

Fachinformation

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Mercilon

2. Verschreibungsstatus/Apothekenpflicht

Verschreibungspflichtig

3. Zusammensetzung des Arzneimittels

3.1 Stoff- oder Indikationsgruppe

Sexualhormon

3.2 Arzneilich wirksame Bestandteile

1 Tablette enthält:

Desogestrel 0,150 mg,

Ethinylestradiol 0,02 mg.

3.3 Sonstige Bestandteile

Kartoffelstärke, Poly(1-vinyl-2-pyrrolidon), Stearinsäure, Magnesiumstearat, Hochdisperses Siliciumdioxid, DL- α -Tocopherol, Lactose 1 H₂O.

4. Anwendungsgebiet

Hormonale Empfängnisverhütung

5. Gegenanzeigen

Schwangerschaft

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

Anwendung während der Stillzeit

Bei Anwendung von Mercilon während der Stillzeit ist zu bedenken, daß während der ersten Einnahmezeit die Milchproduktion reduziert sein kann. Außerdem gehen geringste Wirkstoffmengen in die Milch über.

Im allgemeinen aber ist eine Kontrazeption nur bei langdauernden Laktationsperioden indiziert, da bei kurzdauernden meist noch kein Zyklus abläuft.

Lebererkrankungen

Akute und chronische fortschreitende Lebererkrankungen, Störung der Bilirubin-ausscheidung in die Galle (Dubin-Johnson- und Rotor-Syndrom), Störungen der Gallensekretion, Gallenabflußstörungen (Cholestase, auch in der Vorgeschichte); idiopathischer Ikterus oder Pruritus während einer früheren Schwangerschaft oder Östrogen-Gestagen-Behandlung.

Nach dem Abklingen einer Virushepatitis (Normalisierung der Leberparameter) sollten etwa sechs Monate vergehen, bevor man mit der Einnahme beginnt.

Fachinformation

Gefäß- und Stoffwechselerkrankungen

Vorausgegangene oder bestehende Blutgerinnsel (Thrombose, Embolie) in Venen bzw. Arterien (besonders Schlaganfall, Herzinfarkt);
therapiepflichtiger arterieller Bluthochdruck;
schwerer Diabetes (mellitus) mit Gefäßveränderungen (Mikroangiopathie);
Sichelzellenanämie;
schwere Fettstoffwechselstörungen, besonders wenn noch andere Risikofaktoren für kardiovaskuläre Störungen vorliegen;
Raucherinnen (siehe Warnhinweise).

Tumoren

Bösartige Tumoren (z. B. der Brust, der Gebärmutter oder Gebärmutter Schleimhaut), auch nach Behandlung bzw. Verdacht darauf. Vorausgegangene oder bestehende Lebertumoren.

Endometriumhyperplasie

Andere Erkrankungen

Bläschenausschlag während einer vorausgegangenen Schwangerschaft (Herpes gestationis); Mittelohrschwerhörigkeit (Otosklerose) mit Verschlechterung in vorausgegangenen Schwangerschaften; schwere Fettsucht, Migräne mit gleichzeitig bestehenden neurologischen Störungen.

Patientinnen mit diagnostisch nicht abgeklärten Genitalblutungen sollten von der Anwendung des Präparates ausgeschlossen werden.

Gründe für das sofortige Absetzen

Eingetretene Schwangerschaft.

Erste Anzeichen von Thrombophlebitiden oder thromboembolischen Erscheinungen.

Starke Oberbauchbeschwerden, Lebervergrößerung oder Anzeichen einer intraabdominalen Blutung (siehe auch Abschnitt Nebenwirkungen/Oberbauchbeschwerden).

Geplante Operationen (6 Wochen vorher) und für die Dauer der Ruhigstellung, beispielsweise nach Unfällen.

Erstmaliges Auftreten migräneartiger oder gehäuftes Auftreten ungewohnt starker Kopfschmerzen.

Akute sensorische Ausfälle (Seh-, Hörstörungen u. ä.).

Motorische Störungen (insbesondere Lähmungen).

Blutdruckanstieg auf ständige Werte über 140/90 mmHg.

Akute Entgleisung eines Diabetes mellitus.

Auftreten von Gelbsucht (Ikterus), Leberentzündung (Hepatitis), Juckreiz am ganzen Körper (generalisierter Pruritus), Gallenabflußstörungen (Cholestase) sowie auffällige Leberfunktionswerte.

Fachinformation

Zunahme epileptischer Anfälle.

Neu- oder Wiederauftreten einer Porphyrie (alle drei Formen, insbesondere Porphyria cutanea tarda).

6. Nebenwirkungen

Allgemeine Nebenwirkungen

Spannungsgefühl in den Brüsten,
Gewichtsschwankungen,
depressive Verstimmungen,
Veränderungen des Geschlechtstriebes,
Magenbeschwerden,
Übelkeit, Erbrechen,
Kopfschmerzen, Migräne,
Hörstörungen,
schlechtere Verträglichkeit von Kontaktlin-sen,
Chloasma.

Zyklusspezifische Nebenwirkungen

Zwischenblutungen:

Bei Zwischenblutungen ist die Einnahme von Mercilon im allgemeinen 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 bis 2 Tabletten (nicht jedoch über die letzte Tablette einer Packung hinaus) innerhalb von 4 bis 5 Tagen beseitigt werden. Sollten Durchbruchblutungen nicht sistieren oder sich wiederholen, ist der Arzt zu befragen. Zum Ausschluß eines organischen Leidens ist eine eingehende Untersuchung mit Abrasio indiziert. Das gleiche gilt bei Schmierblutungen, die mehrere Zyklen nacheinander in unregelmäßigen Abständen oder erstmalig nach längerer Anwendung von Mercilon 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:

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

Grunderkrankungen, die eine besondere Überwachung erfordern

Patientinnen mit Herz- und Nierenleiden, Migräne, Epilepsie und Asthma (auch in der Vorgeschichte), da diese krankhaften Zustände durch eine möglicherweise auftretende Flüssigkeitseinlagerung beeinflußt werden können; Frauen über 40 Jahre; außerdem Patientinnen mit Phlebitiden in der Vorgeschichte, stark ausgeprägter Neigung zu Varikosis, multipler Sklerose, Chorea minor, Tetanie, Diabetes mellitus sowie Neigung dazu, vorausgegangenen Lebererkrankungen, Fettstoffwechselstörungen, erheblichem Übergewicht, Grenzwerthypertonie, Uterus myomatosus, Endometriose, Mastopathie, Otosklerose.

Fachinformation

Die Einnahme hormonaler Empfängnisverhütungsmittel ist mit einem erhöhten Risiko venöser und arterieller thromboembolischer Krankheiten (z. B. venöser Thrombosen, Lungenembolien, Schlaganfall, Herzinfarkt) verbunden. Analysen epidemiologischer Studien über den Gebrauch von östrogenhaltigen oralen Kontrazeptiva lassen die Möglichkeit eines Zusammenhangs zwischen der verwendeten Östrogendosis und der Häufigkeit des Auftretens thromboembolischer Ereignisse erkennen. 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.

Wirkungen auf den Stoffwechsel

Nebennierenrinden- und Schilddrüsenfunktion:

Während der Einnahme östrogenhaltiger Präparate nehmen die Bindungsproteine für Steroidhormone und Schilddrüsenhormone und damit auch die Gesamtkonzentration an Kortikoidsteroiden und Schilddrüsenhormonen im Plasma zu. Da jedoch der Anteil des freien biologisch aktiven Hormons im wesentlichen unverändert bleibt, werden die Versorgungssituationen des Organismus bzw. die Nebennierenrinden- und Schilddrüsenfunktion so gut wie nicht beeinflusst.

Oberbauchbeschwerden, Leber und Galle:

Gallenwegserkrankungen werden bei der Langzeiteinnahme hormonaler Kontrazeptiva etwas häufiger beobachtet. Die mögliche Bildung von Gallensteinen unter östrogenhaltigen Präparaten wird widersprüchlich beurteilt.

In seltenen Fällen sind nach Anwendung hormonaler Wirkstoffe, wie sie auch dieses Präparat enthält, gutartige, noch seltener bösartige Veränderungen an der Leber (Lebertumoren) beobachtet worden, die vereinzelt zu lebensgefährlichen Blutungen in der Bauchhöhle 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.

Einfluß auf klinisch-chemische Normwerte:

Die Blutsenkungsgeschwindigkeit kann sich erhöhen, ohne daß eine Krankheit vorliegt. Ein Ansteigen der Serumkupfer- und -eisenwerte sowie der alkalischen Leukozytenphosphatase wurde beschrieben. Verschiedene andere Laborwerte können ebenfalls 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:

Fachinformation

Vereinzelt kann es zu Störungen des Folsäure- und Tryptophanstoffwechsels kommen. In solchen Fällen hat die Verabreichung von Vitamin B₆ therapeutischen Nutzen.

Das Mammakarzinom gehört zu den hormonabhängigen Tumoren. Für das Mammakarzinom sind seit langem Risikofaktoren, wie z. B. familiäre Disposition, frühe Menarche, späte Menopause (nach dem 52. Lebensjahr), Nulliparität, Stillkarenz, anovulatorische Zyklen etc., bekannt. Einige davon weisen auf die Möglichkeit hormoneller Einflüsse bei der Mammakarzinomentstehung hin, wobei Geschlechtshormone die Empfindlichkeit gegenüber anderen, die Krebsentstehung begünstigenden Faktoren erhöhen können. Allerdings sind Geschlechtshormone nur einer unter verschiedenen möglichen anderen, nicht mit der Einnahme hormonaler Kontrazeptiva verbundenen Risikofaktoren. Epidemiologische Studien, die die Möglichkeit eines Zusammenhangs zwischen hormonalen Kontrazeptiva und Brustkrebs untersuchten, 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.).

Sonstige Nebenwirkungen

Bestimmte Vaginalinfektionen, wie z. B. die Candidiasis, kommen häufiger vor. In Einzelfällen wurde das Auftreten von Brustsekretion und -vergrößerung, Hautausschlag und Erythema nodosum beobachtet.

7. Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Die empfängnisverhütende Wirksamkeit dieses Präparates kann durch die gleichzeitige Einnahme von Substanzen, die den biologischen Abbau von Steroidhormonen beschleunigen, z. B. Barbituraten, Rifampicin, Griseofulvin, Phenylbutazon und Antiepileptika (wie Barbexaclone, Carbamazepin, Phenytoin, Primidon), beeinträchtigt werden. Auch durch Veränderung der Darmflora infolge gleichzeitiger Einnahme von Antibiotika wie z. B. Ampicillin oder Tetracycline sind erniedrigte Wirkstoffspiegel beobachtet worden, ebenso nach der Einnahme von Aktivkohle. Dabei wurden sowohl erhöhte Raten von Zwischenblutungen als auch einzelne Schwangerschaften registriert.

Der Bedarf an Insulin oder anderen Antidiabetika kann infolge einer Senkung der Glukosetoleranz gesteigert sein.

Weitere Wechselwirkungen:

Während der Anwendung oraler Kontrazeptiva ist die Ausscheidung von Theophyllin oder Coffein vermindert, so daß daraus eine gesteigerte und verlängerte Wirkung von Theophyllin oder Coffein resultieren kann.

8. Warnhinweise

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

Fachinformation

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 Mercilon 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.

Für Desogestrel- und Gestoden-haltige KOK mit 20µg Ethinylestradiol zeigen die epidemiologischen Daten keine geringeres VTE-Risiko an als für die entsprechenden KOK mit 30µg Ethinylestradiol.

Alle diese Informationen sollten bei der Verschreibung von Mercilon 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 Herz- und Gefäßerkrankungen zu erkranken.

Das Risiko nimmt mit zunehmendem Alter und steigendem Zigarettenkonsum zu. Frauen sollen deshalb ab dem 30. bis 35. Lebensjahr nicht rauchen, wenn sie hormonhaltige Arzneimittel zur Verhütung einer Schwangerschaft einnehmen. Wenn auf das Rauchen nicht verzichtet wird, sollen andere Verhütungsmethoden angewendet werden.

9. Wichtigste Inkompatibilitäten

Inkompatibilitäten sind bisher nicht bekannt.

10. Dosierung mit Einzel- und Tagesgaben

Vor der Anwendung soll eine gründliche allgemeinärztliche (u. a. Messung des Blutdrucks, Körpergewicht, Untersuchung des Harns auf Zucker, gegebenenfalls auch Durchführung einer speziellen Leberdiagnostik) und gynäkologische Untersuchung (einschließlich der Mammæ und eines zytologischen Abstrichs) durchgeführt werden, um behandlungsbedürftige Krankheiten sowie Risikozustände feststellen und

Fachinformation

vor allem eine Schwangerschaft ausschließen zu können. Während der Anwendung empfehlen sich entsprechende Kontrollen in Abständen, die ein Jahr nicht überschreiten sollen.

Die Einnahme von täglich 1 Tablette 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 bis 25 Tage lang. Zusätzliche Einnahmenvorschriften für Frauen mit verkürztem oder unregelmäßigem Zyklus entfallen.

Wenn die 21 Tabletten einer Packung aufgebraucht sind, wird eine Pause von 7 Tagen eingelegt, in der es zu einer Entzugsblutung kommt.

Danach wird wieder mit der ersten Tablette einer neuen Packung begonnen.

11. Art und Dauer der Anwendung

Mercilon-Tabletten sind zum Einnehmen bestimmt.

Anwendung bei Jugendlichen

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

Anwendung nach Entbindung oder Abort

Im Anschluß an eine Entbindung (oder Fehlgeburt) sollte Mercilon 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 daran anschließende Zyklus infolge einer vorzeitigen Ovulation oft verkürzt. Falls bereits mit dem Einsetzen der ersten Blutung Mercilon eingenommen 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 Mercilon 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 einer Mercilon-Tablette zur gewohnten Zeit vergessen wurde, muß sie innerhalb von 12 Stunden nachgeholt werden. Bei einem Zeitabstand von mehr als 36 Stunden zur letzten Tablette ist der Konzeptionsschutz nicht mehr zuverlässig. Dennoch soll die Anwendung aus der angebrochenen Packung fortgesetzt werden, um eine vorzeitige Entzugsblutung zu vermeiden. Die vergessenen Tabletten 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

Fachinformation

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, nicht-hormonale 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

Die akute orale Toxizität von Ethinylestradiol und Desogestrel ist sehr gering. Wenn z. B. von Kindern mehrere Tabletten gleichzeitig eingenommen werden, sind toxische Symptome deshalb nicht zu erwarten. Symptome, die eventuell in einem solchen Fall auftreten können, sind Übelkeit und Erbrechen, bei jungen Mädchen leichte vaginale Blutungen. Eine spezifische Behandlung ist im allgemeinen nicht erforderlich; falls nötig, eine unterstützende Behandlung.

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

13.1 Pharmakologische Eigenschaften

Unter der kontinuierlichen Einnahme von Mercilon über 21 Tage wird die Ovulation gehemmt, das Endometrium proliferiert und sekretorisch umgewandelt. Auch der Zervixschleim wird in seiner Konsistenz verändert, wodurch eine Spermienasension verhindert wird.

Die niedrigste tägliche Dosis von Desogestrel für die vollkommene Ovulationshemmung beträgt 0,06 mg. Die volle Transformationsdosis beträgt 2,5 mg/Zyklus.

Nach Einnahme wird Desogestrel schnell absorbiert und in 3-Keto-desogestrel, seinen biologisch aktiven Metaboliten, umgewandelt. Diese Biotransformation verläuft ohne nachteiligen Einfluß auf die Leber.

13.2 Toxikologische Eigenschaften

In Ergänzung zu tierexperimentellen Studien wurde die Humanverträglichkeit dieser Wirkstoffmischung untersucht, um generelle Informationen über die Sicherheit Desogestrel enthaltender oraler Kontrazeptiva zu bekommen. Desogestrel allein, in einem Dosisbereich von 0,06 bis 0,225 mg pro Einzeldosis, und in Kombination mit 0,05 mg Ethinylestradiol ruft keine bemerkenswerten Effekte auf Labor- oder klinische Parameter hervor.

a) Akute Toxizität

Die akute Toxizität von Östrogenen und Gestagenen ist sehr gering. Einzelgaben von Desogestrel bzw. Desogestrel und Ethinylestradiol (EE) im Verhältnis 2,5 : 1 bis zum 10⁶fachen der Humandosis waren nicht letal und führten zu keinerlei toxischen Effekten. Die beobachteten Wirkungen waren den pharmakologischen Eigenschaften der Substanzen zuzuschreiben.

b) Subchronische und chronische Toxizität

Untersuchungen zur Toxizität nach wiederholter oraler Applikation wurden an Ratten und Hunden mit Desogestrel über einen Zeitraum von 26 Wochen in Dosen von <0,625 mg/kg/d sowie über einen Zeitraum von 52 Wochen in Dosen von <0,5

Fachinformation

mg/kg/d durchgeführt. Kombinationen von Desogestrel und EE im Verhältnis 2,5 : 1 wurden Ratten und Hunden über insgesamt 52 Wochen verabreicht.

Sowohl bei der alleinigen Gabe hoher Dosen von Desogestrel über längere Zeiträume als auch bei der Verabreichung der Kombination von Desogestrel und EE wurden bekannte Befunde erhoben, die als repräsentativ für Kombinationspräparate aus Gestagenen und EE gelten.

c) Reproduktionstoxizität

Mit Desogestrel allein sowie der kombinierten oralen Gabe von Desogestrel plus EE im Verhältnis 2,5 : 1 wurden Embryotoxizitätsstudien an Ratten und Kaninchen, Fertilitätsstudien an weiblichen Ratten und Postnatalstudien an laktierenden Ratten durchgeführt. Die Embryotoxizitätsstudien ergaben keine Hinweise auf ein teratogenes Potential.

Aus den Ergebnissen von Fertilitätsstudien mit Desogestrelgabe in einer oralen Dosierung von 5 µg/kg/d bis 2 mg/kg/d über sechs Wochen an weibliche Ratten wurde die Schlußfolgerung gezogen, daß keine nachteiligen Auswirkungen auf die prä- und postnatale Entwicklung der F₁-Generation existieren.

In ähnlich angelegten Fertilitätsstudien mit der sechswöchigen oralen Gabe einer Kombination von 0,5 mg/kg/d Desogestrel plus 0,2 mg/kg/d EE und einem therapiefreien Intervall bis zum Paarungszeitpunkt von zwei und vier Wochen wurde eine Restitution der Fertilität der F₀-Weibchen sowie eine ungestörte Entwicklung der Fertilität der F₁-Generation demonstriert.

Die orale Gabe von <2 mg/kg/d Desogestrel oder <0,25 mg/kg/g Desogestrel plus <0,1 mg/kg/d EE post partum beeinflusste weder Laktation und Status der Muttertiere noch Entwicklung und Fertilität der F₁-Generation.

Die Plazentagängigkeit sowie das Verhältnis von embryonalfetaler Dosis zur maternalen Serumkonzentration sind für die Desogestrel/EE-Wirkstoffmischung nicht bestimmt worden, da einerseits Schwangerschaft eine absolute Gegenanzeige für die Einnahme dieses Kontrazeptivums ist, andererseits die mit Desogestrel und seiner Kombination mit EE gewonnenen Erkenntnisse aus tierexperimentellen Untersuchungen zur Reproduktionstoxizität hierfür keinen Anlaß gegeben haben.

Erfahrungen beim Menschen liegen für dieses Präparat bisher nicht vor.

d) Mutagenes Potential

Zur Prüfung des mutagenen Potentials von Desogestrel wurden ein Ames-Test in vitro sowie ein Mikronukleus-Test bei weiblichen Ratten in vivo durchgeführt. Es ergaben sich keine Hinweise auf mutagene Wirkungen.

e) Tumorigenes Potential

Zur Ermittlung des tumorigenen Potentials wurden Untersuchungen an Ratten und Mäusen mit Desogestrel allein sowie mit der Kombination von Desogestrel und EE vorgenommen.

In der höchsten Dosierung (0,5 mg/kg/d, ca. das 200fache der Humandosis) bewirkte die orale Gabe von Desogestrel über 81 Wochen bei Mäusen eine scheinbar erhöhte Mortalität. Außerdem wurden singuläre Mammakarzinome in den Behandlungsgruppen sowie eine scheinbar erhöhte Rate maligner Lebertumoren gefunden.

Bei der kombinierten oralen Gabe von <0,5 mg/kg/d Desogestrel plus <0,2 mg/kg/d EE über 80 Wochen an Mäuse war die Zahl maligner Lebertumoren in der niedrigen und mittleren Dosierung gleich, in der hohen Dosierung sogar wesentlich geringer als bei den Kontrollen. Auch in der Kontrollgruppe wurde ein Mammakarzinom registriert, was die Befunde in den Behandlungsgruppen relativiert. Bei den hochdosierten Tieren war die Zahl benigner Hypophysenadenome deutlich erhöht. Die Mortalität war in der hochdosierten Gruppe ebenfalls scheinbar erhöht.

Bei der oralen Gabe von Desogestrel über 2 Jahre an Ratten wurde weder eine dosisabhängige Steigerung der Mortalität in den Behandlungsgruppen noch eine erhöhte Rate sexualhormonassoziierter Tumoren beobachtet.

Bei der kombinierten oralen Gabe an Ratten über 2 Jahre war in der höchsten Dosierung von <0,5 mg/kg/d Desogestrel plus <0,2 mg/kg/d EE (ca. das 250fache der Humandosis) die Mortalität, die Zahl benigner Hypophysenadenome sowie die Zahl von Adenokarzinomen der Mamma erhöht.

13.3 Pharmakokinetik

Bindung:

3-Keto-desogestrel wird zu 98 % an Plasmaproteine (Albumin, SHBG) gebunden. Während des Einnahmezyklus steigt die SHBG-Konzentration in Abhängigkeit vom zugeführten Ethinylestradiol bis zum 21. Tag ständig an. Die Plasmaspiegel der nichtproteingebundenen Fraktion von 3-Keto-desogestrel bleiben vom etwa 10. Tag an konstant.

Verteilung:

Tierexperimentelle Untersuchungen zeigen, daß Desogestrel nach Aufnahme in den Körper einer schnellen Verteilung in Organe und Gewebe unterliegt, eine Retention des Stoffes und seiner Metaboliten jedoch nicht gegeben ist. Ergebnisse aus Steady-state-untersuchungen und Daten zur Ausscheidung zeigen, daß Desogestrel im weiblichen Organismus nicht akkumuliert.

Ausscheidung und Halbwertszeit:

Die terminale Halbwertszeit von Ethinylestradiol im Plasma ($t_{1/2\beta}$) beträgt 13,1 bis 27 Stunden. Ethinylestradiol wird zu ca. 40 % mit dem Harn und zu ca. 60 % mit dem Stuhl ausgeschieden. Bei der täglichen Gabe von Desogestrel baut sich innerhalb von 7 Tagen ein Gesamtplateau (Steady state) auf, vergleichbar dem physiologischen Anstieg des Progesterons im unbehandelten natürlichen Zyklus. Die Halbwertszeit des 3-Keto-desogestrels beträgt ca. 21 Stunden. Ca. 45 % werden renal ausgeschieden, ca. 30 % mit dem Stuhl.

Tierexperimentellen Untersuchungen zufolge darf die mit der Muttermilch ausgeschiedene Menge des oral zugeführten Gestagens als gering (0,1 bis 0,27 %) bezeichnet werden.

13.4 Bioverfügbarkeit

Ethinylestradiol wird sehr rasch und nahezu vollständig resorbiert. Nach oraler Gabe von 0,02 mg Ethinylestradiol (in Kombination mit 0,150 mg Desogestrel) über 21 Tage kann die Bioverfügbarkeit von Ethinylestradiol aus dieser Kombination am 21. Tag wie folgt beschrieben werden: der maximale Plasmaspiegel wird nach ca. 1,5 bis 2 Stunden ($t_{ss,max}$) erreicht, die Höhe des Plasmaspiegels liegt bei 64 pg/dl

Fachinformation

($C_{ss,max}$). Die Fläche unter der Kurve berechnet sich im Mittel mit 315 pg/dl ($AUC_{ss,max,0-24\ h}$).

Auch Desogestrel wird rasch und vollständig resorbiert. Nach oraler Gabe von 0,150 mg Desogestrel (in Kombination mit 0,02 mg Ethinylestradiol) über 21 Tage kann die Bioverfügbarkeit von Desogestrel aus dieser Kombination am 21. Tag wie folgt beschrieben werden: der maximale Plasmaspiegel des aktiven Hauptmetaboliten 3-Keto-desogestrel wird nach ca. 1,5 Stunden ($t_{ss,max}$) erreicht, die Höhe des Plasmaspiegels liegt bei 3,6 ng/ml ($C_{ss,max}$). Die Fläche unter der Kurve beträgt im Mittel 40 ng/ml ($AUC_{ss,max,0-24\ h}$).

14. Sonstige Hinweise

keine

15. Dauer der Haltbarkeit

Die Dauer der Haltbarkeit beträgt 3 Jahre.

Nach Ablauf des Verfallsdatums soll das Arzneimittel nicht mehr angewendet werden.

16. Besondere Lager- und Aufbewahrungshinweise

keine vorgesehen

16a. Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung von nicht verwendeten Arzneimitteln

nicht erforderlich

17. Darreichungsformen und Packungsgrößen

1 x 21 Tabletten (N 1)
3 x 21 Tabletten (N 3)
6 x 21 Tabletten

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: (0 41 54) 806 0
Telefax: (0 41 54) 806 240