

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Minulet

2. Verschreibungsstatus/Apothekenpflicht

Verschreibungspflichtig

3. Zusammensetzung des Arzneimittels

3.1 Stoff- oder Indikationsgruppe

Sexualhormon/Kontrazeptivum
Einquasenpräparat

3.2 Bestandteile nach der Art und arzneilich wirksame Bestandteile nach Art und Menge

– arzneilich wirksame Bestandteile

1 Dragee enthält:
0,075 mg Gestoden
0,03 mg Ethinylestradiol.

– sonstige Bestandteile

Macrogol 6000, Calciumcarbonat, Natriumcalciumedetat, Magnesiumstearat, Povidon, Talkum, Montanglycolwachs, Lactose-Monohydrat, Maisstärke, Saccharose.

4. Anwendungsgebiete

Hormonale Konzeptionsverhütung.

5. Gegenanzeigen

– Schwangerschaft

Vor Beginn der Anwendung von Minulet ist das Bestehen einer Schwangerschaft auszuschließen. Tritt unter der Anwendung von Minulet eine Schwangerschaft auf, ist das Arzneimittel sofort abzusetzen. Die vorausgegangene Einnahme von Minulet ist jedoch kein Grund für einen Schwangerschaftsabbruch.

Anwendung während der Laktation

Bei Anwendung von Minulet während der Stillzeit ist zu bedenken, daß während der ersten Einnahmezeit die Milchproduktion reduziert sein kann. Außerdem gehen geringste Wirkstoffmengen in die Milch über. Wenn möglich, sollten bis zum vollständigen Abstillen nichthormonale Kontrazeptionsmethoden angewendet werden.

– Lebererkrankungen

Akute und chronische, fortschreitende Lebererkrankungen (auch Dubin-Johnson- und Rotor-Syndrom), Störungen der Gallensekretion, Cholestase, auch in der Anamnese. Nach dem Abklingen einer Virushepatitis sollten etwa sechs Monate vergehen, bevor man Präparate wie Minulet anwendet.

– Gefäß- und Stoffwechselerkrankungen

Raucherinnen (siehe Warnhinweise).

Vorausgegangene oder bestehende thromboembolische Prozesse (besonders Schlaganfall, Herzinfarkt) sowie dazu begünstigende Zustände; schwere Form der Hypertonie; schwerer Diabetes (mellitus) mit Gefäßveränderungen; Sichelzellenanämie; Fettstoffwechselstörungen.

- Tumore

Sexualhormon-abhängige Neoplasien (z. B. der Mammæ oder des Endometriums), auch nach Behandlung bzw. bei Verdacht darauf. Vorausgegangene oder bestehende Lebertumore.

- Andere Erkrankungen

Herpes gestationis, Schwangerschaftsikterus oder -pruritus während einer vorausgegangenen Schwangerschaft; Otoklerose mit Verschlechterung in vorausgegangenen Schwangerschaften; Migräne accompagnée; Adipositas permagna; ungeklärte vaginale Blutungen; bestehende Überempfindlichkeit gegen einen der Bestandteile von Minulet.

- Gründe zum sofortigen Absetzen:

Erste Anzeichen von Thrombophlebitiden oder thromboembolischen Erscheinungen.

Geplante Operationen (6 Wochen vorher) und längere Immobilisation (z. B. nach Unfällen).

Kopfschmerzen, die erstmalig migräneartig oder häufiger ungewohnt stark auftreten.

Akute Sehstörungen und sonstige sensorische Ausfälle.

Motorische Störungen (insbesondere Lähmungen).

Signifikanter Blutdruckanstieg.

Auftreten eines Ikterus, von Hepatitis oder generalisiertem Pruritus, Cholestase sowie klinisch relevante Leberfunktionswerte.

Zunahme epileptischer Anfälle.

Neuauftreten oder Exazerbation einer Porphyrie (alle drei Formen, insbesondere Porphyria cutanea tarda).

Akute Entgleisung eines Diabetes mellitus.

Schwere Depressionen.

Eintritt einer Schwangerschaft oder Schwangerschaftsverdacht.

In seltenen Fällen sind nach Anwendung hormonaler Wirkstoffe, wie sie Minulet enthält, gutartige, noch seltener bösartige Lebertumore beobachtet worden, die vereinzelt zu lebensgefährlichen intraabdominalen Blutungen geführt haben. Wenn starke Oberbauchbeschwerden, eine Lebervergrößerung oder Anzeichen einer intraabdominalen Blutung auftreten, sollte ein Lebertumor in die differentialdiagnostischen Überlegungen einbezogen und gegebenenfalls das Präparat abgesetzt werden.

6. Nebenwirkungen

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

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

- Allgemeine Nebenwirkungen

Spannungsgefühl in den Brüsten,
Beeinflussung des Körpergewichtes,
depressive Verstimmungen,
Veränderungen der Libido,

Magenbeschwerden, Übelkeit, Erbrechen,
Kopfschmerzen,
schlechtere Verträglichkeit von Kontaktlinsen,
Chloasma.

– Zyklusspezifische Nebenwirkungen

Zwischenblutungen:

Bei Zwischenblutungen ist die Einnahme von Minulet i.a. fortzusetzen (siehe auch „Wechselwirkungen mit anderen Mitteln“). Schmierblutungen sistieren meist von selbst oder können — ebenso wie die Zwischenblutungen in Menstruationsstärke — durch zusätzliche Gabe von täglich 1 – 2 Tabletten zu 20 mg Ethinylestradiol (nicht jedoch über das letzte Dragee einer Packung Minulet hinaus) innerhalb von 4 – 5 Tagen beseitigt werden. Sollten Durchbruchblutungen nicht sistieren oder sich wiederholen, ist zum Ausschluß eines organischen Leidens eine eingehende Untersuchung mit Abrasio indiziert. Das gleiche gilt bei Schmierblutungen, die mehrere Zyklen nacheinander in unregelmäßigen Abständen oder erstmalig nach längerer Anwendung von Minulet auftreten. In diesen Fällen werden die Blutungen meist durch organische Veränderungen und nicht durch das Präparat verursacht.

Ausbleiben der Entzugsblutung:

Wenn in ganz seltenen Fällen die Entzugsblutung ausbleibt, soll die Anwendung bis zum sicheren Ausschluß einer Schwangerschaft nicht fortgesetzt werden.

Ausbleiben der Menstruation nach Absetzen von Minulet:

Nach Absetzen hormonaler Empfängnisverhütungsmittel kann es gelegentlich längere Zeit dauern, bis wieder ein normaler Zyklus abläuft. Dauerhaftes Ausbleiben der Menstruation kommt aber nicht häufiger vor als ohne Anwendung hormonaler Kontrazeptiva.

– Eine besondere Überwachung erfordern:

Vorausgegangene Phlebitiden, stark ausgeprägte Neigung zu Varikosis, Migräne, multiple Sklerose, Epilepsie, Chorea minor, Tetanie, Diabetes mellitus sowie Neigung dazu, Fettstoffwechselstörungen, erhebliches Übergewicht, Grenzwerthypertonie, Uterus myomatosus, Endometriose, Zysten der Brust, Otosklerose, Lupus (SLE); Frauen über 40 Jahre.

– Stoffwechselwirkungen

Nebennierenrinden- und Schilddrüsenfunktion: Während der Einnahme estrogenhaltiger Präparate nehmen die Bindungsproteine für Steroidhormone und Schilddrüsenhormone und damit auch die Gesamtkonzentration an Kortikosteroiden und Schilddrüsenhormonen im Plasma zu. Da jedoch der Anteil des freien, biologisch aktiven Hormons im wesentlichen unverändert bleibt, werden die Versorgungssituation des Organismus bzw.

die Nebennierenrinden- und Schilddrüsenfunktion so gut wie nicht beeinflusst.

Einfluß auf klinisch-chemische Normalwerte:

Die Blutsenkungsgeschwindigkeit kann sich erhöhen, ohne daß eine Krankheit vorliegt. Auch ein Ansteigen der Serumkupfer- und -eisenwerte sowie der alkalischen Leukozytenphosphatase wurde beschrieben. Auch verschiedene andere Leberwerte können beeinflusst werden.

Fettstoffwechsel:

Der Cholesterinspiegel wird meist normal oder sogar erniedrigt gefunden, die Phospholipide steigen im allgemeinen leicht an, während die Triglyceride im Plasma einen Anstieg zeigen können.

Andere Stoffwechselfunktionen:

Vereinzelt kann es zu Störungen des Folsäure- und Tryptophanstoffwechsels kommen.

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

Hinweis:

Das Mammakarzinom gehört zu den hormonabhängigen Tumoren. Für das Mammakarzinom sind seit langem Risikofaktoren, wie z. B. familiäre Disposition, frühe Menarche, späte Menopause (nach dem 52. Lebensjahr), Nulliparität, Stillkarenz, anovulatorische Zyklen etc. bekannt. Einige davon weisen auf die Möglichkeit hormoneller Einflüsse bei der Mammakarzinomentstehung hin, wobei Geschlechtshormone die Empfindlichkeit gegenüber anderen, die Krebsentstehung begünstigenden Faktoren erhöhen können. Allerdings sind Geschlechts-hormone nur einer unter verschiedenen möglichen anderen, nicht mit der Einnahme hormonaler Kontrazeptiva verbundenen Risikofaktoren. Epidemiologische Studien, die die Möglichkeit eines Zusammenhanges zwischen hormonalen Kontrazeptiva und Brustkrebs untersuchen, lassen offen, ob diese Erkrankung bei Frauen bis zum mittleren Lebensalter häufiger bei langdauernder und bereits frühzeitig begonnener Einnahme oraler Kontrazeptiva auftritt. Allerdings ist dies nur einer unter verschiedenen möglichen Risikofaktoren (s. o.).

7. Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Verschiedene Substanzen, z. B. Barbiturate, Rifampicin, Griseofulvin, Phenylbutazon und Antiepileptika (wie Barbexaon, Carbamazepin, Phenytoin, Primidon), beschleunigen die Metabolisierung von Steroidhormonen (mögliche Wirkungsbeeinträchtigung). Erniedrigte Wirkstoffspiegel sind auch bei gleichzeitiger Einnahme einiger Antibiotika (z. B. Ampicillin, Tetracyclin) beobachtet worden. Dabei wurden sowohl erhöhte Raten von Zwischenblutungen als auch einzelne Schwangerschaften registriert.

Der Bedarf an Antidiabetika kann sich durch Beeinflussung der Glucosetoleranz ändern.

Wenn eines der o. g. Arzneimittel eingenommen oder mit der Einnahme begonnen wird, ist es durchaus möglich, die Einnahme von Minulet fortzusetzen; es müssen jedoch zusätzlich nichthormonale Methoden der Schwangerschaftsverhütung (mit Ausnahme der Temperaturmethode oder der Methode nach Knaus-Ogino) während und für 7 Tage nach Beendigung der Einnahme dieses anderen Arzneimittels angewandt werden. Falls der Arzneistoff Rifampicin eingenommen wird, muß bis 4 Wochen nach Beendigung der Rifampicin-Einnahme eine andere Methode der Schwangerschaftsverhütung angewandt werden.

8. Warnhinweise

Wegen der Möglichkeit erheblicher Gesundheitsschäden durch thromboembolische Ereignisse (s. Nebenwirkungen) sind begünstigende Faktoren (z. B. Krampfadern, vorausgegangene Venenentzündungen und Thrombosen sowie Herzerkrankungen, erhebliches Übergewicht, Störungen der Blutgerinnung) bei der Anwenderin sowie venöse thromboembolische Ereignisse, die bei nahen Verwandten im jüngeren Alter auftraten, sorgfältig zu ermitteln und in die Entscheidung über die Anwendung des Arzneimittels einzubeziehen.

Die Anwendung kombinierter oraler Kontrazeptiva (KOK) birgt ein erhöhtes Risiko für das Auftreten venöser Thromboembolien (VTE) im Vergleich zur Nichtanwendung solcher Arzneimittel. Das zusätzliche VTE-Risiko ist während des ersten Jahres einer erstmaligen Anwendung am höchsten. Das VTE-Risiko bei

Frauen, die ein KOK einnehmen, ist aber immer noch geringer als während einer Schwangerschaft (schätzungsweise 45 VTE-Fälle pro 100.000 Schwangerschaften). In 1-2 % der Fälle führt eine VTE zum Tode.

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

Bei Produkten, die Desogestrel oder Gestoden in Kombination mit 30µg Ethinylestradiol enthalten, wurde das relative VTE-Risiko im Vergleich zu KOK, die Levonorgestrel und weniger als 50µg Ethinylestradiol enthalten, auf 1,5 – 2,0 geschätzt. Die VTE-Inzidenz unter Levonorgestrel-haltigen KOK mit weniger als 50µg Ethinylestradiol liegt bei ungefähr 20 Fällen pro 100.000 Frauen-Anwendungsjahre. Für Minulet beträgt sie etwa 30-40 Fälle pro 100.000 Frauen-Anwendungsjahre, also 10-20 Fälle pro 100.000 Frauen-Anwendungsjahre mehr. Die Auswirkung des relativ erhöhten Risikos auf die Anzahl zusätzlicher Fälle ist im ersten Jahr einer erstmaligen KOK-Anwendung am größten – dann, wenn das VTE-Risiko bei allen diesen Arzneimitteln am höchsten ist.

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

Bei Raucherinnen, die hormonhaltige Arzneimittel zur Schwangerschaftsverhütung anwenden, besteht ein erhöhtes Risiko, an derartigen Herz- und Gefäßerkrankungen (z. B. Herzinfarkt, Schlaganfall) zu erkranken. Das Risiko nimmt mit zunehmendem Alter und steigendem Zigarettenkonsum zu.

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

9. Wichtigste Inkompatibilitäten entfällt

10. Dosierung mit Einzel- und Tagesgaben

Vor der Anwendung soll eine gründliche körperliche (u. a. Messung des Blutdrucks, Körpergewicht, Untersuchung des Harns auf Zucker, gegebenenfalls auch Durchführung einer speziellen Leberdiagnostik) und gynäkologische Untersuchung (einschließlich der Beckenorgane, der Mammæ und eines zytologischen Abstriches von Portio und aus Cervix uteri) durchgeführt und eine sorgfältige Familienanamnese erhoben werden, um behandlungsbedürftige Krankheiten sowie Risikozustände feststellen und vor allem eine Schwangerschaft ausschließen zu können. Störungen des Gerinnungssystems sind auszuschließen, wenn bei Familienangehörigen bereits im jüngeren Alter thromboembolische Krankheiten (z. B. sogenannte tiefe Venenthrombosen, Schlaganfall, Herzinfarkt) aufgetreten sind oder aus der Anamnese der Anwenderin Hinweise auf Gerinnungsanomalien vorliegen. Während der Anwendung empfehlen sich entsprechende Kontrollen in etwa halbjährigen Abständen. Die Einnahme von täglich 1 Dragee wird am 1. Tag des Zyklus (1. Tag der Menstruation) begonnen, auch dann, wenn zuvor ein anderes Präparat genommen wurde. Der erste Anwendungszyklus ist dann nur 23 – 25 Tage lang. Zusätzliche Einnahmenvorschriften für Frauen mit verkürztem oder unregelmäßigem Zyklus entfallen.

Nachdem nach 21 Tagen die Packung aufgebraucht ist, wird eine Einnahmepause von 7 Tagen eingelegt, in der es zu einer Entzugsblutung kommt.

Vier Wochen nach Einnahmebeginn wird die Einnahme aus der nächsten Minulet-Packung fortgesetzt.

11. Art und Dauer der Anwendung

– Anwendung bei Jugendlichen

Die pubertäre Entwicklung in den ersten Jahren nach der Menarche wird durch die Anwendung niedrig dosierter oraler Ovulationshemmer nicht beeinträchtigt. Deshalb können auch sehr junge Frauen — selbst wenn noch keine regelmäßigen Zyklen ablaufen — niedrig dosierte orale Ovulationshemmer einnehmen, sofern eine zuverlässige Kontrazeption erforderlich ist.

– Anwendung nach Entbindung oder Abort

Im Anschluß an eine Entbindung (oder Fehlgeburt) sollte Minulet normalerweise frühestens nach dem ersten biphasischen Zyklus angewendet werden.

Die Phase nach einer Entbindung oder Fehlgeburt bis zur ersten Spontanblutung ist häufig anovulatorisch und der sich danach anschließende Zyklus infolge einer vorzeitigen Ovulation oft verkürzt. Falls Minulet bereits mit dem Einsetzen der ersten Blutung

eingegenommen wird, besteht in den ersten zwei Wochen u. U. kein sicherer Konzeptionsschutz, weil es möglicherweise nicht mehr gelingt, diese Ovulation zu unterdrücken.

Erfordern medizinische Gründe einen sofortigen sicheren Konzeptionsschutz, ist daher mit der Einnahme von Minulet ausnahmsweise bis zum 12. (jedoch nicht vor dem 7.) Tag post partum bzw. bis zum 5. Tag post abortum zu beginnen.

– Unregelmäßige Einnahme

Wenn die Einnahme eines Minulet-Dragees zur gewohnten Zeit vergessen wurde, muß sie innerhalb von 12 Stunden nachgeholt werden. Bei einem Zeitabstand von mehr als 36 Stunden zum letzten Drag´ee ist der Konzeptionsschutz nicht mehr zuverlässig. Dennoch soll die Anwendung aus der angebrochenen Packung fortgesetzt werden, um eine vorzeitige Entzugsblutung zu vermeiden. Die vergessenen Dragees sind dabei auszulassen und auch anschließend nicht mehr einzunehmen. Zusätzlich empfehlen sich während dieser Zeit andere, nichthormonale Methoden der Kontrazeption (mit Ausnahme der Kalendermethode nach Knaus-Ogino und der Temperaturmethode).

– Verhalten bei Erbrechen, Darmaffektionen und anderen die Sicherheit herabsetzenden Umständen

Die Einnahme aus der angebrochenen Packung sollte in jedem Fall fortgesetzt werden, um eine vorzeitige Entzugsblutung zu vermeiden. Handelt es sich um ein kurzdauerndes Ereignis, sind in dem betreffenden Zyklus zusätzlich andere, nichthormonale Methoden der Kontrazeption (mit Ausnahme der Kalendermethode nach Knaus-Ogino und der Temperaturmethode) anzuwenden. Hält der die Wirksamkeit des Präparates herabsetzende Zustand längere Zeit an, ist die hormonale Schwangerschaftsverhütung ungeeignet.

12. Notfallmaßnahmen, Symptome und Gegenmittel

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

Behandlung. Sicherheitshalber sollte man sich an einen Arzt wenden, wenn Kinder eine größere Anzahl Dragees verschluckt haben.

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

13.1 Pharmakologische Eigenschaften

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

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

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

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

– Androgene Restwirkung

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

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

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

13.2 Toxikologische Eigenschaften

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

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

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

Reproduktionstoxikologische Untersuchungen zum Studium des Einflusses auf Fertilität der Elterntiere (Ratte), Embryonalentwicklung (Ratte, Kaninchen), Geburt, Laktation und Reproduktionsfähigkeit der Nachkommen (Ratte) ergaben keinen Hinweis auf beim Menschen zu erwartende unerwünschte Effekte bei

bestimmungsgemäßem Gebrauch. Bei versehentlicher Einnahme während bereits bestehender Gravidität soll die Behandlung grundsätzlich sofort beendet werden.

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

– Zur Problematik möglicher teratogener Wirkungen

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

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

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

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

13.3 Pharmakokinetik

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

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

13.4 Bioverfügbarkeit

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

14. Sonstige Hinweise

Keine.

15. Dauer der Haltbarkeit

Dem Verfalldatum liegt eine Haltbarkeitsdauer von 5 Jahren zugrunde.

Nach Ablauf des auf der Packung angegebenen Verfalldatums soll Minulet nicht mehr angewendet werden.

- 16. Besondere Lager- und Aufbewahrungshinweise**
Keine.

- 17. Darreichungsformen und Packungsgrößen**
Kalenderpackungen mit
1 x 21 Dragees N1
3 x 21 Dragees N3

- 18. Stand der Information**
Mai 2002

- 19. Name oder Firma und Anschrift des pharmazeutischen Unternehmers**
MPA Pharma GmbH
Otto-Hahn-Straße 11
22946 Trittau
Telefon: (04154) 806-0
Telefax: (04154) 806-240