ein Wechsel auf ein anderes Präparat das Problem gegebenenfalls lösen.

Bei einigen Frauen kann es nach Einnahme von KOK zu einer Amenorrhö (möglicherweise mit Anovulation) oder Oligomenorrhö kommen. Dies gilt insbesonders, wenn diese bereits zuvor bestanden haben.
In klinischen Prüfungen wurde eine nicht schwangerschaftsbedingte Amenorrhoe in 7% der Zyklen beobachtet – wobei im gesamten Verlauf der Studien bei 24 % der Frauen amenorrhoische Zyklen auftraten - und 3,6 % der Frauen hatten aufeinanderfolgende amenorrhoische Zyklen. Nur 1% der Frauen brach die Anwendung deswegen ab.

Depressionen
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.

Sonstiges
Durchfall und/oder Erbrechen können die Hormonresorption verringern und erniedrigte Serumkonzentrationen zur Folge haben. Siehe Abschnitte 4.2 und 4.5.

Vorsicht ist geboten bei benignen Tumoren der Mammae und Uteruserkrankungen (Hyperplasie, Fibrom), Hyperprolaktinämie mit oder ohne Galaktorrhoe.

Engmaschige Überwachung sollte gewährleistet sein bei Vorliegen von Grunderkrankungen, die während einer Schwangerschaft oder Anwendung von kombinierten oralen Kontrazeptiva auftreten oder sich verschlechtern können bzw. bei Patientinnen mit folgenden bestehenden oder anamnestisch bekannten Erkrankungen: Stoffwechselstörungen (Diabetes mellitus, Hyperlipidämie), Hypertonie, Familienanamnese von Gefäßerkrankungen, vorausgegangene oberflächliche Thrombophlebitiden, Varizen, Ikterus und/oder Pruritus im Zusammenhang mit Cholestase, Gallensteine, Porphyrie, Herpes gestationis, Otosklerose, Asthma bronchiale, Epilepsie, Migräne, Chorea, kardiale, renale oder hepatische Dysfunktion, systemischer Lupus erythematodes, Adipositas, multiple Sklerose, Tetanie, Depression, hämolytisch-urämisches Syndrom und Sichelzellenanämie.

Exogen verabreichte Östrogene können Symptome eines hereditären und erworbenen Angioödems auslösen oder verschlimmern.

M. Crohn und Colitis ulcerosa sind in Zusammenhang mit der Einnahme von KOK gebracht worden.

Chloasma kann gelegentlich auftreten, insbesondere bei Frauen mit Chloasma gravidarum in der Anamnese. Frauen mit einer Veranlagung für Chloasma sollten während der KOK-Einnahme Sonnenlicht oder ultraviolette Bestrahlung meiden, da es zu einer Verschlechterung ihres Zustandes führen könnte.

Ältere Patienten
KOK sind nicht für die Anwendung bei postmenopausalen Frauen geeignet.

Sonstige Bestandteile
Dieses Arzneimittel enthält Lactose und Saccharose. Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-/Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Sucrase-Isomaltase-Insuffizienz sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

**Ärztliche Untersuchung/Beratung**
Vor der Einleitung oder Wiederaufnahme der Behandlung mit Minulet muss eine vollständige Anamnese (inklusive Familienanamnese) erhoben und eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden. Der Blutdruck sollte gemessen und eine körperliche Untersuchung durchgeführt werden, die sich an den Gegenanzeigen (siehe Abschnitt 4.3) und Warnhinweisen (siehe Abschnitt 4.4) orientiert. Es ist wichtig, die Frau auf die Informationen zu venösen und arteriellen Thrombosen hinzuweisen, einschließlich des Risikos von Minulet 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. Regelmäßige klinische Kontrollen sind vor allem deshalb wichtig, weil Gegenanzeigen oder Risikofaktoren unter Umständen während der Einnahme von kombinierten oralen Kontrazeptiva zum ersten Mal auftreten könnten.

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

## 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkungen zwischen Ethinylestradiol und anderen Substanzen können zu einer Abnahme oder einem Anstieg der Ethinylestradiol-Serumkonzentrationen führen.

Eine Abnahme der Ethinylestradiol-Serumkonzentrationen kann eine erhöhte Inzidenz von Durchbruchblutungen und Blutungsunregelmäßigkeiten zur Folge haben und möglicherweise die Wirksamkeit des KOK verringern.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Substanzen, die die Konzentration von Ethinylestradiol herabsetzen können, wird zusätzlich zur regelmäßigen Einnahme von Minulet die Anwendung eines nichthormonalen Verhütungsmittels (z.B. Kondome) für die Dauer der Behandlung und mindestens 7 Tage danach empfohlen.

Bei Substanzen (z.B. Rifampicin, siehe unten), die zu einer Induktion von mikrosomalen Leberenzymen mit daraus resultierender Abnahme der Ethinylestradiol-Serumkonzentration führen, ist es ratsam, die zusätzliche Anwendung einer nicht-hormonellen Methode über einen längeren Zeitraum fortzusetzen (Für die Dauer der Behandlung und über mind. weitere 28 Tage. Wenn die Anwendung des Begleitarzneimittels über das Ende der Tabletten aus dem Blister des KOK hinausgeht, soll direkt, ohne das übliche tablettenfreie Intervall, mit der Einnahme aus dem nächsten Blister des KOK begonnen werden.). Abhängig von Dosis, Einnahmedauer und Eliminationsgeschwindigkeit der induzierenden Substanz kann es manchmal mehrere Wochen dauern, bis die Enzyminduktion vollständig abgeklungen ist.

Bei längerfristiger Anwendung derartiger Substanzen sollten KOK nicht als primäre Kontrazeptiva eingesetzt werden.

Zu einer Abnahme der Ethinylestradiol-Serumkonzentrationen können zum Beispiel die folgenden Substanzen führen:
- Alle Substanzen, die die gastrointestinale Passagezeit verkürzen und damit die Resorption von Ethinylestradiol verringern
- Substanzen, die mikrosomale Leberenzyme induzieren wie Rifampicin, Rifabutin, Barbiturate, Primidon, Phenylbutazon, Phenytoin, Dexamethason, Griseofulvin, Topiramat, einige Proteaseinhibitoren, Modafinil, Carbamazepin (vermutet wird dies auch für Oxacarbazepin und Felbamat)

- Hypericum perforatum (Johanniskraut) und Ritonavir* (möglicherweise über eine Induktion von mikrosomalen Leberenzymen).

Zu einem Anstieg der Ethinylestradiol-Serumkonzentrationen können zum Beispiel die folgenden Substanzen führen:
- Atorvastatin
- Kompetitive Hemmer der Sulfatierung in der Wand des Gastrointestinaltrakts, wie Ascorbinsäure (Vitamin C) und Paracetamol
- Hemmer der Cytochrom-P4503A4-Isoenzyme* wie Indinavir, Fluconazol und Troleandomycin*.

Troleandomycin kann bei gleichzeitiger Einnahme mit KOK das Risiko einer intrahepatischen Cholestase erhöhen.

Ethinylestradiol kann die Metabolisierung anderer Arzneimittel beeinflussen, indem es mikrosomale Leberenzyme hemmt oder eine Arzneimittelkonjugierung in der Leber induziert, insbesondere die Glucuronidierung. Entsprechend können die Plasma- und Gewebekonzentrationen entweder ansteigen (z. B. Ciclosporin, Theophyllin, Kortikosteroide) oder abnehmen (z. B. Lamotrigin).

Es wurde beschrieben, dass orale Kontrazeptiva bei mit Flunarizin behandelten Patientinnen das Galaktorrhö-Risiko erhöhen.

Die Dosierung von oralen Antidiabetika oder Insulin muss gegebenenfalls angepasst werden.

Die Fachinformationen der gleichzeitig verabreichten Arzneimittel sollten auf mögliche Wechselwirkungen überprüft werden.

** Ritonavir ist zwar ein Hemmer von Cytochrom P450 3A4, allerdings wurde gezeigt, dass die Behandlung mit Ritonavir die Ethinylestradiol-Serumkonzentrationen verringert. Siehe weiter oben.*

Pharmakodynamische Wechselwirkungen
Während klinischer Studien mit Patienten, deren Hepatitis-C-Virus-Infektionen (HCV) mit Arzneimitteln behandelt wurden, die Ombitasvir/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). Daher müssen Frauen, die Minulet anwenden, vor Beginn einer Therapie mit diesen Arzneimittelkombinationen auf eine andere Verhütungsmethode (östrogenfreie Pille/Minipille oder nicht-hormonelle Methoden) umgestellt werden. Mit der Anwendung von Minulet kann 2 Wochen nach Abschluss der Behandlung mit diesen Arzneimittelkombinationen wieder begonnen werden.

**Wechselwirkungen mit Labortests und anderen Diagnoseverfahren**

Die Anwendung von KOK kann bestimmte physiologische Veränderungen hervorrufen, die sich in den Ergebnissen einiger Labortests widerspiegeln können, wie zum Beispiel:
- Biochemische Parameter der Leberfunktion (wie eine Abnahme von Bilirubin und alkalischer Phosphatase), Schilddrüsenfunktion (Anstieg von T3 und T4 wegen einer Zunahme von TBG, Abnahme der freien T3-Harzaufnahme), Nebennierenfunktion (Anstieg der Cortisol-Plasmakonzentration, Anstieg des cortisolbindenden Globulins, Abnahme von Dehydroepiandrosteronsulfat (DHEAS)) und Nierenfunktion (Anstieg der Kreatinin-Plasmaspiegel und Abnahme der Kreatinin-Clearance)
- Plasmakonzentrationen von (Carrier)-Proteinen wie des kortikosteroidbindenden Globulins und der Lipid-/Lipoprotein-Fraktionen

- Parameter des Kohlenhydrat-Stoffwechsels
- Parameter der Gerinnung und Fibrinolyse
- Abnahme der Folsäure-Serumkonzentration

## 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

**Schwangerschaft**
Vor der ersten Einnahme von Minulet muss eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden.
Wenn während der Behandlung mit einem KOK eine Schwangerschaft eintritt, ist das Präparat sofort abzusetzen. Es gibt keinen eindeutigen Hinweis darauf, dass das in KOK enthaltene Östrogen und Gestagen das ungeborene Kind schädigt, wenn während der Anwendung von KOK eine unbeabsichtigte Schwangerschaft eintritt.

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**
Es wurden geringe Mengen an kontrazeptiven Steroiden und/oder Metaboliten in der Muttermilch stillender Mütter nachgewiesen und einige Nebenwirkungen auf das Kind beschrieben, darunter Gelbsucht und Brustvergrößerung. KOK können die Laktation beeinflussen, da sie die Menge der Muttermilch verringern und ihre Zusammensetzung verändern können.

Die Anwendung von KOK wird im Allgemeinen nicht empfohlen, solange eine Mutter ihr Kind nicht vollständig abgestillt hat.

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

Minulet hat keinen oder vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

## 4.8 Nebenwirkungen

In der Tabelle wurden den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen folgende Kategorien zugrunde gelegt:

| | |
|---|---|
| Sehr häufig: | ≥ 1/10 |
| Häufig: | ≥ 1/100, < 1/10 |
| Gelegentlich: | ≥ 1/1 000, < 1/100 |
| Selten: | ≥ 1/10 000, < 1/1 000 |
| Sehr selten: | < 1/10 000 |
| Nicht bekannt: | Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar |

Die Anwendung von KOK wurde mit einem erhöhten Risiko für die folgenden Nebenwirkungen in Zusammenhang gebracht:

- Arterielle und venöse thrombotische und thromboembolische Ereignisse (siehe Abschnitt 4.4)
- Zervikale intraepitheliale Neoplasien und Zervixkarzinome
- Brustkrebsdiagnose
- Benigne Lebertumoren (z. B. fokale noduläre Hyperplasie, Leberadenome)

Für alle Frauen, die ein kombiniertes orales Kontrazeptivum einnehmen, besteht ein erhöhtes VTE-Risiko. Zu Risikounterschieden zwischen den verschiedenen kombinierten oralen Kontrazeptiva siehe Abschnitt 4.4.

| **Systemorganklasse** | **Nebenwirkung** |
|---|---|
| **Infektionen und parasitäre Erkrankungen** | |

| Systemorganklasse | Nebenwirkung |
|---|---|
| Häufig | Vaginitis, einschließlich Candidiasis |
| **Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)** | |
| Sehr selten | Hepatozelluläre Karzinome |
| **Erkrankungen des Immunsystems** | |
| Selten | Anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktionen, darunter in sehr seltenen Fällen Urtikaria, Angioödem* und schwere Reaktionen mit respiratorischen und Kreislaufsymptomen |
| Sehr selten | Exazerbation eines systemischen Lupus erythematosus |
| Nicht bekannt | Exazerbation der Symptome eines hereditären und erworbenen Angioödems |
| **Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen** | |
| Häufig | Änderungen des Körpergewichts (Zu- oder Abnahme) |
| Gelegentlich | Änderungen der Serum-Lipidspiegel, einschließlich Hypertriglyzeridämie; Appetitveränderung (Zu- oder Abnahme) |
| Selten | Abnahme der Serum-Folatspiegel*, Glucoseintoleranz |
| Sehr selten | Exazerbation einer Porphyrie |
| **Psychiatrische Erkrankungen** | |
| Häufig | Stimmungsschwankungen, einschließlich Depression; Veränderungen der Libido |
| **Erkrankungen des Nervensystems** | |
| Sehr häufig | Kopfschmerzen, einschließlich Migräne |
| Häufig | Nervosität, Schwindelgefühl |
| Selten | Schlaganfall, transistorische ischämische Attacken |
| Sehr selten | Exazerbation einer Chorea |
| **Augenerkrankungen** | |
| Selten | Kontaktlinsenunverträglichkeit |
| Sehr selten | Sehnerventzündung**; Retinathrombose |
| **Herzerkrankungen** | |
| Gelegentlich | Blutdruckanstieg |
| Selten | Myokardinfarkt |
| **Gefäßerkrankungen** | |
| Selten | venöse Thromboembolien (VTE), arterielle Thromboembolie (ATE) |
| Sehr selten | Verschlechterung variköser Venen |
| **Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums** | |
| Selten | Lungenembolie |
| **Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts** | |
| Häufig | Übelkeit, Erbrechen, Abdominalschmerzen |
| Gelegentlich | Abdominalkrämpfe, Blähungen |
| Sehr selten | Pankreatitis; ischämische Colitis |
| Nicht bekannt | Entzündliche Darmerkrankungen (Morbus Crohn, Colitis ulcerosa) |

| Systemorganklasse | Nebenwirkung |
|---|---|
| **Leber- und Gallenerkrankungen** | |
| Selten | Cholestatische Gelbsucht |
| Sehr selten | Gallenblasenerkrankungen, einschließlich Gallensteine*** |
| Nicht bekannt | Hepatozelluläre Schäden (z. B. Hepatitis, Leberfunktionsstörung) |
| **Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes** | |
| Häufig | Akne |
| Gelegentlich | Ausschlag; Chloasma (Melasma), möglicherweise persistierend; Hirsutismus; Alopezie |
| Selten | Erythema nodosum |
| Sehr selten | Erythema multiforme |
| **Erkrankungen der Nieren und Harnwege** | |
| Sehr selten | Hämolytisch-urämisches Syndrom |
| **Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse** | |
| Sehr häufig | Durchbruchblutungen/Schmierblutungen |
| Häufig | Brustschmerzen, schmerzempfindliche Brust, Brustvergrößerung, Brustdrüsensekretion; Dysmenorrhö; Veränderungen der Menstruationsblutung; Änderungen von Ektropium und Sekretion der Zervix; Amenorrhö |
| **Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort** | |
| Häufig | Flüssigkeitsretention/Ödeme |

* Eine Behandlung mit KOK kann eine Abnahme der Serum-Folatkonzentration zur Folge haben. Diese kann klinisch relevant sein, wenn die Frau kurz nach dem Absetzen von KOK schwanger wird.

** Eine Sehnerventzündung kann zu einem teilweisen oder vollständigen Verlust des Sehvermögens führen.

*** KOK können eine bestehende Gallenblasenerkrankung verschlechtern und das Auftreten einer derartigen Erkrankung bei zuvor asymptomatischen Frauen beschleunigen.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

### 4.9 Überdosierung

Mögliche Symptome einer Überdosierung von oralen Kontrazeptiva bei Erwachsenen und Kindern sind Übelkeit, Erbrechen, schmerzempfindliche Brust, Schwindelgefühl, Abdominalschmerz, Verschlafenheit/Ermüdung; bei Frauen und Mädchen kann es zu Abbruchblutungen kommen. Es gibt kein spezifisches Antidot und die weitere Behandlung der Überdosierung richtet sich falls erforderlich nach den Symptomen.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Sexualhormone und Modulatoren des Genitalsystems, hormonelle Kontrazeptiva zur systemischen Anwendung, Gestagene und Estrogene, fixe Kombinationen
ATC-Code: G03AA10

**Wirkmechanismus**
KOK wirken über eine Suppression von Gonadotropinen, die den Eisprung hemmt und somit zur Kontrazeption führt. Neben dem primären Wirkmechanismus der Ovulationshemmung bewirken sie weitere Veränderungen, wie zum Beispiel eine Veränderung des Zervixschleims (wodurch das Eindringen der Spermien in die Gebärmutterhöhle erschwert wird) und des Endometriums (wodurch sich theoretisch die Wahrscheinlichkeit einer Implantation verringert).

Bei regelmäßiger und korrekter Einnahme beträgt die wahrscheinliche Versagerquote von KOK 0,1 % pro Jahr. Dagegen beträgt die Versagerquote bei typischer Anwendung bei allen Typen von oralen Kontrazeptiva 5 %. Die Wirksamkeit der meisten Methoden der Empfängnisverhütung ist von der Zuverlässigkeit ihrer Anwendung abhängig. Die Wahrscheinlichkeit eines Versagens der Methode steigt an, wenn KOK-Tabletten ausgelassen werden.

### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

**Resorption**

Ethinylestradiol:
- Wird schnell und vollständig aus dem Magen-Darm-Trakt resorbiert
- Absolute Bioverfügbarkeit: ungefähr 40-60%
- Höchste Serumkonzentrationen innerhalb von 1-2 Stunden erreicht

Gestoden:
- Wird schnell und vollständig aus dem Magen-Darm-Trakt resorbiert
- Absolute Bioverfügbarkeit: ungefähr 99%
- Höchste Serumkonzentrationen etwa 1 Stunde nach Nahrungsaufnahme erreicht

**Verteilung**

Ethinylestradiol:
- Überwiegender Teil an Serumalbumin gebunden (ungefähr 98%)
- Induziert einen Anstieg der Serumkonzentrationen des sexualhormonbindenden Globulins (SHBG)
- Steady-State Zustand wird während der zweiten Hälfte eines Behandlungszyklus erreicht, wenn die Serumspiegel um ca. 30-50% höher sind (im Vergleich zu einer Einzeldosis)

Gestoden:
- Primär an SHBG gebunden (50-70%), und in einem geringeren Ausmaß an Serumalbumin
- Nur 1-2% der gesamten Serumkonzentrationen sind als freie Steroide vorhanden
- Akkumuliert bei wiederholter Gabe im Plasma, wobei der Steady-State in der zweiten Hälfte eines Behandlungszykluses erreicht wird

**Biotransformation**

Ethinylestradiol:
- Unterliegt der First-Pass-Verstoffwechselung (Dünndarmschleimhaut, Leber) und dem enterohepatischen Kreislauf
- 2-Hydroxylierung durch Cytochrome P450-Enzyme ist die hauptsächliche oxidative Reaktion
- Eine große Vielzahl der hydroxylierten und methylierten Metaboliten sind als freie Metaboliten und als Glukuronid- und Sulfatkonjugate vorhanden

Gestoden:
- Vollständig verstoffwechselt durch Reduktion der 3-Keto-Gruppe und der Δ-4 Doppelbindung, und durch eine Anzahl weiterer Hydroxylierungsschritte
- Bei gleichzeitiger Verabreichung mit Ethinylestradiol, gibt es keinen Hinweis darauf, dass das Vorhandensein von Gestoden einen signifikanten Einfluss auf die Kinetik von Ethinylestradiol hat

**Elimination**

Ethinylestradiol:
- Die Serumspiegel verringern sich in zwei Phasen
- Terminale Halbwertszeit: ungefähr 16-18 Stunden
- Metaboliten werden in einem größeren Ausmaß mit den Faeces als mit dem Urin ausgeschieden

Gestoden:
- Terminale Halbwertszeit: ungefähr 15-19 Stunden nach Einmalverabreichung und 18-22 Stunden bei wiederholter Abgabe
- Metaboliten werden in einem größeren Ausmaß mit dem Urin als mit den Faeces ausgeschieden

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Studien zur Toxikologie der Einzelkomponenten sowie deren Kombination wurden durchgeführt. Studien zur akuten Toxizität an Tieren brachten keinen Hinweis auf eine mögliche toxische Wirkung bei einer versehentlichen Überdosierung.

Studien zur systemischen Verträglichkeit unter wiederholter Verabreichung ergaben keine Hinweise auf unerwartete Risiken für die Anwendung beim Menschen.

Langzeitstudien zur Kanzerogenität unter wiederholter Verabreichung ergaben keinen Hinweis auf ein kanzerogenes Potential. Es ist jedoch zu bedenken, dass Sexualsteroide die Transformation bestimmter Gewebe in hormonabhängige Tumore fördern können.

Studien zur Teratogenität zeigten keinen Hinweis auf ein besonderes Risiko, vorausgesetzt die Estrogen-Gestagen- Kombinationen werden richtig angewendet. Es ist jedoch erforderlich, eine irrtümlich zu Beginn einer Schwangerschaft fortgesetzte Behandlung sofort abzubrechen.

Mutagenitätsstudien zeigten kein mutagenes Potential für Ethinylestradiol oder Gestoden.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

*Tablettenkern:*
Lactosemonohydrat
Maisstärke,
Povidon K-25,
Magnesiumstearat,
Natrium-Calcium-Edetat

*Tablettenüberzug*
Saccharose,
Calciumcarbonat,
Talkum,
Polyethylenglycol 6000,
Povidon K-90,
Montanglycolwachs

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackungen aus PVC/Aluminium-Folie.
Ein Blisterstreifen enthält 21 weiße, überzogene Tabletten.
Minulet ist in Packungsgrößen mit 1 x 21 und 3 x 21 Tabletten erhältlich.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H., Wien

## 8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 1-18411

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

Datum der Erteilung der Zulassung: 30. März 1988
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 13. Dezember 2016

## 10. STAND DER INFORMATION

11.2022

## REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept – und apothekenpflichtig.