

(geändert in)

---

### 1. Bezeichnung des Arzneimittels

Femodene

### 2. Verschreibungsstatus/Apothekenpflicht

*Verschreibungspflichtig*

Dieses Arzneimittel enthält eine Stoffkombination, deren Wirkung in der medizinischen Wissenschaft noch nicht allgemein bekannt ist. Für dieses Arzneimittel hat der pharmazeutische Unternehmer der zuständigen Bundesoberbehörde einen Erfahrungsbericht nach § 49 Abs. 6 AMG vorzulegen.

### 3. Zusammensetzung des Arzneimittels

#### 3.1 Stoff- oder Indikationsgruppe

Sexualhormone/Kontrazeptiva

Einphasenpräparate mit Ethinylestradiol.

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

##### – arzneilich wirksame Bestandteile

1 Dragee enthält

0,075 mg Gestoden und

0,03 mg Ethinylestradiol.

##### – andere Bestandteile

Natriumcalciumedetat 6H<sub>2</sub>O, Lactose, Magnesiumstearat, Maisstärke, Polyvidon, Calciumcarbonat (E 170), Macrogol 6000, Talkum, Saccharose und Montanglycolwachs.

### 4. Anwendungsgebiete

Konzeptionsverhütung.

### 5. Gegenanzeigen

Schwangerschaft, schwere Leberfunktionsstörungen (auch Dubin-Johnson- und Rotor-Syndrom), vorausgegangene oder bestehende Lebertumoren; vorausgegangene oder bestehende venöse und arterielle thromboembolische Krankheiten sowie dazu disponierende Zustände (z. B. Defekte des Gerinnungssystems mit Thromboseneigung, bestimmte Herzkrankheiten), schwerer Diabetes mellitus mit Gefäßveränderungen, Sichelzellenanämie, Fettstoffwechselstörungen, schwerere Formen der Hypertonie, un-geklärte uterine Blutungen, Migraine accompagnée, Raucherinnen (siehe Warnhinweise), Mamma- oder Endometriumkarzinom bzw. Verdacht darauf (auch nach Behandlung); idiopathischer Schwangerschaftsikerus oder schwerer Schwangerschaftspruritus sowie Herpes gestationis in der Anamnese, Otosklerose mit Verschlechterung in vorangegangenen Schwangerschaften.

Gründe für das sofortige Absetzen: Kopf-schmerzen, die erstmalig migräneartig oder häufiger ungewohnt stark auftreten, akute sensorische Störungen, Wahrnehmungsstörungen (Seh-, Hörstörungen) sowie Bewegungsstörungen, insbesondere Lähmun-gen (mögliche erste Anzeichen eines Schlaganfalls), erste Anzeichen von Thrombophlebitiden oder thromboembolischen Erscheinungen sowie geplante Operationen (6 Wochen vorher) und längere Immobilisation (z. B. nach Unfällen), Auftreten von Ikterus, anikterischer Hepatitis oder generalisiertem

Pruritus, Zunahme epileptischer Anfälle, stärkerer Blutdruckanstieg, Schwangerschaft.

In seltenen Fällen sind nach Anwendung von Steroidhormonen, wie sie Femodene enthält, gutartige, noch seltener bösartige Lebertumoren 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 werden.

### 6. Nebenwirkungen

Vereinzelt Spannungsgefühl in den Brüsten, Magenbeschwerden, Übelkeit, Kopfschmerzen, Beeinflussung des Körpergewichts und der Libido, depressive Verstimmungen, Chloasma, Zwischenblutungen.

In Einzelfällen wurde eine schlechtere Verträglichkeit von Kontaktlinsen beobachtet.

Wirkung auf das Brustdrüsengewebe: Geschlechtshormone haben einen Einfluß auf das Brustdrüsengewebe, wodurch seine Empfindlichkeit gegenüber anderen, die Krebsentstehung begünstigenden Faktoren erhöht werden kann. Allerdings sind Geschlechtshormone nur einer unter verschiedenen möglichen anderen, nicht mit der Einnahme hormonaler Empfängnisverhütungsmittel verbundenen Risikofaktoren. Epidemiologische Studien, die die Möglichkeit eines Zusammenhangs zwischen hormonalen Empfängnisverhütungsmitteln 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.

In Einzelfällen wurde das Auftreten von Brustsekretion und -vergrößerungen beobachtet.

In folgenden Fällen ist eine sorgfältige Überwachung durch den Arzt erforderlich: Diabetes mellitus, Hypertonie, Varikosis, Phlebitis, Otoklerose, multiple Sklerose, Epilepsie, Chorea minor, Porphyrie, latente Tetanie, gutartige Gebärmuttergeschwulst, Endometriose oder Mastopathie.

Auch Frauen über 40 Jahre und Frauen mit vorausgegangenen Venenentzündungen sowie Neigung zu Diabetes sollten besonders überwacht werden.

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, Hypertonie, Störung der Blutgerinnung oder des Fettstoffwechsels, erhebliches Übergewicht, Varizen, vorausgegangene Phlebitiden 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.

### 7. Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

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

(geändert in)

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

### 8. Warnhinweise

Wegen der Möglichkeit erheblicher Gesundheitsschäden durch thromboembolische Ereignisse (siehe Nebenwirkungen) sind begünstigende Faktoren (z. B. Varizen, vorausgegangene Phlebitiden 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 Femodene 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 Femodene berücksichtigt und in die Beratung über die Wahl der Methode zur Empfängnisverhütung einbezogen werden.

Frauen, die älter als 30 Jahre sind, sollen nicht rauchen, wenn sie hormonhaltige Kontrazeptiva erhalten (erhöhtes „relatives Risiko“ für Thromboembolien, speziell arterielle Thrombosen, bei Raucherinnen).

### 9. Wichtigste Inkompatibilitäten entfällt

### 10. Dosierung mit Einzel- und Tagesgaben

Vor der Anwendung soll eine gründliche allgemeine (Körpergewicht, Blutdruck, Herz, Beine und Haut, Untersuchung des Harns auf Zucker, gegebenenfalls auch Durchführung einer speziellen Leberdiagnostik) sowie gynäkologische Untersuchung (einschließlich der Mammæ und eines zytologischen Abstrichs von Portio und aus Cervix uteri) durchgeführt und eine sorgfältige Familienanamnese

erhoben werden, um behandlungsbedürftige Krankheiten sowie Risikozustände feststellen zu können. Störungen des Gerinnungssystems sind auszuschließen, wenn bei Blutsverwandten bereits im jüngeren Alter thromboembolische Krankheiten (z. B. tiefe Venenthrombosen, Schlaganfall, Herzinfarkt) aufgetreten sind. Eine Schwangerschaft ist auszuschließen. Während der Anwendung empfehlen sich Kontrollen in etwa halbjährlichen Abständen.

Die Einnahme von täglich 1 Dragee wird am 1. Tag des Zyklus (1. Tag der Monatsblutung) begonnen, auch dann, wenn zuvor ein anderes Präparat zur hormonalen Kontrazeption genommen wurde. Der erste Anwendungszyklus ist dann nur 23 – 25 Tage lang. Zusätzliche Einnahmевorschriften für Frauen mit verkürztem oder unregelmäßigem Zyklus entfallen.

Nachdem die Packung aufgebraucht ist, wird eine Pause von 7 Tagen eingelegt, in der es zu einer Entzugsblutung kommt. Vier Wochen nach Einnahmebeginn, d. h. am gleichen Wochentag, fängt man mit der nächsten Femodene-Packung an usw.

### 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 Femodene 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 Femodene bereits mit dem Einsetzen der ersten Blutung 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 mit der Einnahme von Femodene ausnahmsweise bis zum 12. (jedoch nicht vor dem 7.) Tag post partum bzw. bis zum 5. Tag post abortum zu beginnen.

#### ☐ *Anwendung während der Laktation*

Bei Anwendung von Femodene während der Stillzeit ist zu bedenken, daß während der ersten Einnahmezeit die Milchproduktion reduziert sein kann. Außerdem werden geringste Wirkstoffmengen mit der Milch ausgeschieden.

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

#### ☐ *Unregelmäßige Einnahme*

Wenn die Einnahme eines Femodene-Dragees zur gewohnten Zeit vergessen wurde, muß sie innerhalb von 12 Stunden nachgeholt werden. Bei einem Zeitabstand von mehr als 36 Stunden zum letzten Dragee 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).

### ☐ *Ausbleiben der Entzugsblutung*

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

### ☐ *Verhalten bei Zwischenblutungen*

Bei Zwischenblutungen ist die Einnahme von Femodene unbedingt fortzusetzen.

Schmierblutungen sistieren meist von selbst oder können — ebenso wie die Zwischenblutungen in Menstruationsstärke (Durchbruchblutungen) — durch zusätzliche Gabe von täglich 1 – 2 Tabletten Progynon C (nicht jedoch über das letzte Dragee einer Packung Femodene 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 Femovan auftreten. In diesen Fällen werden die Blutungen meist durch organische Veränderungen und nicht durch das Präparat verursacht.

### ☐ *Verhalten bei Erbrechen, Darmaffektionen u. a. 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**

Erfahrungen zur Überdosierung beim Menschen liegen nicht vor.

## **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.

### 13.2 Toxikologische Eigenschaften

Mit den beiden Wirkstoffkomponenten Ethinylestradiol und Gestoden 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 von Ethinylestradiol, Gestoden oder der Kombination an Mäusen, Ratten, Hunden und Affen ergaben sich keine Befunde, die auf ein besonderes Anwendungsrisiko beim Menschen hinweisen.

Tierexperimentelle Studien an Mäusen, Ratten, Hunden und Affen zur Beurteilung eines möglichen tumorigenen Effekts nach wiederholter Verabreichung ergaben keine Befunde, die beim Menschen nach bestimmungsgemäßer Anwendung des Präparates ein tumorigenes Potential erwarten lassen. Dennoch muß daran gedacht werden, daß Sexualsteroiden das Wachstum hormonabhängiger Gewebe und Tumoren fördern können.

Reproduktionstoxikologische Untersuchungen mit Ethinylestradiol zum Studium des Einflusses auf die Embryonalentwicklung (Ratte, Kaninchen) und mit der Kombination zur Untersuchung von Substanzeffekten auf die Fertilität der Elterntiere (Ratte), die Embryonalentwicklung (Ratte, Kaninchen), die Geburt, die Laktation, und die 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-vitro und In-vivo-Studien mit Ethinylestradiol und Gestoden ergaben keine Hinweise auf ein mutagenes Potential.

### 13.3 Pharmakokinetik

#### 1. Gestoden (GEST)

Nach oraler Gabe wird GEST rasch und vollständig resorbiert. Nach einmaliger oraler Gabe von Femodene werden etwa nach 1 Stunde maximale Gestodenspiegel von 4 ng/ml Serum gefunden. Die postmaximalen Wirkstoffkonzentrationen sinken in zwei Phasen ab. Die terminale Halbwertszeit beträgt 12 – 15 Stunden. Für GEST wurde ein scheinbares Verteilungsvolumen von etwa 0,7 l/kg und eine metabolische Clearance von etwa 0,8 ml/min/kg ermittelt. GEST wird in Form von Metaboliten ausgeschieden. Die GEST-Metabolite werden mit dem Harn und den Faeces in einem Verhältnis von etwa 6 : 4 ausgeschieden. Die Ausscheidungsrate ist durch eine Halbwertszeit von etwa 1 Tag gekennzeichnet. Die Biotransformation von GEST folgt den bekannten Wegen des Steroidmetabolismus. Es sind keine pharmakologisch aktiven Metabolite von GEST bekannt.

GEST liegt im Serum überwiegend in proteingebundener Form vor. Die wichtigsten Bindungsproteine für GEST sind Albumin und SHBG. Lediglich 1 – 2 % des GEST liegt in freier Form vor, aber etwa 50 – 70 % sind spezifisch an SHBG gebunden. Die relative Verteilung (frei, Albumin-gebunden, SHBG-gebunden) hängt von der SHBG-Konzentration im Serum ab. Als Folge einer Induktion der Syntheserate des Bindungsproteins nimmt die SHBG-gebundene Fraktion des GEST auf über 85 % zu, während die freie und die Albumin-gebundene Fraktion abnehmen.

Während eines Behandlungszyklus mit Femodene steigen die maximalen Gestodenspiegel im Serum um den Faktor 2,8 an. Die mittleren Serumspegel erhöhen sich um etwa den Faktor 4, wobei während der zweiten Zyklushälfte ein Plateau erreicht wird. Die Pharmakokinetik des GEST ist abhängig von der Höhe der SHBG-Spiegel im Serum. Unter der Behandlung mit Femodene wird im Verlaufe eines Zyklus ein Anstieg der SHBG-Spiegel etwa um den Faktor 3 beobachtet.

Aufgrund der hohen Bindungsaffinität des GEST an SHBG, wird die Zunahme der SHBG-Konzentrationen von einem Anstieg der Gestodenspiegel begleitet. Nach drei Behandlungszyklen ändert sich das Ausmaß der SHBG-Induktion nicht mehr. Die absolute Bioverfügbarkeit von GEST beträgt 99 % der verabreichten Dosis.

## **2. Ethinylestradiol (EE<sub>2</sub>)**

Oral verabreichtes EE<sub>2</sub> wird rasch und vollständig resorbiert. Nach einmaliger oraler Gabe von Femodene werden nach 1,4 Stunden maximale EE<sub>2</sub>-Spiegel von 82 pg/ml im Serum gefunden. Die postmaximalen EE<sub>2</sub>-Konzentrationen sinken in zwei Phasen mit Halbwertszeiten von etwa 1 – 2 Stunden und etwa 20 Stunden ab. Aus analytischen Gründen können diese Parameter nur nach der Verabfolgung höherer Dosen berechnet werden. Für EE<sub>2</sub> wurde ein scheinbares Verteilungsvolumen von etwa 5 l/kg und eine metabolische Clearance von etwa 5 ml/min/ kg ermittelt. EE<sub>2</sub> wird in hohem Ausmaß, aber nicht spezifisch, an Albumin gebunden. Etwa 2 % der Substanz liegen in freier Form vor. Während der Resorption und der ersten Passage durch die Leber, wird EE<sub>2</sub> metabolisiert, woraus sich eine eingeschränkte und variable Bioverfügbarkeit ergibt. Unverändertes EE<sub>2</sub> wird nicht ausgeschieden. Die Metabolite von EE<sub>2</sub> werden mit dem Harn und den Faeces in einem Verhältnis von etwa 4 : 6 ausgeschieden. Die Ausscheidungsrate ist durch eine Halbwertszeit von etwa 1 Tag gekennzeichnet.

Entsprechend der terminalen Halbwertszeit der Disposition von EE<sub>2</sub> aus dem Serum und der täglichen Einnahme des Arzneistoffes, beobachtet man gegenüber der Einmalgabe einen Anstieg der EE<sub>2</sub>-Konzentrationen um etwa 30 – 40 %, wobei nach etwa 3 – 4 Tagen ein Plateau erreicht wird.

Während der Laktationsphase können etwa 0,02 % der täglichen maternalen Dosis über die Muttermilch vom Neugeborenen aufgenommen werden.

Die Bioverfügbarkeit von EE<sub>2</sub> kann durch andere Arzneistoffe in beide Richtungen verändert werden. Es gibt jedoch keine Interaktion mit hohen Dosen von Vitamin C. Bei wiederholter Einnahme induziert EE<sub>2</sub> die hepatische Synthese von SHBG und CBG. Das Ausmaß der SHBG-Induktion ist jedoch abhängig von der chemischen Struktur und der Dosis des gleichzeitig verabreichten Gestagens. Unter der Behandlung mit Femodene wurde ein Anstieg der SHBG-Spiegel von 69 nmol/l auf 198 nmol/l im 1. Zyklus und auf 210 nmol/l im 3. Zyklus beobachtet, während die CBG-Spiegel im 1. Zyklus von 37 mg/ml auf 85 mg/ml stiegen und im weiteren Verlauf konstant bleiben.

## **14. Sonstige Hinweise**

### ☐ *Kontrazeptive Wirksamkeit*

Die Pille gehört zu den sichersten Verhütungsmitteln. Bei korrekter Einnahme ist das Risiko, schwanger zu werden, äußerst gering.

### ☐ *Leber*

Nach dem Abklingen einer Virushepatitis (Normalisierung der Leberparameter) sollten etwa sechs Monate vergehen, bevor man Präparate wie Femodene anwendet.

### ☐ *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 Femodene aufgrund der ausgeprägten Dissoziation zwischen gestagener und androgener Partialwirkung von Gestoden wesentlich schwächer als unter vergleichbaren Ovulationshemmern. Klinisch tritt sie jedoch nicht 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 Femovan 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 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.

### ☐ *Nebennierenrinden- und Schilddrüsenfunktion*

Während der Einnahme estrogenhaltiger Präparate nehmen die Bindungsproteine für Steroidhormone 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 Serumeisenwerte sowie der alkalischen Leukozytenphosphatase wurde beschrieben.

### ☐ *Fettstoffwechsel*

Der Cholesterinspiegel wird meist normal oder sogar erniedrigt gefunden, die Phospholipide steigen im allgemeinen leicht an, während sich die Triglyceride im Plasma durch gestodenhaltige Präparate mit niedrigem Estrogenanteil nur geringfügig verändern. Die HDL-Werte sinken unter Femodene nicht ab, sie sind z. T. sogar erhöht.

### ☐ *Andere Stoffwechselfunktionen*

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

## **15. Dauer der Haltbarkeit**

Dem Verfalldatum liegt eine Haltbarkeitsdauer von 5 Jahren zugrunde.

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

keine

## **17. Darreichungsformen und Packungsgrößen**

21 Dragees N1  
in Kalenderpackung  
3 x 21 Dragees N3  
6 x 21 Dragees

## **18. Stand der Information**

**Mai 2002**

## **19. Name oder Firma und Anschrift des pharmazeutischen Unternehmers**

MPA Pharma GmbH  
Otto-Hahn-Straße 11

Telefon: (0 4154) 806-0  
Telefax: (04151) 806-240