

FACHINFORMATION ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Minesse® 15 Mikrogramm/60 Mikrogramm Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine hellgelbe Filmtablette (wirkstoffhaltig) enthält:

Ethinylestradiol:	15 Mikrogramm
Gestoden:	60 Mikrogramm

Sonstige(r) Bestandteil(e) mit bekannter Wirkung: Lactose

Die weißen Filmtabletten sind wirkstofffrei (Placebo).

Sonstige(r) Bestandteil(e) mit bekannter Wirkung: Lactose

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Die wirkstoffhaltige Tablette ist eine hellgelbe, runde Tablette. Auf einer Seite der konvexen Oberfläche ist „60“, auf der anderen „15“ eingeprägt.

Die Placebo-Tablette ist eine weiße, runde Tablette mit konvexer Oberfläche.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Orale hormonale Kontrazeption

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Einnahme hat regelmäßig und ohne Weglassen von Tabletten, einmal täglich zur gleichen Zeit, an 28 aufeinanderfolgenden Tagen und ohne Einnahmepause zwischen den einzelnen Blisterstreifen zu erfolgen (je eine hellgelbe wirkstoffhaltige Filmtablette während der ersten 24 Tage, je eine weiße wirkstofffreie Filmtablette während der folgenden 4 Tage). Eine Entzugsblutung beginnt normalerweise 2 - 3 Tage nach der Einnahme der letzten gelben Tablette und kann noch andauern, wenn bereits die nächste Packung angefangen wird.

Beginn der Einnahme von Minesse

- *Keine hormonale Kontrazeption während des vorangegangenen Monats*

Die erste Filmtablette ist am ersten Tag der Monatsblutung einzunehmen.

- *Umstellung von einem anderen kombinierten oralen Kontrazeptivum (KOK)*

Die Einnahme der ersten Filmtablette sollte am Tag nach der Einnahme der letzten Wirkstofftablette des vorherigen KOK erfolgen.

- *Umstellung von einem Gestagenmonopräparat (Minipille, Injektion, Implantat)*

Die Umstellung von einer Minipille kann an jedem beliebigen Tag erfolgen, wobei mit der Einnahme von Minesse am Tag nach dem Absetzen der Minipille begonnen werden soll.

Bei Wechsel von einem Implantat sollte mit der Einnahme von Minesse am Tag der Entfernung begonnen werden und bei Wechsel von einem Injektionspräparat zu dem Zeitpunkt, an dem die nächste Injektion fällig wäre. In allen diesen Fällen ist die Frau darauf hinzuweisen, an den ersten 7 Tagen der Einnahme von Minesse zusätzlich eine nicht-hormonale Methode zur Empfängnisverhütung zu verwenden.

- *Nach einem Abort im 1. Trimenon*

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

- *Nach einer Geburt oder einem Abort im 2. Trimenon*

Da in der unmittelbaren Post-partum-Periode ein erhöhtes Thromboembolierisiko besteht, soll die Einnahme von KOK nicht vor dem 21. bis 28. Tag nach einer Geburt oder einem Abort im 2. Trimenon begonnen werden. Die Frau ist darauf hinzuweisen, zusätzliche nicht-hormonale Verhütungsmaßnahmen in den ersten 7 Tagen der Einnahme anzuwenden.

Hat jedoch in der Zwischenzeit bereits ein Geschlechtsverkehr stattgefunden, ist vor dem Beginn der Einnahme eine Schwangerschaft auszuschließen oder die erste Monatsblutung abzuwarten.

- *Stillzeit: siehe Abschnitt 4.6*

Vergessene Einnahme einer oder mehrerer Filmtabletten

Der Konzeptionsschutz kann beeinträchtigt sein, wenn die Einnahme hellgelber Filmtabletten, besonders während der ersten Einnahmetage eines Zyklus, vergessen wird.

- Wenn die vergessene Einnahme der hellgelben Filmtablette innerhalb von 12 Stunden nach der gewohnten Einnahmezeit bemerkt wird, sollte die vergessene Filmtablette sofort eingenommen und die Einnahme normal fortgesetzt, also die folgende Filmtablette zur gewohnten Zeit eingenommen werden.
- Wenn die vergessene Einnahme mehr als 12 Stunden nach der gewohnten Einnahmezeit bemerkt wird, ist der Konzeptionsschutz nicht länger gewährleistet. Die letzte vergessene Filmtablette soll unverzüglich eingenommen werden, auch dann, wenn dadurch an einem Tag 2 Tabletten einzunehmen sind. Die Einnahme des oralen Kontrazeptivums soll bis zum Ende des Blisterstreifens gemeinsam mit einer nicht-hormonalen Methode (wie Kondome, Spermizide usw.) für die folgenden 7 Tage erfolgen. Erstreckt sich die Anwendung der nicht-hormonalen Methode über die letzte wirkstoffhaltige Filmtablette der gegenwärtigen Packung hinaus, ist die Einnahme aus der nächsten Packung unmittelbar nach Einnahme der letzten wirkstoffhaltigen Tablette der aktuellen Packung fortzusetzen, und die wirkstofffreien Tabletten sind zu entsorgen. Es wird dabei üblicherweise bis zum Aufbrauchen der wirkstoffhaltigen Filmtabletten dieser zweiten Packung zu keiner Entzugsblutung

kommen. Es können aber Durchbruchblutungen bzw. Schmierblutungen während der Einnahme auftreten. Wenn es nach der zweiten Packung zu keiner Entzugsblutung kommt, muss eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden, bevor mit der nächsten Packung begonnen wird.

Fehler bei der Einnahme einer oder mehrerer weißer Filmtabletten haben keine Folgen für den Konzeptionsschutz, vorausgesetzt der Zeitabstand zwischen der letzten hellgelben Filmtablette der aktuellen Packung und der ersten hellgelben Filmtablette der folgenden Packung ist nicht größer als 4 Tage.

Gastrointestinale Störungen

Bei gastrointestinalen Störungen wie Erbrechen oder schwerer Diarrhoe innerhalb von 4 Stunden nach Einnahme der Filmtabletten kann diese Verhütungsmethode aufgrund verminderter Hormonresorption vorübergehend unwirksam werden. In solchen Situationen ist wie beim Vergessen einer Filmtablette für weniger als 12 Stunden vorzugehen. Die zusätzlich einzunehmende Tablette muss aus einer Ersatzpackung genommen werden. Wenn die gastrointestinalen Störungen mehrere Tage lang immer wieder auftreten, soll bis zum Beginn des nächsten Blisterstreifens eine zusätzliche nicht-hormonale kontrazeptive Methode (Kondom, Spermizide, etc.) angewendet werden.

Kinder und Jugendliche

Sicherheit und Wirksamkeit wurden bei Patientinnen ab 18 Jahren und darüber ausgewertet. Für die Anwendung bei Jugendlichen unter 18 Jahren liegen nur limitierte Daten vor.

Ältere Patientinnen

Mimesse ist nach der Menopause nicht angezeigt.

Patientinnen mit Leberfunktionsbeeinträchtigung

Mimesse ist bei Frauen mit schweren Lebererkrankungen kontraindiziert. Siehe auch Abschnitt „Gegenanzeigen“.

Patientinnen mit Nierenfunktionsbeeinträchtigung

Mimesse wurde nicht speziell bei Patientinnen mit eingeschränkter Nierenfunktion untersucht.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

4.3 Gegenanzeigen

Kombinierte orale Kontrazeptiva (KOKs) sollten nicht unter folgenden Bedingungen angewendet werden. Wenn eine dieser Erkrankungen während der Einnahme von Mimesse auftritt, muss Mimesse sofort abgesetzt 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 Antikoagulanzen) oder VTE in der Vorgeschichte (z. B. tiefe Venenthrombose [TVT] oder Lungenembolie [LE])
 - Bekannte erbliche oder erworbene Prädisposition für eine venöse Thromboembolie, wie z. B. APC-Resistenz (einschließlich Faktor-V-Leiden), 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, 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
- bestehendem oder vermutetem Mammakarzinom
- Endometriumkarzinom oder anderen bestehenden oder vermuteten estrogenabhängigen Neoplasien
- Leber-Adenomen oder -Karzinomen oder bestehenden Lebererkrankungen, solange sich die Leberfunktionswerte noch nicht normalisiert haben
- Genitalblutungen unklarer Genese
- Minesse ist kontraindiziert bei gleichzeitiger Anwendung mit bestimmten Arzneimitteln zur Behandlung einer Hepatitis- C Virusinfektion(HCV) wie Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir, Dasabuvir und Glecaprevir/Pibrentasvir (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Eignung von Minesse 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 Minesse beendet werden sollte.

Risiko für eine venöse Thromboembolie (VTE)

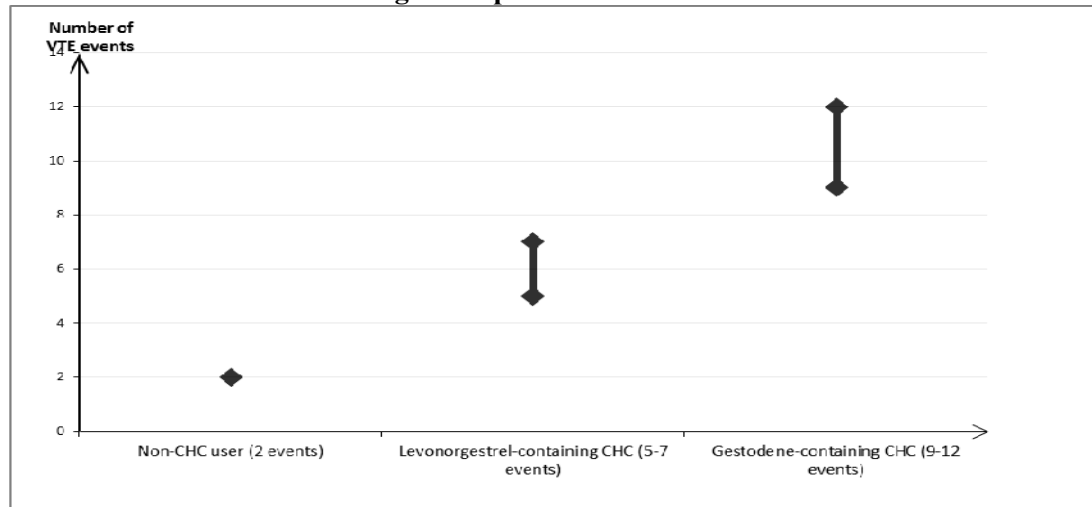
Die Anwendung jedes kombinierten hormonalen Kontrazeptivums (KHK) erhöht das Risiko für eine venöse Thromboembolie (VTE) im Vergleich zur Nichtanwendung. **Arzneimittel, die Levonorgestrel, Norgestimat oder Norethisteron enthalten, sind mit dem geringsten Risiko für eine VTE verbunden. Andere Arzneimittel, wie Minesse, 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 Minesse des Arzneimittels, wie ihre vorliegenden individuellen Risikofaktoren dieses Risiko beeinflussen, und dass ihr Risiko für VTE in ihrem allerersten Anwendungsjahr am höchsten ist. Es gibt zudem Hinweise, dass das Risiko erhöht ist, wenn die Anwendung eines KHK nach einer Unterbrechung von 4 oder mehr Wochen wieder aufgenommen wird.**

Ungefähr 2 von 10.000 Frauen, die kein KHK anwenden und nicht schwanger sind, erleiden im Verlauf eines Jahres eine VTE. Bei einer einzelnen Frau kann das Risiko jedoch in Abhängigkeit von ihren zugrunde liegenden Risikofaktoren bedeutend höher sein (siehe unten). Es wird geschätzt¹, dass im Verlauf eines Jahres 9 bis 12 von 10.000 Frauen, die ein Gestoden-haltiges KHK anwenden, eine VTE erleiden; im Vergleich hierzu kommt es pro Jahr bei ungefähr 6² von 10.000 Frauen, die ein Levonorgestrel-haltiges KHK anwenden, zu einer VTE.

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

VTE verlaufen in 1 - 2 % der Fälle tödlich.

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).

Mimesse 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

Adipositas (Body-Mass-Index über 30 kg/m²)

Längere Immobilisierung, größere Operationen, jede Operation an Beinen oder Hüfte, neurochirurgische Operation oder schweres Trauma

Hinweis: Eine vorübergehende Immobilisierung einschließlich einer Flugreise von > 4 Stunden Dauer kann ebenfalls einen Risikofaktor für eine VTE darstellen, insbesondere bei Frauen mit

Anmerkung

Das Risiko nimmt mit steigendem BMI deutlich zu. Besonders wichtig, wenn weitere Risikofaktoren vorliegen.

In diesen Fällen ist es ratsam, die Anwendung der Tablette (bei einer geplanten Operation mindestens vier Wochen vorher) zu unterbrechen und erst zwei Wochen nach der kompletten Mobilisierung wieder aufzunehmen. Es ist eine andere Verhütungsmethode anzuwenden, um eine ungewollte Schwangerschaft zu verhindern.

Eine antithrombotische Therapie muss erwogen

weiteren Risikofaktoren.

werden, wenn Minesse nicht vorab abgesetzt wurde.

Familiäre Vorbelastung (jede venöse Thromboembolie bei einem Geschwister oder Elternteil, insbesondere in relativ jungen Jahren, z. B. jünger als 50 Jahre)

Bei Verdacht auf eine genetische Prädisposition ist die Frau zur Beratung an einen Spezialisten zu überweisen, bevor eine Entscheidung über die Anwendung eines KHKs getroffen wird.

Andere Erkrankungen, die mit einer VTE verknüpft sind

Krebs, systemischer Lupus erythematoses, hämolytisches urämisches Syndrom, chronisch entzündliche Darmerkrankung (Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa) und Sichelzellerkrankung

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). Minesse 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:

- plötzliches Taubheitsgefühl oder Schwäche in Gesicht, Arm oder Bein, besonders auf einer Körperseite

- plötzliche Gehschwierigkeiten, Schwindelgefühl, Gleichgewichtsverlust oder Koordinationsstörungen
- plötzliche Verwirrtheit, Sprech- oder Verständnisschwierigkeiten
- plötzliche Sehstörungen in einem oder beiden Augen
- plötzliche, schwere oder länger anhaltende Kopfschmerzen unbekannter Ursache
- Verlust des Bewusstseins oder Ohnmacht mit oder ohne Krampfanfall

Vorübergehende Symptome 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 oder Magen ausstrahlende Beschwerden
- Völlegefühl, Indigestion oder Erstickungsgefühl
- Schwitzen, Übelkeit, Erbrechen oder Schwindelgefühl
- extreme Schwäche, Angst oder Kurzatmigkeit
- schnelle oder unregelmäßige Herzschläge

Gynäkologische Malignome

Eine Meta-Analyse aus 54 internationalen Studien zeigte ein geringfügig erhöhtes Risiko für die Diagnose von Mammakarzinomen bei Anwenderinnen von oralen Kontrazeptiva. Dieses erhöhte Risiko scheint nicht von der Anwendungsdauer abhängig zu sein. Der Einfluss von Risikofaktoren wie Nulliparität oder Brustkrebs in der Familienanamnese ist nicht bestätigt.

Diese Risikoerhöhung ist vorübergehend und 10 Jahre nach Absetzen der oralen Kontrazeptiva nicht mehr vorhanden. Möglicherweise spielen die regelmäßigeren Kontrolluntersuchungen bei Anwenderinnen oraler Kontrazeptiva eine wichtige Rolle für die höhere Anzahl diagnostizierter Brustkrebserkrankungen durch die erhöhte Wahrscheinlichkeit einer Früherkennung. 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 Mammakarzinomgesamtrisiko gering. Die bei Anwenderinnen von kombinierten oralen Kontrazeptiva diagnostizierten Mammakarzinome tendieren dazu, klinisch weniger fortgeschritten zu sein, als bei Nichtanwenderinnen.

Unter Langzeiteinnahme von kombinierten oralen Kontrazeptiva wurde in einigen epidemiologischen Untersuchungen über ein erhöhtes Zervixkarzinomrisiko berichtet. Inwieweit dieses allerdings durch das Sexualverhalten oder andere Faktoren, wie etwa Humanpapillomaviren (HPV) mit beeinflusst ist, wird weiterhin kontrovers beurteilt.

Die veröffentlichten Daten stellen den Gebrauch oraler Kontrazeptiva nicht in Frage, da die Vorteile die möglichen Risiken zu überwiegen scheinen.

Darüber hinaus ist unter oraler Kontrazeption das Risiko für die Entstehung des Ovarial- und Endometriumkarzinoms verringert.

Hepatische Neoplasien/Lebererkrankungen

In seltenen Fällen wurde unter Anwendung von kombinierten oralen Kontrazeptiva das Auftreten gutartiger (z. B. fokale noduläre Hyperplasie, Leberadenome) und in noch selteneren Fällen bösartiger Lebertumore beschrieben. In Einzelfällen haben diese Tumore zu lebensbedrohlichen intraabdominellen Blutungen geführt.

Eine Cholestase kann während einer Schwangerschaft oder während der Einnahme kombinierter oraler Kontrazeptiva auftreten oder sich verschlechtern, der Beweis eines Zusammenhanges mit der Anwendung von KOK ist jedoch nicht überzeugend.

Über hepatische und hepatobiliäre Störungen bei Anwendung von kombinierten oralen Kontrazeptiva wurde berichtet. Akute oder chronische Leberfunktionsstörungen können ein Absetzen von kombinierten oralen Kontrazeptiva erforderlich machen, bis sich die Leberfunktionsparameter wieder normalisiert haben.

Kopfschmerzen

Das erstmalige oder verstärkte Auftreten von Migräne oder von Kopfschmerzen anderer Ausprägung, die wiederholt auftreten, bestehen bleiben oder sich verschlechtern, erfordert ein Absetzen von kombinierten oralen Kontrazeptiva und eine Bewertung der Ursache.

Hypertension

Über das Auftreten eines erhöhten Blutdrucks während der Anwendung von kombinierten oralen Kontrazeptiva wurde, wenn auch selten, berichtet.

Bei Frauen mit Hypertonie, Hypertonie in der Anamnese oder Erkrankungen, die mit einer Hypertonie im Zusammenhang stehen (einschließlich gewisser Nierenerkrankungen) ist möglicherweise eine andere Art der Kontrazeption vorzuziehen. Bei Anwendung von kombinierten oralen Kontrazeptiva soll in diesen Fällen der Blutdruck sorgfältig überwacht werden und die Anwendung des KOK im Falle eines deutlichen Blutdruckanstiegs abgebrochen werden.

Andere

Ärztliche Untersuchung/Beratung

Vor der Einleitung oder Wiederaufnahme der Behandlung mit Minesse 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 Minesse 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.

- Vorsicht ist geboten bei:
 - Stoffwechselstörungen, wie Diabetes mellitus ohne vaskuläre Beteiligung
 - Hyperlipidämie (Hypertriglyceridämie, Hypercholesterinämie); Frauen mit Hyperlipidämie sollen während der Anwendung von KOK sorgfältig überwacht werden. Bei einem geringen Anteil von KOK-Anwenderinnen kann eine anhaltende Hypertriglyceridämie auftreten.
- Bei Frauen mit erhöhten Triglyceriden kann die Einnahme von estrogenhaltigen Präparaten möglicherweise zu einer seltenen, aber starken Erhöhung der Plasma-Triglyceride und damit zu einer Pankreatitis führen.
- Adipositas (Body Mass Index = $\text{Gewicht}/\text{Größe}^2 \geq 30$)
- gutartigen 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: Epilepsie, Migräne, Otosklerose, Asthma, Familienanamnese von Gefäßerkrankungen, Varizen, Herpes gestationis, Cholelithiasis, systemischer Lupus erythematodes,

kardiale, renale oder hepatische Dysfunktion, Depression, Hypertonie, Chorea, hämolytisch-urämisches Syndrom

- Exogene Estrogene können Symptome eines Angioödems verursachen oder diese verschlimmern, besonders bei Frauen mit einem hereditären Angioödem.
- In klinischen Prüfungen wurde eine nicht schwangerschaftsbedingte Amenorrhoe in 7 % der Zyklen beobachtet - wobei im gesamten Verlauf der Studien bei 24 % der Frauen amenorrhoeische Zyklen auftraten - und 3,6 % der Frauen hatten aufeinanderfolgende amenorrhoeische Zyklen. Nur 1 % der Frauen brachen die Anwendung deswegen ab.

Tritt unter vorschriftsmäßiger Anwendung von Minesse ein amenorrhoeischer Zyklus auf, erfordert dies kein Absetzen oder einen Schwangerschaftstest. Eine Schwangerschaft soll ausgeschlossen werden, wenn Minesse nicht den Anweisungen entsprechend eingenommen wurde oder eine Amenorrhoe nach einer längeren Phase regulärer Abbruchblutungen auftritt.

Bei einigen Frauen kann eine post-therapeutische Amenorrhoe (eventuell mit Anovulation) oder Oligomenorrhoe auftreten, insbesondere bei Vorliegen eines derartigen Umstandes, bereits vor der Behandlung. Normalerweise verschwinden diese spontan, anderenfalls soll vor einer neuerlichen Verschreibung die Möglichkeit von Störungen der Hypophyse ausgeschlossen werden.

- Bei allen KOK können, besonders während der ersten Monate der Einnahme, unregelmäßige Blutungen (Durchbruchblutungen oder Schmierblutungen) auftreten. Die Bewertung jeglicher unregelmäßiger Blutungen ist daher erst nach einer Anpassungsphase von ungefähr drei Zyklen sinnvoll.
Falls die unregelmäßigen Blutungen anhalten oder nach zuvor regelmäßigen Zyklen auftreten, sollten nicht-hormonale Ursachen in Betracht gezogen und geeignete diagnostische Maßnahmen ergriffen werden, um eine maligne Erkrankung oder eine Schwangerschaft auszuschließen. Weitere diagnostische Maßnahmen können eine Kürettage beinhalten.
- 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. Während einer Schwangerschaft oder bei früherer Einnahme von KOK Melasma/Chloasma auf, sollte eine Sonnenlichtexposition vermieden werden, um die Gefahr einer Exazerbation zu minimieren.
- Diarrhoe und/oder Erbrechen können die Resorption von KOK verringern (s. Abschnitt 4.2).
- Die Frauen sollen darüber aufgeklärt werden, dass kombinierte orale Kontrazeptiva keinen Schutz vor HIV-Infektionen (AIDS) und anderen sexuell übertragenen Krankheiten bieten.
- Aufgrund des Lactosegehaltes wird dieses Arzneimittel für Frauen mit Lactose-Intoleranz nicht empfohlen.

Erhöhungen von ALT

In klinischen Studien bei Patienten, die Arzneimittel mit Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir mit oder ohne Ribavirin für die Behandlung von Hepatitis-C-Virusinfektionen (HCV) erhielten, wurden Erhöhungen der Transaminase (ALT) um mehr als das 5-Fache der Obergrenze des Normalwertbereichs (ULN/Upper Limit of Normal) bei Frauen, die Ethinylestradiol-hältige Arzneimittel, wie etwa kombinierte hormonelle Kontrazeptiva, anwendeten, signifikant häufiger festgestellt. Es besteht ebenfalls ein erhebliches Risiko auf Erhöhungen von ALT während einer gleichzeitigen Behandlung mit Glecaprevir/Pibrentasvir (siehe auch Abschnitte 4.3 und 4.5).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkungen zwischen Ethinylestradiol oder Gestoden und anderen Wirkstoffen können zu erhöhten oder verminderten Plasma- und Gewebekonzentrationen an Ethinylestradiol oder Gestoden führen.

Eine verminderte Serumkonzentration an Ethinylestradiol kann zu einem vermehrten Auftreten von Durchbruchblutungen und Blutungsunregelmäßigkeiten führen und eventuell die Wirksamkeit des oralen Kontrazeptivums vermindern.

Gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen:

- Enzyminduktoren wie Antikonvulsiva (Phenobarbital, Phenytoin, Primidon, Carbamazepin, Topiramate), Rifabutin, Rifampicin, Griseofulvin und möglicherweise Johanniskraut: Durch den verstärkten Lebermetabolismus wird der Konzeptionsschutz während der Anwendung und für einen Zyklus nach Beendigung der Anwendung vermindert. Einer nicht-hormonalen Verhütungsmethode sollte der Vorzug gegeben werden.
- Bei gleichzeitiger Gabe mit KOK können viele HIV/HCV-Proteaseinhibitoren und nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren die Plasmakonzentration des Estrogens oder des Progestins erhöhen oder vermindern. Diese Veränderungen können in manchen Fällen klinisch relevant sein. Bitte informieren Sie sich anhand der Fachinformation des jeweiligen HIV- oder HCV-Proteaseinhibitors oder nicht-nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitors über spezifische Empfehlungen.
- Starke und mäßige CYP3A4-Hemmer wie beispielsweise Azol-Antimykotika (z. B. Itraconazol, Voriconazol, Fluconazol), Makrolide (z. B. Clarithromycin, Erythromycin), Verapamil, Diltiazem und Grapefruitsaft können die Plasmakonzentration des Estrogens oder des Progestins oder beider Stoffe erhöhen.
- Es wurde gezeigt, dass Etoricoxib-Dosen von 60 bis 120 mg/Tag die Plasmakonzentration von Ethinylestradiol um den Faktor 1,4 bis 1,6 erhöhen, wenn sie gemeinsam mit einem kombinierten hormonalen Kontrazeptivum, das 0,035 mg Ethinylestradiol enthält, eingenommen werden. Die klinische Relevanz von potenziellen Wechselwirkungen mit Enzyminhibitoren ist weiterhin unbekannt.
- Modafinil: Die Wirksamkeit der Verhütungsmethode kann während der Anwendung und während des ersten Monatszyklus nach Beendigung der Anwendung reduziert sein.
- Flunarizin: Infolge erhöhter Empfindlichkeit des Brustdrüsengewebes für Prolaktin besteht die Möglichkeit einer Galaktorrhoe.
- Troleandomycin kann bei gleichzeitiger Gabe mit KOK das Risiko für eine intrahepatische Cholestase erhöhen.

Wirkungen von KOK auf andere Arzneimittel:

Orale Kontrazeptiva können den Metabolismus gewisser anderer Arzneimittel beeinflussen. Entsprechend können Plasma- und Gewebekonzentrationen entweder zunehmen (z. B. Ciclosporin) oder abnehmen (z. B. Lamotrigin).

Klinische Daten deuten darauf hin, dass Ethinylestradiol die Clearance von CYP1A2-Substraten hemmt, wodurch es zu einem schwachen (z. B. Theophyllin) oder mäßigen (z. B. Tizanidin) Anstieg deren Plasmakonzentrationen kommt.

Um mögliche Wechselwirkungen zu erkennen, ist die Fachinformation gleichzeitig eingenommener Arzneimittel zu beachten.

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Anwendung mit Arzneimitteln, die Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir mit oder ohne Ribavirin oder Glecaprevir/Pibrentasvir enthalten, könnte das Risiko von ALT-Erhöhungen steigern (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4). Daher müssen Frauen, die Minessa anwenden, vor

Beginn einer Therapie mit Arzneimitteln zur Behandlung einer Hepatitis- C Virusinfektion(HCV) wie Ombitasvir, Paritaprevir, Ritonavir, Dasabuvir, Glecaprevir und Pibrentasvir auf eine andere Verhütungsmethode (östrogenfreie Pille/Minipille oder nicht-hormonelle Methoden) umgestellt werden. Mit der Anwendung von Minesse kann 2 Wochen nach Abschluss der Behandlung mit bestimmten Arzneimitteln zur Behandlung einer Hepatitis- C Virusinfektion und deren Arzneimittelkombinationen wieder begonnen werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Fertilität

Minesse ist zur Schwangerschaftsverhütung bestimmt.

Bei Abbruch der Behandlung kann es unter Umständen zu Amenorrhoe kommen (siehe Abschnitt 4.4)

Schwangerschaft

Dieses Arzneimittel ist während der Schwangerschaft kontraindiziert.

Ergebnisse aus umfangreichen epidemiologischen Studien ergeben nach dem derzeitigen Stand des Wissens keinen Hinweis auf ein Risiko von Missbildungen nach Verabreichung von Estrogenen allein oder in Kombination während der Frühschwangerschaft - im Gegensatz zu Diethylstilbestrol.

Außerdem können die Risiken betreffend fetaler Geschlechtsdifferenzierung (besonders bei weiblichen Feten), welche für die früheren Gestagene mit hoher androgener Partialwirkung beschrieben wurden, nicht auf die neueren Gestagene, wie in diesem Arzneimittel vorhanden, übertragen werden. Diese neueren Gestagene haben, wenn überhaupt, eine wesentlich geringere androgene Partialwirkung.

Daraus kann gefolgert werden, dass das Auftreten einer Schwangerschaft unter Estrogen-Gestagen-Anwendung keinen Schwangerschaftsabbruch rechtfertigt.

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

Während der Stillzeit ist von der Anwendung dieses Arzneimittels abzuraten, da Estrogene und Gestagene in die Muttermilch übertreten.

Während der Stillzeit soll eine andere Verhütungsmethode vorgeschlagen werden.

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

Der Einfluss von Minesse auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen wurde nicht systematisch untersucht. Es ist nicht zu erwarten, dass Minesse Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen hat. In einigen Fällen wurde von Schwindelgefühlen berichtet. Die Patientinnen sollten so lange Vorsicht walten lassen, bis sie sicher sind, dass Minesse ihre Fähigkeiten nicht beeinträchtigt.

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.

Folgende Nebenwirkungen wurden unter der Einnahme von kombinierten oralen Kontrazeptiva berichtet:

Über schwerwiegende Nebenwirkungen unter kombinierten oralen Kontrazeptiva siehe Abschnitt 4.4.

Amenorrhoe wurde bei 15 % der Frauen beobachtet, die an klinischen Studien teilnahmen, siehe Abschnitt 4.4. Sowohl in klinischen Studien als auch nach Zulassung wurden bei Frauen unter der Anwendung von Minesse als sehr häufige Nebenwirkungen (in mehr als 10 %) Kopfschmerzen (auch Migräne), Unterleibsschmerzen, Brustschmerzen und Empfindlichkeit der Brust beobachtet.

Folgende weitere Nebenwirkungen wurden bei Frauen unter KOK-Anwendung berichtet:

Systemorgan- klasse	Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)	Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$)	Selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Vaginitis, inklu- sive Candidiasis			
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)				Hepatozelluläre Karzinome und gutartige Lebertumore (z. B. fokale noduläre Hyperplasie, Leberadenom)
Erkrankungen des Immunsystems				Anaphylaktische/ anaphylaktoide Reaktion mit sehr seltenen Fällen von Angioödemem, schweren Reaktionen mit respiratorischen Symptomen und Kreislauf- erscheinungen und Urticaria
Stoffwechsel- und Ernährungs- störungen		Zunahme oder Abnahme des Appetits		Beeinträchtigung der Glucosetoleranz
Psychiatrische Erkrankungen	Stimmungs- veränderungen, inklusive Depressionen; Nervosität, Libido- veränderung			
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindel			Optische Neuritis, Verschlechterung von Chorea

Augen- erkrankungen				Kontaktlinsen- unverträglichkeit
Gefäß- erkrankungen		Verschlimmerung der Beschwerden bei Krampfadern	Venöse und arterielle Thromboembolien	
Erkrankungen des Gastrointestinal- trakts	Erbrechen, Nausea, Blähungen		Pankreatitis	Ischämische Kolitis, mögliche Verschlechterung einer entzündlichen Darmerkrankung, Abdominal- krämpfe
Leber- und Gallen- erkrankungen			Leber- und Gallen- erkrankungen (z. B. Hepatitis, Leberfunktions- störung), Cholelithiasis ¹ , Gallenblasen- erkrankung ²	Cholestatischer Ikterus, Cholestase ¹
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzell- gewebes	Akne, Hautausschlag, Alopezie	Chloasma (möglicherweise persistierend), Hirsutismus		Erythema multiforme, Erythema nodosum
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen- erkrankungen				Verschlechterung eines systemischen Lupus erythematoses
Erkrankungen der Nieren und Harnwege				Hämolytisch- urämisches Syndrom
Erkrankungen der Geschlechts- organe und der Brustdrüse	Durchbruch- blutungen, Schmierblutungen, Dysmenorrhoe, Veränderungen der Menstruations- stärke, Veränderungen der Zervix: Ektropion, Sekretion	Brustdrüsen- sekretion, Brustvergrößerung		
Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen				Verschlechterung von Porphyrrie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Flüssigkeits- ansammlung/ Ödem			

Untersuchungen	Gewichtszunahme oder -abnahme	Blutdruckanstieg, Anstieg der Lipidwerte		
----------------	----------------------------------	--	--	--

¹ KOK können bestehende Cholelithiasis und Cholestase verschlimmern.

² KOK können bestehende Gallenblasenerkrankungen verschlimmern und die Entwicklung dieser Krankheit bei Frauen, die vorher keine Symptome aufwiesen, beschleunigen.

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

Symptome bei Überdosierung von oralen Kontrazeptiva bei Erwachsenen und Kindern können Übelkeit, Erbrechen, Brustspannungsgefühl, Schwindelgefühl, Abdominalschmerzen, Benommenheit/Müdigkeit beinhalten. Bei Frauen können Entzugsblutungen auftreten. Es gibt kein Antidot, die weitere Behandlung sollte symptomatisch erfolgen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Gestagene und Estrogene, fixe Kombination
 ATC-Code: G03AA10 (Urogenitalsystem und Geschlechtshormone)

Einphasige Estrogen-Gestagen Kombination
 Unkorrigierter Pearl Index: 0,24 (21 521 Zyklen)

Die kontrazeptive Wirksamkeit von Minesse basiert auf drei, einander ergänzenden Wirkprinzipien:

- Die Ovulation wird auf Ebene der hypothalamisch–hypophysären Achse gehemmt.
- Das Zervikalsekret wird für Spermien unpassierbar.
- Das Endometrium wird für eine Nidation ungeeignet.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Ethinylestradiol

Resorption

Ethinylestradiol wird rasch und vollständig nach oraler Einnahme resorbiert. Nach Verabreichung von 15 µg werden maximale Plasmakonzentrationen von 30 pg/ml nach 1 - 1,5 Stunden erreicht. Ethinylestradiol unterliegt einem starken First-Pass-Effekt, der große interindividuelle Unterschiede zeigt. Die absolute Bioverfügbarkeit beträgt ca. 45 %.

Verteilung

Ethinylestradiol hat ein Verteilungsvolumen von 15 L/kg und bindet zu ungefähr 98 % an Plasmaproteine. Ethinylestradiol induziert die hepatische Synthese von Sexhormon-Binding-Globulin (SHBG) und Corticoid-Binding-Globulin (CBG). Während der Verabreichung von 15 µg Ethinylestradiol steigt die Plasmakonzentration des SHBG von 86 auf ca. 200 nmol/L.

Biotransformation

Ethinylestradiol wird vollständig metabolisiert (die metabolische Clearance beträgt ca. 10 ml/min/kg). Die gebildeten Metaboliten werden mit dem Harn (40%) und den Faeces (60%) ausgeschieden. In vitro ist Ethinylestradiol ein reversibler Inhibitor von CYP2C19, CYP1A1 und CYP1A2 sowie ein mechanismusbasierter Inhibitor von CYP3A4/5, CYP2C8 und CYP2J2.

Elimination

Die Eliminationshalbwertszeit von Ethinylestradiol beträgt ca. 15 Stunden. Ethinylestradiol wird in keinem signifikanten Ausmaß unverändert ausgeschieden. Die Metaboliten von Ethinylestradiol werden in einem Verhältnis von 4:6 (Harn:Galle) ausgeschieden.

Steady State

Das Steady State wird in der zweiten Zyklushälfte erreicht, wobei die Plasmaspiegel von Ethinylestradiol ca. mit dem Faktor 1,4 - 2,1 kumulieren.

Gestoden

Resorption

Nach oraler Verabreichung wird Gestoden rasch und vollständig resorbiert. Die absolute Bioverfügbarkeit beträgt ca. 100 %. Nach oraler Einnahme einer Einzeldosis von 60 µg werden maximale Plasmakonzentrationen von 2 ng/ml nach ca. 60 Minuten erreicht. Die Plasmakonzentrationen sind stark abhängig von der SHBG-Konzentration.

Verteilung

Nach einer Einzeldosis von 60 µg hat Gestoden ein Verteilungsvolumen von 1,4 L/kg. Es ist zu 30 % an Albumin und zu 50 - 70 % an SHBG gebunden.

Biotransformation

Gestoden wird nahezu vollständig über die üblichen Wege des Steroidmetabolismus metabolisiert. Die metabolische Clearance beträgt nach einer Einzeldosis von 60 µg ca. 0,8 ml/min/kg. Nichtaktive Metaboliten werden mit dem Harn (60 %) und den Faeces (40 %) ausgeschieden.

Elimination

Die Eliminationshalbwertszeit von Gestoden beträgt ungefähr 13 Stunden. Sie verlängert sich bei gleichzeitiger Verabreichung mit Ethinylestradiol auf 20 Stunden.

Steady State

Nach mehrfacher Dosierung in Kombination mit Ethinylestradiol nimmt die Plasmakonzentration ca. um den Faktor 2 - 4 zu.

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 Sexualsteroidoide 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

Hellgelbe Filmtabletten (wirkstoffhaltig)

Lactose-Monohydrat

Mikrokristalline Cellulose

Magnesiumstearat

Polacrilin-Kalium

Polyethylenglycol 1450

Destilliertes Wasser

Montan Glycol Wax

Opadry gelb [Hydroxypropylmethylcellulose, Titandioxid (E 171), Eisenoxid gelb (E 172), Eisenoxid rot (E 172)]

Weißer Filmtabletten (Placebo)

Lactose-Monohydrat

Mikrokristalline Cellulose

Magnesiumstearat

Polacrilin-Kalium

Polyethylenglycol 1500

Destilliertes Wasser

Montan Glycol Wax

Opadry weiß [, Hydroxypropylmethylcellulose, Hydroxypropylcellulose Titandioxid (E 171), Polyethylenglycol]

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

34 Monate

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

24 hellgelbe Filmtabletten und 4 weiße Filmtabletten in Blisterstreifen (PVC/Aluminium)

Jeder Blisterstreifen ist in einer Aluminiumfolie gemeinsam mit einem Silicagel-Trockenmittelbeutel verpackt.

Die Packungsgrößen sind 1 x 28, 3 x 28 und 6 x 28.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER

1-23620

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

10.5.2000/24.07.2009

10. STAND DER INFORMATION

03/2019

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig