Meliane-Dragees

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Dragee enthält 75 Mikrogramm Gestoden und 20 Mikrogramm Ethinylestradiol

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

37,15 mg Lactose und 19,66 mg Saccarose pro Dragee.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Überzogene Tabletten, weiß, bikonvex, rund, Durchmesser: 5 mm

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Hormonale Konzeptionsverhütung

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Dragees müssen in der auf dem Blisterstreifen angegebenen Reihenfolge jeden Tag etwa zur gleichen Zeit, erforderlichenfalls mit etwas Flüssigkeit, eingenommen werden. Jeweils 1 Dragee muss täglich über 21 aufeinanderfolgende Tage eingenommen werden. Mit der Einnahme der Dragees aus dem nächsten Blisterstreifen wird nach einer 7-tägigen Einnahmepause begonnen, in der es üblicherweise zu einer Abbruchblutung kommt. Diese setzt in der Regel 2 – 3 Tage nach der Einnahme des letzten Dragees ein und ist möglicherweise noch nicht beendet, wenn mit der Einnahme aus der nächsten Packung begonnen wird.

Beginn der Einnahme

Keine vorangegangene Einnahme hormonaler Kontrazeptiva (im vergangenen Monat)

Mit der Dragee-Einnahme muss am 1. Tag des natürlichen Zyklus (d.h. am 1. Tag der Menstruationsblutung) begonnen werden. Ein Beginn ist auch vom 2. – 5. Tag an möglich, wobei während der ersten 7 Tage der Dragee-Einnahme im 1. Zyklus die zusätzliche Anwendung eines lokalen Verhütungsmittels empfohlen wird.

Umstellung von einem kombinierten hormonalen Kontrazeptivum (kombiniertes orales Kontrazeptivum/KOK), Vaginalring oder transdermalen Pflaster

Mit der Einnahme von Meliane soll die Anwenderin vorzugsweise am folgenden Tag nach der letzten Wirkstofftablette (der letzten wirkstoffhaltigen Tablette) des bisher eingenommenen kombinierten oralen Kontrazeptivums, spätestens jedoch am Tag nach dem üblichen einnahmefreien bzw. Placebotabletten-Intervall beginnen.

Bei der vorherigen Anwendung eines Vaginalringes oder transdermalen Pflasters soll die Anwenderin mit der Einnahme von Meliane vorzugsweise am Tag der Entfernung beginnen, spätestens jedoch zum Zeitpunkt, an dem die nächste Anwendung erfolgen sollte.

Umstellung von einem Gestagenmonopräparat (Minipille, Injektion, Implantat) oder von einem Gestagen-freisetzenden Intrauterinsystem (IUS)

Die Umstellung von der Minipille kann an jedem beliebigen Tag erfolgen, von einem Implantat oder IUS am Tag der Entfernung und von einem Injektionspräparat zum Zeitpunkt, an dem die nächste Injektion fällig wäre. Die Anwenderin sollte aber in all diesen Fällen angewiesen werden, an den ersten 7 Tagen der Dragee-Einnahme zusätzlich ein lokales Verhütungsmittel anzuwenden.

Nach einem Abort im 1. Trimenon

Mit der Einnahme von Meliane kann sofort begonnen werden. Zusätzliche Verhütungsmaßnahmen sind dann nicht erforderlich.

Nach einem Abort im 2. Trimenon oder einer Geburt

Hinweise für stillende Frauen siehe Abschnitt 4.6.

Der Verwenderin sollte empfohlen werden, mit der Einnahme zwischen dem 21. bis 28. Tag nach einer Geburt oder einem Abortus im zweiten Trimenon zu beginnen. Bei einem späteren Einnahmebeginn sollte der Verwenderin empfohlen werden, während der ersten 7 Tage zusätzlich eine Barrieremethode anzuwenden. Wenn jedoch bereits ein Geschlechtsverkehr stattgefunden hat, muss vor Beginn der KOK-Einnahme eine Schwangerschaft ausgeschlossen oder die erste Menstruationsblutung abgewartet werden.

Vorgehen bei vergessener Dragee-Einnahme

Nimmt die Verwenderin ein Dragee weniger als 12 Stunden zu spät ein, wird der Konzeptionsschutz dadurch nicht beeinträchtigt. Die Dragee-Einnahme soll so bald wie möglich nachgeholt und die nächsten Dragees sollen zur gewohnten Zeit eingenommen werden.

Wenn die Einnahmezeit um mehr als 12 Stunden überschritten wurde, kann der Konzeptionsschutz herabgesetzt sein. Als Vorgangsweise beim Vergessen von Dragees sind grundsätzlich 2 Basisregeln zu beachten:

1. Die Dragee-Einnahme darf nie länger als 7 Tage unterbrochen werden.
2. Eine regelmäßige Dragee-Einnahme über 7 zusammenhängende Tage ist erforderlich, um eine ausrei-

chende Suppression der Hypothalamus-Hypophysen-Ovarialachse zu erreichen.
Entsprechend können für die tägliche Praxis die folgenden Empfehlungen gegeben werden:

- ***Woche 1***

Die Einnahme des vergessenen Dragees soll so schnell wie möglich nachgeholt werden, auch wenn dies bedeutet, dass zwei Dragees zur gleichen Zeit einzunehmen sind. Die weitere Dragee-Einnahme erfolgt dann zur gewohnten Zeit. In den nächsten 7 Tagen soll jedoch zusätzlich eine Barrieremethode, zum Beispiel ein Kondom, angewandt werden. Wenn in den vergangenen 7 Tagen ein Geschlechtsverkehr stattgefunden hat, muss die Möglichkeit einer Schwangerschaft in Betracht gezogen werden. Das Risiko einer Schwangerschaft ist umso größer, je mehr Dragees vergessen wurden und je näher diese im Bereich des einnahmefreien Intervalls lagen.

- ***Woche 2***

Das vergessene Dragee soll sofort eingenommen werden, sobald die vergessene Einnahme bemerkt wurde, auch wenn dies bedeutet, dass 2 Dragees zur gleichen Zeit einzunehmen sind. Die weitere Dragee-Einnahme erfolgt dann zur üblichen Zeit. Vorausgesetzt, dass die Dragee-Einnahme an den des ersten vergessenen Dragees vorangegangenen 7 Tagen korrekt erfolgt ist, besteht keine Notwendigkeit, zusätzliche Schutzmaßnahmen anzuwenden. Wenn jedoch mehr als 1 Dragee vergessen wurde, soll die Anwendung zusätzlicher Schutzmaßnahmen über 7 Tage empfohlen werden.

- ***Woche 3***

Ein voller Konzeptionsschutz kann aufgrund der bevorstehenden 7-tägigen Einnahmepause nicht mehr gewährleistet werden. Durch Anpassung des Dragee- Einnahmeschemas kann jedoch einem verminderten Konzeptionsschutz noch vorgebeugt werden. Bei Einhalten einer der beiden folgenden Vorgehensweisen besteht daher keine Notwendigkeit zusätzlicher kontrazeptiver Maßnahmen, vorausgesetzt, dass die Dragee-Einnahme an den des ersten vergessenen Dragees vorangegangenen 7 Tagen korrekt erfolgte. Wenn dies nicht der Fall ist, soll die erste dieser 2 Möglichkeiten befolgt und zusätzliche Schutzmaßnahmen in den nächsten 7 Tagen angewendet werden:
Die Verwenderin soll das letzte vergessene Dragee einnehmen, sobald sie sich daran erinnert, auch wenn dies bedeutet, dass zwei Dragees zur gleichen Zeit eingenommen werden. Die weitere Dragee-Einnahme erfolgt dann zur gewohnten Zeit. Mit der Einnahme aus dem nächsten Blisterstreifen wird direkt nach Aufbrauchen des aktuellen Blisterstreifens begonnen, d.h. zwischen den beiden Blisterstreifen soll keine Unterbrechung sein. Es ist unwahrscheinlich, dass es bis zum Ende des zweiten Blisterstreifens zu einer Abbruchblutung kommt; allerdings können noch während der Dragee-Einnahme Schmier- oder Durchbruchblutungen auftreten.
Es kann auch ein Abbruch der Dragee-Einnahme aus dem aktuellen Blisterstreifen empfohlen werden. Die Verwenderin sollte dann eine Einnahmepause von bis zu 7 Tagen einhalten, die Tage der vergessenen Drageeeinnahme eingerechnet, und anschließend mit einem neuen Blisterstreifen fortsetzen.
Nach vergessener Dragee-Einnahme und anschließendem Ausbleiben einer Abbruchblutung in der ersten Einnahmepause soll die Möglichkeit einer Schwangerschaft in Betracht gezogen werden.

Verhalten bei gastro-intestinalen Störungen

Bei schweren gastro-intestinalen Störungen ist die Resorption möglicherweise unvollständig. Zusätzliche Verhütungsmaßnahmen sind erforderlich.
Bei Erbrechen innerhalb von 3-4 Stunden nach der Dragee-Einnahme ist gemäß der Anleitung betreffend das Vorgehen bei vergessener Dragee-Einnahme wie oben beschrieben, zu verfahren. Falls die Verwenderin den gewohnten Einnahmerhythmus nicht verändern will, muss sie das (die) Ersatzdragee(s) aus einem anderen Blisterstreifen einnehmen.

Verschieben der Menstruation

Um die Monatsblutung hinauszuschieben, soll nach Aufbrauchen eines Blisterstreifens Meliane direkt ohne Einnahmepause mit dem nächsten Blisterstreifen begonnen werden. Die Einnahme kann so lange wie gewünscht fortgesetzt werden, bis die zweite Packung aufgebraucht ist. Während der Verlängerung der Einnahme kann es zu Durchbruch- oder Schmierblutungen kommen. Nach der üblichen 7-tägigen Pause kann die Einnahme von Meliane regulär fortgesetzt werden.
Zum Vorziehen der Monatsblutung auf einen anderen als den nach dem Einnahmeschema bisher üblichen Wochentag kann empfohlen werden, die bevorstehende Einnahmepause um eine beliebige Anzahl von Tagen zu verkürzen. Je kürzer das Intervall, desto größer ist die Wahrscheinlichkeit des Ausbleibens einer Abbruchblutung sowie für Durchbruch- bzw. Schmierblutungen während der Einnahme aus dem folgenden Blisterstreifen (wie beim Hinauszögern der Monatsblutung).

Zusätzliche Hinweise für besondere Patientengruppen

Kinder und Jugendliche

Meliane darf vor der Menarche nicht angewendet werden.

Ältere Patientinnen

Nicht zutreffend. Meliane ist nach der Menopause nicht indiziert.

Patientinnen mit eingeschränkter Leberfunktion

Meliane ist bei Frauen mit schweren Lebererkrankungen kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 Gegenanzeigen).

Patientinnen mit eingeschränkter Nierenfunktion
Es wurden keine speziellen Studien an Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion unter Behandlung mit Meliane durchgeführt. Vorhandene Daten zeigen keine Notwendigkeit zur Dosisanpassung bei dieser Patientengruppe.

4.3 Gegenanzeigen

Kombinierte hormonale Kontrazeptiva (KHK) dürfen unter den folgenden Bedingungen nicht angewendet werden. Sollte eine der aufgelisteten Bedingungen zum ersten Mal während der Einnahme eines KOK auftreten, muss die Einnahme sofort beendet werden.

- ***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 arterielle Thromboembolie, arterielle Thromboembolie 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, Lupus antikoagulans)
  Migräne mit fokalen neurologischen Symptomen in der Vorgeschichte
  Hohes Risiko für eine arterielle Thromboembolie aufgrund mehrerer Risikofaktoren (siehe Abschnitt 4.4) oder eines schwerwiegenden Risikofaktors wie:
- Diabetes mellitus mit Gefäßschädigung
- Schwere Hypertonie
- Schwere Dyslipoproteinämie
- Bestehende oder vorausgegangene schwere Lebererkrankung, solange sich die Leberfunktionswerte noch nicht normalisiert haben;
- Bestehende oder vorausgegangene benigne oder maligne Lebertumoren;
- Bestehende oder vermutete maligne Erkrankungen (z.B. der Genitalien oder der Mammae), die Sexualhormon-abhängig sind;
- Nicht abgeklärte vaginale Blutungen;
- Bestehende oder vermutete Schwangerschaft;
- Überempfindlichkeit gegenüber den Wirkstoffen oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Warnhinweise
Die Eignung von Meliane 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 Meliane beendet werden sollte.

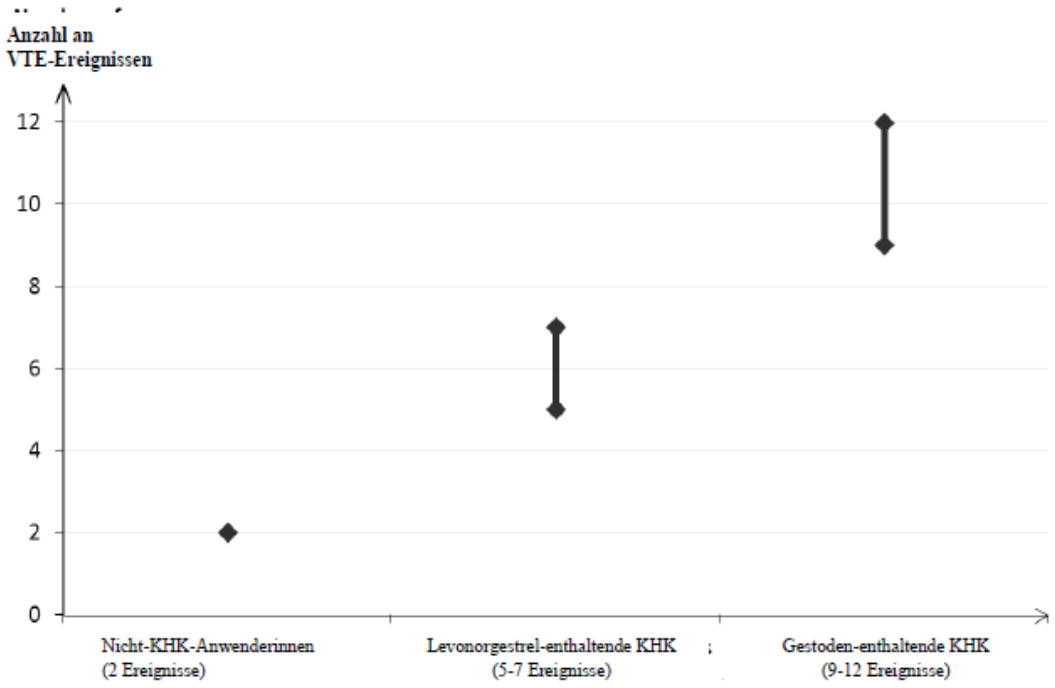
Zirkulationsstörungen
Risiko für eine venöse Thromboembolie (VTE)
Die Anwendung jedes kombinierten hormonalen Kontrazeptivums (KHK) erhöht das Risiko für eine venöse Thromboembolie (VTE) im Vergleich zur Nichtanwendung.
Arzneimittel, die Levonorgestrel, Norgestimat oder Norethisteron enthalten, sind mit dem geringsten Risiko für eine VTE verbunden.
Andere Arzneimittel, wie Meliane, 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 Meliane, wie ihre vorliegenden individuellen Risikofaktoren dieses Risiko beeinflussen, und dass ihr Risiko für VTE in ihrem allerersten Anwendungsjahr am höchsten ist. Es gibt zudem Hinweise, dass das Risiko erhöht ist, wenn die Anwendung eines KHK nach einer Unterbrechung von 4 oder mehr Wochen wieder aufgenommen wird.
Ungefähr 2 von 10.000 Frauen, die kein KHK anwenden und nicht schwanger sind, erleiden im Verlauf eines Jahres eine VTE. Bei einer einzelnen Frau kann das Risiko jedoch in Abhängigkeit von ihren zugrunde liegenden Risikofaktoren bedeutend höher sein (siehe unten).

Es wird 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.

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

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

Jährliche Anzahl an VTE-Ereignissen pro 10.000 Frauen



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

Risikofaktoren für VTE

Das Risiko für venöse thromboembolische Komplikationen bei Anwenderinnen von KHK kann deutlich ansteigen, wenn bei der Anwenderin zusätzliche Risikofaktoren bestehen, insbesondere wenn mehrere Risikofaktoren vorliegen (siehe Tabelle).
Meliane 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^2)	Das Risiko nimmt mit steigendem BMI deutlich zu. Besonders wichtig, wenn weitere Risikofaktoren vorliegen.
Längere Immobilisierung, größere Operationen, jede Operation an Beinen oder Hüfte, neurochirurgische Operation oder schweres Trauma	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.

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.	Eine antithrombotische Therapie muss erwogen werden, wenn Meliane 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 „Fertilität, 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 häufiger vorkommende und als 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). Meliane 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^2)	Das Risiko nimmt mit steigendem BMI deutlich zu. Besonders wichtig bei Frauen mit zusätzlichen Risikofaktoren.
Familiäre Vorbelastung (jede arterielle Thromboembolie bei einem Geschwister- oder Elternteil, insbesondere in relativ jungen Jahren, d. h. jünger als 50 Jahre).	Bei Verdacht auf eine genetische Prädisposition ist die Frau zur Beratung an einen Spezialisten zu überweisen, bevor eine Entscheidung über die Anwendung eines KHKs getroffen wird.
Migräne	Ein Anstieg der Häufigkeit oder des Schweregrads der Migräne während der Anwendung von KHK (die einem zerebrovaskulären Ereignis vorausgehen kann) kann ein Grund für ein sofortiges Absetzen sein.
Andere Erkrankungen, die mit unerwünschten Gefäßereignissen verknüpft sind.	Diabetes mellitus, Hyperhomocysteinämie, Erkrankung der Herzklappen und Vorhofflimmern, Dyslipoproteinämie und systemischer Lupus 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.

Tumoren

Der bedeutendste Risikofaktor für Zervixkarzinom ist eine persistente HPV Infektion. Einige epidemiologische Studien weisen darauf hin, dass die Langzeiteinnahme von KOK weiter zu diesem erhöhten Risiko beitragen kann. In welchem Ausmaß dies allerdings damit zu verwechselnden Faktoren, wie etwa Zervix-Screening und dem Sexualverhalten einschließlich des Gebrauchs von Barrieremethoden zur Kontrazeption, zuzuschreiben ist, wird weiterhin kontrovers beurteilt.

Eine Metaanalyse von 54 epidemiologischen Studien hat ergeben, dass das relative Risiko der Diagnosestellung eines Mammakarzinoms bei Frauen, die kombinierte orale Kontrazeptiva einnehmen, geringfügig erhöht (RR = 1,24) ist. Nach Absetzen kombinierter oraler Kontrazeptiva verschwindet das erhöhte Risiko allmählich innerhalb von 10 Jahren. Da bei Frauen unter 40 Jahren Brustkrebs selten auftritt, ist die Anzahl der zusätzlich diagnostizierten Brustkrebsfälle bei Verwenderinnen, die zu diesem Zeitpunkt ein KOK einnehmen oder kürzlich eingenommen haben, gering im Verhältnis zum Gesamtrisiko, an Brustkrebs zu erkranken. Diese Studien liefern keine Hinweise auf eine Kausalität. Das beobachtete erhöhte Risikoprofil kann auf eine frühzeitigere Diagnosestellung von Brustkrebs bei KOK- Verwenderinnen, die biologischen Wirkungen eines KOK oder eine Kombination aus beidem zurückzuführen sein. Bei Frauen, die schon seit jeher ein KOK einnehmen, befindet sich der diagnostizierte Brustkrebs tendenziell in einem weniger fortgeschrittenen klinischen Stadium als bei Frauen, die noch nie ein KOK angewandt haben.

In seltenen Fällen wurde unter Anwendung von kombinierten oralen Kontrazeptiva über das Auftreten von gutartigen und noch seltener bösartigen Lebertumoren berichtet. In Einzelfällen haben diese Tumoren zu lebensbedrohlichen intraabdominellen Blutungen geführt. 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.

Sonstige Erkrankungen

Frauen mit einer Hypertriglyzeridämie oder einer diesbezüglich positiven Familien- anamnese können unter der Einnahme eines KOK ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer Pankreatitis haben.

Obwohl bei vielen Frauen, die ein KOK verwenden, von einem geringfügigen Blutdruckanstieg berichtet wurde, ist ein klinisch relevanter Blutdruckanstieg selten. Entwickelt sich aber unter der Anwendung von KOK eine andauernde klinisch signifikante Hypertonie, sollen diese vorsichtshalber abgesetzt und die Hypertonie behandelt werden. Gegebenenfalls kann die neuerliche Einnahme von KOK erwogen werden, sobald sich

die Blutdruckwerte unter der antihypertensiven Therapie normalisiert haben.
Über ein Auftreten bzw. eine Verschlechterung folgender Erkrankungen wurde sowohl in der Schwangerschaft als auch unter KOK-Anwendung berichtet, wobei ein Zusammenhang mit der KOK-Anwendung nicht eindeutig nachgewiesen werden konnte: Ikterus und/oder Pruritus im Zusammenhang mit Cholestase; Gallensteine; Porphyrie; systemischer Lupus erythematodes; hämolytisch-urämisches Syndrom; Sydenham-Chorea; Herpes gestationis; Otosklerose-bedingter Hörverlust.
Bei Frauen mit angeborenem Quincke-Ödem können exogene Östrogene Symptome eines Quincke-Ödems hervorrufen oder verschlechtern.
Akute oder chronische Leberfunktionsstörungen können eine Unterbrechung der Einnahme des KOK erforderlich machen, bis die Parameter für die Leberfunktion wieder im Normbereich liegen. Ein Wiederauftreten eines erstmalig während einer Schwangerschaft oder einer früheren Anwendung von steroidalen Sexualhormonen aufgetretenen cholestatischen Ikterus macht das Absetzen des KOK erforderlich.
Obwohl KOK einen Einfluss auf die periphere Insulinresistenz und Glukosetoleranz haben können, liegen keine Hinweise für eine Notwendigkeit zur Änderung des Therapieschemas bei Diabetikerinnen vor, welche ein niedrig dosiertes KOK (<0,05 mg Ethinylestradiol enthalten) anwenden. Dennoch sollen Diabetikerinnen, die KOK einnehmen, sorgfältig überwacht werden.
Das Auftreten von M. Crohn sowie Colitis ulcerosa wurde in einen Zusammenhang mit der Einnahme von KOK gebracht.
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.

Ärztliche Untersuchung/Beratung

Vor der Einleitung oder Wiederaufnahme der Behandlung mit Meliane 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 Meliane 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.

Beeinträchtigung der Wirksamkeit

Kombinierte orale Kontrazeptiva haben, abhängig von der Beachtung der Anwendungshinweise, eine Versagerquote von 0,1 – 0,9% pro Jahr.
Die Wirksamkeit von kombinierten oralen Kontrazeptiva (KOK) kann z.B. im Falle von vergessenen Dragees (siehe Abschnitt 4.2.3), gastro-intestinalen Störungen (Abschnitt 4.2.4) oder bei gleichzeitiger Anwendung anderer Arzneimittel (siehe Abschnitt 4.5.) herabgesetzt sein.

Beeinträchtigung der Zykluskontrolle

Bei allen KOK kann es, insbesondere in den ersten Monaten der Einnahme, zu unregelmäßigen Blutungen (Schmier- bzw. Durchbruchblutungen) kommen. Daher ist eine diagnostische Abklärung unregelmäßiger Blutungen erst nach einer Anpassungsphase von ca. 3 Zyklen sinnvoll.
Wenn Blutungsunregelmäßigkeiten persistieren oder nach zuvor regelmäßigen Zyklen auftreten, sollen nichthormonale Ursachen in Betracht gezogen und geeignete diagnostische Maßnahmen ergriffen werden, um eine maligne Erkrankung oder eine Schwangerschaft auszuschließen. Dies kann auch eine Kürettage beinhalten.
Die Entzugsblutung kann während des einnahmefreien Intervalls ausbleiben. Falls das kombinierte orale Kontrazeptivum entsprechend den unter Abschnitt 4.2 gegebenen Anweisungen eingenommen wurde, ist eine Schwangerschaft unwahrscheinlich. Wenn jedoch das KOK vor der ersten ausgebliebenen Abbruchblutung nicht diesen Anweisungen entsprechend eingenommen wurde oder wenn bereits zum zweiten Mal die Abbruchblutung ausgeblieben ist, muss eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden, bevor die Einnahme des KOK fortgesetzt wird.
Patientinnen mit der seltenen hereditären Fructose-/Galactose-Intoleranz, Lapp- Lactase-Defizit oder Glucose-Galactose-Malabsorption oder Sucrase-Isomaltase- Insuffizienz sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Hinweis: Fachinformationen von gleichzeitig verordneten Arzneimitteln sollten auf mögliche Wechselwirkungen hin überprüft werden.

Wirkungen anderer Arzneimittel auf Meliane Dragees

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

vem 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 mit der Einnahme aus der nächsten Packung des KOK begonnen werden, ohne die übliche Einnahmepause

Langzeitbehandlung

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

Die folgenden Wechselwirkungen sind in der Literatur beschrieben.

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

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

Substanzen mit variablen Wirkungen auf die Clearance von KOK:

Bei gleichzeitiger Verabreichung mit KOK können viele Kombinationen von HIV- Proteasehemmern und nicht-nukleosidischen Reverse-Transkriptasehemmern inklusive Kombinationen von 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 potentielle 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, immer eine zusätzliche Barrieremethode zur Verhütung anwenden.

Substanzen, die die Clearance von KOK vermindern (Enzyminhibitoren)

Die klinische Relevanz möglicher Wechselwirkungen mit Enzym-Inhibitoren bleibt unbekannt. Die gleichzeitige Verabreichung von starken CYP3A4 Inhibitoren kann die Plasmakonzentrationen von Estrogen oder Progestagenen oder von beiden erhöhen.

Etoricoxib-Dosierungen von 60 bis 120 mg/Tag haben eine 1,4 bis 1,6-fache Erhöhung der Plasmakonzentrationen von Ethinylestradiol gezeigt, respektive wenn eine gleichzeitige Einnahme eines KOK, das 0,035 mg Ehinylestradiol enthält, erfolgt.

Wirkungen von Meliane Dragees auf andere Arzneimittel

KOK können den Metabolismus bestimmter anderer Wirkstoffe beeinflussen. Dementsprechend können Plasma- und Gewebskonzentrationen entweder ansteigen (z.B. Cyclosporin) oder abnehmen (z.B. Lamotrigin).

Klinische Daten lassen vermuten, dass Ethinylestradiol die Clearance von CYP1A2 Substraten hemmt und dadurch zu einem schwachen (z.B. Theophyllin) oder mittleren (z.B. Tizanidin) Anstieg in deren Plasmakonzentration führt.

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

Laboruntersuchungen

Die Anwendung von kontrazeptiven Steroiden kann die Ergebnisse bestimmter Labortests beeinflussen. Das schließt die biochemischen Parameter der Leber-, Schilddrüsen-, Nebennieren- und Nierenfunktion sowie die Plasmaspiegel der (Transport-) Proteine, z.B. des kortikosteroidbindenden Globulins und der Lipid-/Lipoprotein-Fraktionen, die Parameter des Kohlenhydratstoffwechsels und der Blutgerinnung und Fibrinolyse ein. Im Allgemeinen bleiben diese Veränderungen jedoch innerhalb des Normbereichs.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Meliane darf in der Schwangerschaft (bekannt oder vermutet) nicht angewendet werden. Tritt während der Einnahme von Meliane eine Schwangerschaft ein, ist die Einnahme sofort zu beenden.

In umfangreichen epidemiologischen Untersuchungen fand sich jedoch weder ein erhöhtes Risiko für Missbildungen bei Kindern, deren Mütter vor der Schwangerschaft kombinierte orale Kontrazeptiva eingenommen hatten, noch eine teratogene Wirkung bei versehentlicher Einnahme von kombinierten oralen Kontrazeptiva in der Frühschwangerschaft.

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 die Einnahme eines KOKs beeinflusst werden, da dieses zu einer Reduktion der Milchmenge und einer veränderten Zusammensetzung der Muttermilch führen kann. Daher sollte die Anwendung von KOK im Allgemeinen nicht vor dem vollständigen Abstillen empfohlen werden. Zwar können geringe Mengen der kontrazeptiv wirksamen Steroide und/oder deren Metaboliten in die Muttermilch gelangen, Hinweise auf nachteilige Auswirkungen auf die Gesundheit des Kindes liegen jedoch nicht vor.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen
Keine Auswirkungen bekannt.

4.8 Nebenwirkungen
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
Andere Nebenwirkungen, die unter Einnahme von kombinierten oralen Kontrazeptiva aufgetreten sind*:

Organsysteme	***Häufigkeit von unerwünschten Wirkungen***		
	Häufig ≥1/100	Gelegentlich ≥ 1/1000, < 1/100	Selten < 1/1000
Augenerkrankungen			Kontaktlinsenunverträglichkeit
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit, abdominale Beschwerden	Erbrechen, Diarrhoe	
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeit
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Gewichtszunahme	Flüssigkeitsretention	Gewichtsabnahme
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerz	Migräne	
Psychiatrische Erkrankungen	depressive Verstimmung, Stimmungsschwankungen	verminderte Libido	vermehrte Libido
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Brustschmerzen, Brustspannen	Vergrößerung der Brust	Vaginalausfluss, Sekretion der Brust
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Ausschlag, Urtikaria	Erythema nodosum, Erythema multiforme
Gefäßerkrankungen			venöse Thromboembolie (VTE) arterielle Thromboembolie (ATE)

*Die zutreffendste MedDRA-Bezeichnung (Version 7.0) zur Beschreibung einer bestimmten Nebenwirkung ist aufgelistet. Synonyme oder ähnliche Zustände sind nicht aufgelistet, sollten jedoch ebenso in Betracht gezogen werden.
Bei Frauen mit angeborenem Quincke-Ödem können exogene Östrogene Symptome eines Quincke-Ödems hervorrufen oder verschlechtern.
Wechselwirkungen
Durchbruchblutung und/oder Verhütungsversagen können die Folge von Wechselwirkungen anderer Arzneimittel (enzyminduzierende Arzneimittel, einige Antibiotika) 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 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

Es liegen keine Meldungen über schädliche Folgen bei Überdosierung vor. Symptome einer Überdosierung sind: Übelkeit, Erbrechen sowie geringfügige vaginale Blutungen bei jungen Mädchen. Ein Antidot ist nicht bekannt, die Behandlung hat symptomatisch zu erfolgen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Hormonelle Kontrazeptiva für die systemische Anwendung, Gestagene und Estrogene, fixe Kombinationen
ATC Code: G03AA10
Die kontrazeptive Wirkung von KOK basiert auf dem Zusammenspiel verschiedener Faktoren, als deren wichtigste die Ovulationshemmung und die Veränderung des Zervixsekrets anzusehen sind. Neben der kontrazeptiven Wirkung haben KOK verschiedene positive Eigenschaften, die neben den negativen Eigenschaften (siehe "Warnhinweise", "Nebenwirkungen") hilfreich bei der Entscheidung über die Methode zur Empfängnisverhütung sein können. Der Zyklus ist regelmäßiger, die Menstruation oft weniger schmerzhaft, und die Blutung ist leichter. Letzteres verringert die Häufigkeit von Eisenmangel. Außerdem besteht ein verringertes Risiko von Endometrium- bzw. Ovarialkarzinomen. Zusätzlich verringern höher dosierte kombinierte orale Kontrazeptiva (0,05 mg Ethinlyestradiol) das Risiko von Ovarialzysten, entzündlichen Erkrankungen im Beckenbereich, benignen Brusterkrankungen und ektopischen Schwangerschaften. Wieweit dies auch für niedriger dosierte kombinierte orale Kontrazeptiva zutrifft, bleibt nachzuweisen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Gestoden

Resorption:

Gestoden wird nach oraler Verabreichung rasch und vollständig resorbiert. Die Spitzenspiegel des Wirkstoffes von ca. 3,5 ng/ml wurden im Serum ungefähr eine Stunde nach einmaliger Einnahme erreicht. Die Bioverfügbarkeit beträgt ca. 99%.

Verteilung:

Gestoden ist an Serumalbumin und an das Sexualhormon-bindende Globulin (SHBG) gebunden. Nur 1,3 % der Gesamtkonzentration im Serum liegen als freies Steroid vor, während 75-87% spezifisch an SHBG gebunden sind. Die Ethinylestradiol-induzierte Zunahme des SHBG beeinflusst das Verhältnis des an die Serumproteine gebundenen Gestodens, indem es eine Zunahme des SHBG-gebundenen Anteils und eine Abnahme des an Albumin gebundenen Anteils bewirkt. Das scheinbare Verteilungsvolumen von Gestoden beträgt 0,7 l/kg.

Biotransformation:

Die Biotransformation erfolgt über die üblichen Wege des Steroidmetabolismus. Es wurde eine metabolische Serum-Clearance von ca. 0,8 ml/min/kg ermittelt. Wird Gestoden in Verbindung mit Ethinylestradiol verabreicht, findet keine direkte Interaktion statt.

Elimination:

Die Serumkonzentrationen fallen in 2 Phasen ab. Die terminale Dispositionsphase ist durch eine Halbwertszeit von ca.12 Stunden charakterisiert. Gestoden wird nicht unverändert ausgeschieden, Seine Metaboliten werden mit einer Halbwertszeit von ca. einem Tag im Verhältnis 6:4 (Urin:Galle) ausgeschieden.

Bedingungen des Steady state:

Die Pharmakokinetik von Gestoden wird durch die SHBG-Spiegel beeinflusst, die durch Ethinylestradiol um das Dreifache erhöht werden. Bei täglicher Einnahme nehmen die Serumspiegel um etwa das Vierfache zu, wobei der Steady state in der zweiten Hälfte des Verabreichungszyklus erreicht wird.

Ethinylestradiol

Resorption:

Oral verabreichtes Ethinylestradiol wird rasch und vollständig resorbiert. Spitzenspiegelkonzentrationen von ca. 65 pg/ml werden nach 1,7 Stunden erreicht. Bei der Resorption und der ersten Leberpassage wird Ethinylestradiol extensiv metabolisiert, was zu einer durchschnittlichen oralen Bioverfügbarkeit von ca. 40- 45% mit einer großen interindividuellen Variation von ca. 20-65% führt.

Verteilung:

Ethinylestradiol ist in hohem Maße, aber unspezifisch, an Serumalbumin gebunden (ungefähr 98%) und bewirkt einen Anstieg der Serumkonzentrationen von SHBG. Das scheinbare Verteilungsvolumen beträgt ca. 2,8-8,6 l/kg.

Biotransformation:

Ethinylestradiol wird präsystemisch sowohl in der Schleimhaut des Dünndarms als auch in der Leber konjugiert. Es wird primär durch aromatische Hydroxilierung metabolisiert und in eine Vielzahl von hydroxilierten und methylierten Metaboliten umgewandelt, die sowohl in freier Form als auch als Glucuronid- und Sulfatkonjugate vorliegen. Die Clearance beträgt ca. 2,3-7 ml/min/kg.

Elimination:

Die Ethinylestradiol-Serumspiegel nehmen zweiphasig mit Halbwertzeiten von ca. 1 h bzw. 10 - 20 h ab. Ethinylestradiol wird nicht in unveränderter Form ausgeschieden. Die Metaboliten werden mit dem Harn und der Galle im Verhältnis von 4:6 mit einer Halbwertszeit von ca. 24 h eliminiert.

Bedingungen des Steady state:
Die Ethinylestradiol-Serumspiegel erhöhen sich nach täglicher oraler Verabreichung von Meliane leicht: Aufgrund der variablen Halbwertszeit der terminalen Dispositionsphase vom Serum und der täglichen Einnahme wird der Steady state-Serumspiegel nach etwa einer Woche erreicht.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit
Präklinische Daten basierend auf üblichen Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität, karzinogenem Potential und Reproduktionstoxizität ergaben keine Hinweise auf besondere Risiken für die Anwendung beim Menschen. Es ist jedoch zu bedenken, dass Sexualsteroide das Wachstum bestimmter hormonabhängiger Gewebe und Tumore fördern können.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile
Lactose-Monohydrat,
Maisstärke,
Povidon K25,
Magnesiumstearat,
Saccharose,
Povidon K90,
Macrogol 6000,
Calciumcarbonat,
Talcum,
Montanglykolwachs.

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
Blisterstreifen aus PVC/Aluminiumfolie in einer versiegelten Hülle aus Polyethylenbeschichteter Aluminiumfolie
Packungen mit 21 und 3x 21 überzogenen Tabletten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung
Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. Inhaber der Zulassung:
Bayer Austria Ges.m.b.H.
Herbststraße 6 – 10
1160 Wien

8. Zulassungsnummer
1–21825

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung
10. Februar 1997 / 08. August 2012.

10. Stand der Information
November 2015

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht
Rezept- und apothekenpflichtig.