

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

### Femikadin® 20

20 Mikrogramm/100 Mikrogramm  
Filmtabletten

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Filmtablette enthält 20 Mikrogramm Ethinylestradiol und 100 Mikrogramm Levonorgestrel

1 Filmtablette enthält 36,56 mg Lactose-Monohydrat

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Filmtabletten

Weiß, runde, konvexe Filmtabletten.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Hormonale Kontrazeption.

Bei der Entscheidung, Femikadin 20 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 Femikadin 20 mit dem anderer kombinierter hormonaler Kontrazeptiva (KHK) verglichen werden (s. Abschnitte 4.3 und 4.4).

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

#### Art der Anwendung

Zum Einnehmen

#### Dosierung

Die Tabletten müssen jeden Tag, etwa zur gleichen Zeit, falls erforderlich mit etwas Flüssigkeit, in der auf der Blisterpackung angegebenen Reihenfolge eingenommen werden. Über 21 aufeinander folgende Tage muss jeweils 1 Tablette täglich eingenommen werden. Mit der Einnahme der Tabletten aus der nächsten Packung wird nach einer 7-tägigen Einnahmepause begonnen, in der es üblicherweise zu einer Abbruchblutung kommt. Diese beginnt in der Regel 2 bis 3 Tage nach Einnahme der letzten Tablette und kann noch andauern, wenn mit der Einnahme aus der nächsten Packung begonnen wird.

#### Beginn der Einnahme von Femikadin 20

- **Keine vorherige Verwendung hormonaler Kontrazeptiva (im letzten Monat):**

Mit der Tabletteneinnahme ist am 1. Tag des natürlichen Zyklus (d.h. am 1. Tag der Menstruationsblutung) zu beginnen. Wenn die Einnahme zwischen Tag 2 und 5 begonnen wird, wird während der ersten 7 Tage des ersten Einnahmezyklus eine zusätzliche empfängnisverhütende Maßnahme empfohlen.

- **Wechsel von einem anderen kombinierten hormonalen Kontrazeptivum (KOK, Vaginalring, transdermales Pflaster):**

Mit der Einnahme von Femikadin 20 soll bevorzugt am Tag nach der Einnahme

der letzten wirkstoffhaltigen Tablette des zuvor eingenommenen Kombinationspräparates (oder nach der Entfernung des Rings oder Pflasters) begonnen werden, spätestens aber am Tag nach dem üblichen Tabletten-freien (Ring-freien, Pflaster-freien) Intervall, beziehungsweise am Tag nach der Einnahme der letzten Wirkstoff-freien Tablette des zuvor eingenommenen Kombinationspräparates.

- **Wechsel von einem Gestagenmonopräparat („Pille“, Injektion, Implantat) oder von einem Intrauterinsystem (IUS):**

Bei vorheriger Einnahme der Minipille kann an jedem beliebigen Tag gewechselt werden (die Umstellung von einem Implantat oder Intrauterinsystem muss am Tag der Entfernung erfolgen, die von einem Injektionspräparat zu dem Zeitpunkt, an dem die nächste Injektion fällig wäre). Jedoch ist in allen Fällen während der ersten 7 Tage der Tabletteneinnahme eine zusätzliche empfängnisverhütende Maßnahme erforderlich.

- **Nach einem Abort im ersten Trimenon:**

Es kann sofort mit der Einnahme begonnen werden. In diesem Fall sind keine zusätzlichen empfängnisverhütenden Maßnahmen erforderlich.

- **Nach Geburt oder Abort im zweiten Trimenon:**

Anwendung in der Stillzeit siehe Abschnitt 4.6.

Die Einnahme sollte an den Tagen 21 bis 28 nach einer Geburt oder einem Abort im zweiten Trimenon begonnen werden. Bei einem späteren Einnahmebeginn muss während der ersten 7 Tage der Tabletteneinnahme zusätzlich eine Barrieremethode angewendet werden. Wenn jedoch bereits Geschlechtsverkehr stattgefunden hat, muss vor Beginn der Einnahme eine Schwangerschaft ausgeschlossen oder die erste Menstruationsblutung abgewartet werden.

#### Vorgehen bei vergessener Tabletten-einnahme:

Femikadin 20 enthält eine sehr niedrige Dosierung der beiden Hormone und demzufolge ist die Spanne der kontrazeptiven Wirksamkeit sehr eng, wenn eine Tablette vergessen wurde.

Wird die Tablette **innerhalb von 12 Stunden** nach dem üblichen Einnahmezeitpunkt eingenommen, ist der kontrazeptive Schutz nicht eingeschränkt. Die Einnahme der vergessenen Tablette soll in diesem Fall sofort nachgeholt werden. Alle darauf folgenden Tabletten sind dann wieder zur gewohnten Zeit einzunehmen.

Wenn der Einnahmezeitpunkt um **mehr als 12 Stunden** überschritten wurde, kann der Kontrazeptionsschutz vermindert sein. Bei vergessenen Tabletteneinnahmen sind grundsätzlich 2 Punkte zu beachten:

1. Die Einnahme der Tabletten darf nie länger als 7 Tage unterbrochen werden.
2. Um eine ausreichende Suppression des Hypothalamus-Hypophysen-Ovarialsystems zu erreichen, ist eine ununterbro-

chene Einnahme der Tabletten über 7 Tage erforderlich.

#### Entsprechend können für die tägliche Praxis folgende Empfehlungen gegeben werden:

##### 1. Woche:

Die Anwenderin sollte die letzte vergessene Tablette einnehmen, sobald sie merkt, dass sie diese vergessen hat, selbst wenn dies bedeutet, dass sie zwei Tabletten zur gleichen Zeit einnimmt. Die weitere Tabletten-einnahme erfolgt dann zur gewohnten Zeit. In den nächsten 7 Tagen soll jedoch zusätzlich eine Barrieremethode, z.B. ein Kondom, angewendet werden. Wenn in den vorausgegangenen 7 Tagen Geschlechtsverkehr stattgefunden hat, sollte die Möglichkeit einer Schwangerschaft in Betracht gezogen werden. Das Risiko einer Schwangerschaft ist umso höher, je mehr Tabletten vergessen wurden und je näher dies zeitlich an der Einnahmepause liegt.

##### 2. Woche:

Die Anwenderin sollte die letzte vergessene Tablette einnehmen, sobald sie bemerkt, dass sie diese vergessen hat, auch wenn dies bedeutet, dass zwei Tabletten zur gleichen Zeit einzunehmen sind. Die weitere Einnahme der Tabletten erfolgt dann zur üblichen Zeit. Vorausgesetzt, dass die Einnahme der Tabletten an den 7 Tagen vor der ersten vergessenen Tablette korrekt erfolgt ist, besteht keine Notwendigkeit, zusätzliche Maßnahmen zur Empfängnisverhütung anzuwenden. War dies nicht der Fall oder wurde mehr als 1 Tablette vergessen, soll die Anwendung zusätzlicher kontrazeptiver Maßnahmen über 7 Tage empfohlen werden.

##### 3. Woche:

Aufgrund des bevorstehenden 7-tägigen einnahmefreien Intervalls ist ein voller Konzeptionsschutz nicht mehr gewährleistet. Jedoch lässt sich eine Herabsetzung der empfängnisverhütenden Wirkung durch eine Anpassung des Einnahmeschemas verhindern. Bei Einhalten einer der beiden folgenden Vorgehensweisen besteht daher keine Notwendigkeit zusätzlicher kontrazeptiver Maßnahmen, vorausgesetzt, die Tabletteneinnahme an den 7 Tagen vor der ersten vergessenen Tablette erfolgte korrekt. Wenn dies nicht der Fall ist, soll die Anwenderin wie unter Punkt 1 beschrieben vorgehen und außerdem in den nächsten 7 Tagen zusätzliche Maßnahmen zur Empfängnisverhütung anwenden.

1. Die Anwenderin soll die Einnahme der letzten vergessenen Tablette so schnell wie möglich nachholen, auch wenn dies bedeutet, dass zwei Tabletten zur gleichen Zeit eingenommen werden. Die Einnahme der restlichen Tabletten erfolgt dann wieder zur üblichen Zeit. Mit der Einnahme der Tabletten aus der nächsten Blisterpackung wird direkt nach Aufbrauchen der Tabletten der aktuellen Blisterpackung begonnen, d.h., zwischen den beiden Packungen liegt kein einnahmefreies Intervall. Es ist unwahrscheinlich, dass es bei der Anwenderin vor Aufbrauchen der zweiten Packung zu einer Abbruchblutung kommt, allerdings können noch während der Einnahme

Schmier- oder Durchbruchblutungen auftreten.

- Es ist auch möglich, die Einnahme der Tabletten aus der angebrochenen Blisterpackung abbrechen. Die Anwenderin muss dann eine tablettenfreie Zeitspanne von bis zu 7 Tagen (einschließlich der Tage, an denen sie die Tabletten vergessen hat), einhalten und anschließend mit einer neuen Packung fortfahren.

Wenn die Anwenderin mehrere Tabletten vergessen hat und danach in der ersten normalen Einnahmepause keine Abbruchblutung eingetreten ist, muss die Möglichkeit einer Schwangerschaft in Betracht gezogen werden.

#### Verhalten bei gastrointestinalen Störungen

Bei schweren gastrointestinalen Störungen werden die Wirkstoffe möglicherweise nicht vollständig aufgenommen und es sollten zusätzliche empfängnisverhütende Maßnahmen angewendet werden. Falls es innerhalb von 3–4 Stunden nach der Tabletteneinnahme zu Erbrechen oder schwerem Durchfall kommt, gelten dieselben Anwendungshinweise wie bei vergessener Tabletteneinnahme. Wenn die Anwenderin nicht von ihrem Einnahmeschema abweichen möchte, muss sie die Ersatztablette aus einer anderen Blisterpackung entnehmen.

#### Verschiebung des Termins der Periode und Veränderung des Wochentags des Periodenbeginns

Um die Menstruation hinauszuschieben, sollte die Anwenderin nach Aufbrauchen einer Blisterpackung direkt ohne einnahmefreies Intervall mit der Tabletteneinnahme aus der nächsten Packung Femikadin 20 fortfahren. Die Entzugsblutung kann so lange wie gewünscht verzögert werden, maximal bis zum Ende der zweiten Packung. Während dieser Zeit kann es zu Durchbruch- oder Schmierblutungen kommen. Nach der regulären 7-tägigen Einnahmepause kann die Einnahme von Femikadin 20 wie üblich fortgesetzt werden.

Um den Beginn der Menstruation auf einen anderen Wochentag zu verschieben, kann das nächste einnahmefreie Intervall um die gewünschte Zahl von Tagen verkürzt werden. Je kürzer das einnahmefreie Intervall, desto höher die Wahrscheinlichkeit, dass die Abbruchblutung ausbleibt und während der Einnahme aus der folgenden Packung Durchbruch- bzw. Schmierblutungen auftreten (genau wie beim Hinauszögern der Menstruation).

#### 4.3 Gegenanzeigen

Kombinierte hormonale Kontrazeptiva (KHK) dürfen bei Vorliegen einer der folgenden Erkrankungen nicht angewendet werden. Wenn eine dieser Erkrankungen während der Anwendung des KHK zum ersten Mal auftritt, muss das Arzneimittel sofort abgesetzt werden.

- Vorliegen einer oder Risiko für eine venöse Thromboembolie (VTE)
  - venöse Thromboembolie – bestehende VTE (auch unter Therapie mit Antikoagulanzen) oder VTE in der Vor-

schichte (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, Lupusantikoagulans)
  - Migräne mit fokalen neurologischen Symptomen in der Vorgeschichte
  - hohes Risiko für eine arterielle Thromboembolie aufgrund mehrerer Risikofaktoren (siehe Abschnitt 4.4) oder eines schwerwiegenden Risikofaktors wie:
    - Diabetes mellitus mit Gefäßschädigung
    - schwere Hypertonie
    - schwere Dyslipoproteinämie
  - bestehende oder vorausgegangene Pankreatitis, wenn diese mit schwerer Hypertriglyzeridämie einhergeht
  - schwere bestehende oder vorausgegangene Lebererkrankungen, so lange sich die Leberfunktionswerte nicht wieder normalisiert haben
  - bestehende oder vorausgegangene Lebertumoren (gutartig oder bösartig)
  - bekannte oder vermutete sexualhormonabhängige, maligne Tumoren (z.B. der Genitalorgane oder der Brust)
  - diagnostisch nicht abgeklärte vaginale Blutungen
  - Amenorrhö unbekannter Ursache
  - Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe Ethinylestradiol und Levonorgestrel oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

#### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

##### Warnhinweise

Die Eignung von Femikadin 20 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 Femikadin 20 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. **Die Entscheidung, Femikadin 20 anzuwenden, 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 Femikadin 20,
- 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 Abbildung auf Seite 3).

Ungefähr 6<sup>1</sup> von 10.000 Frauen, die ein Levonorgestrel-haltiges KHK anwenden, erleiden im Verlauf eines Jahres eine VTE. Die Anzahl an VTE pro Jahr unter niedrig dosierten KHK ist geringer als die erwartete Anzahl während der Schwangerschaft oder in der Zeit nach der Geburt.

VTE verlaufen in 1–2 % der Fälle tödlich.

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, Gehirn oder Retina.

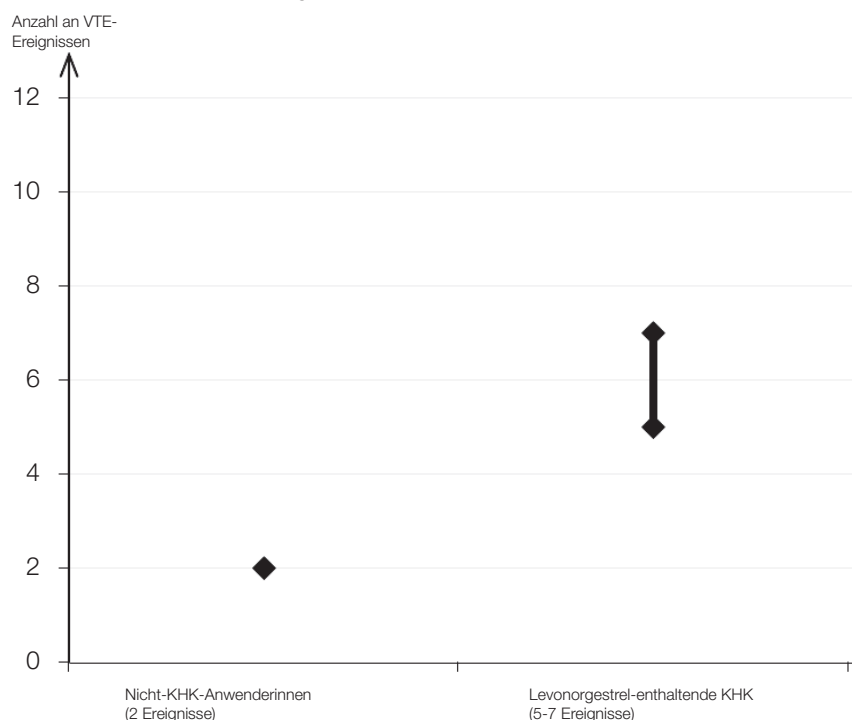
#### Risikofaktoren für VTE

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 1 auf Seite 3).

Femikadin 20 ist kontraindiziert, wenn bei einer Frau mehrere Risikofaktoren gleichzeitig bestehen, die sie insgesamt einem hohen Risiko für eine Venenthrombose aussetzen (s. 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 (s. Abschnitt 4.3).

Es besteht kein Konsens über die mögliche Rolle von Varizen und oberflächlicher Thrombophlebitis bezüglich des Beginns oder Fortschreitens einer Venenthrombose.

<sup>1</sup> Mittelwert der Spannweite 5–7 pro 10.000 Frauenjahre, auf der Grundlage eines relativen Risikos für Levonorgestrel-haltige KHK versus Nichtanwendung von ungefähr 2,3–3,6

**Jährliche Anzahl an VTE-Ereignissen pro 10.000 Frauen**

**Tabelle 1: Risikofaktoren für VTE**

Risikofaktor	Anmerkung
Adipositas (Body-Mass-Index über 30 kg/m <sup>2</sup> )	Das Risiko nimmt mit steigendem BMI deutlich zu. Besonders wichtig, wenn weitere Risikofaktoren vorliegen.
Längere Immobilisierung, größere Operationen, jede Operation an Beinen oder Hüfte, neurochirurgische Operation oder schweres Trauma Hinweis: Eine vorübergehende Immobilisierung einschließlich einer Flugreise von > 4 Stunden Dauer kann ebenfalls einen Risikofaktor für eine VTE darstellen, insbesondere bei Frauen mit weiteren Risikofaktoren.	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 werden, wenn Femikadin 20 nicht vorab abgesetzt wurde.
Familiäre Vorbelastung (jede venöse Thromboembolie bei einem Geschwister oder Elternteil, insbesondere in relativ jungen Jahren, z. B. jünger als 50 Jahre).	Bei Verdacht auf eine genetische Prädisposition ist die Frau zur Beratung an einen Spezialisten zu überweisen, bevor eine Entscheidung über die Anwendung eines KHKs getroffen wird.
Andere Erkrankungen, die mit einer VTE verknüpft sind.	Krebs, systemischer Lupus erythematodes, hämolytisches urämisches Syndrom, chronisch entzündliche Darmerkrankung (Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa) und Sichelzellerkrankheit
Zunehmendes Alter	Insbesondere älter als 35 Jahre

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“ s. 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 2 auf Seite 4). Femikadin 20 ist kontraindiziert bei Frauen, die einen schwerwiegenden oder mehrere Risikofaktoren für eine ATE haben, die sie einem hohen Risiko für eine Arterienthrombose aussetzen (s. 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-Verhältnisses darf ein KHK nicht verschrieben werden (s. Abschnitt 4.3).

**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;

Tabelle 2: 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 <sup>2</sup> )	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.

- plötzliche, schwere oder länger anhaltende Kopfschmerzen unbekannter Ursache;
- Verlust des Bewusstseins oder Ohnmacht mit oder ohne Krampfanfall.

Vorübergehende Symptome deuten auf eine transitorische ischämische Attacke (TIA) hin.

Bei einem Myokardinfarkt (MI) können folgende Symptome auftreten:

- Schmerz, Unbehagen, Druck, Schweregefühl, Enge- oder Völlegefühl in Brust, Arm oder unterhalb des Sternums;
- in den Rücken, Kiefer, Hals, Arm, Magen ausstrahlende Beschwerden;
- Völlegefühl, Indigestion oder Erstickungsgefühl;
- Schwitzen, Übelkeit, Erbrechen oder Schwindelgefühl;
- extreme Schwäche, Angst oder Kurzatmigkeit;
- schnelle oder unregelmäßige Herzschläge.

### Tumoren

Einige epidemiologische Studien weisen darauf hin, dass die langfristige Anwendung von KHK mit einem erhöhten Risiko für Gebärmutterhalskrebs verbunden ist. Es besteht aber noch immer Unstimmigkeit darüber, in welchem Ausmaß dieser Befund auch auf das Sexualverhalten und auf andere Faktoren, wie z. B. das humane Papillomavirus (HPV), zurückzuführen ist.

Eine Metaanalyse von 54 epidemiologischen Studien ergab, dass Frauen, die derzeit KHK einnehmen, ein geringfügig erhöhtes Brustkrebs-Risiko (RR = 1,24) aufweisen. Dieses erhöhte Risiko geht innerhalb von 10 Jahren nach Absetzen der KHK allmählich zurück. Da Brustkrebs bei Frauen unter 40 Jahren relativ selten auftritt, ist die Anzahl zusätzlicher Brustkrebsfälle bei ehe-

maligen oder momentanen Anwenderinnen hormonaler Kontrazeptiva klein im Vergleich zum Gesamtrisiko für Brustkrebs. Diese Studien liefern keinen Nachweis der Ursachen.

Das beobachtete erhöhte Risiko ist möglicherweise auf eine frühzeitigere Diagnose des Brustkrebses bei Anwenderinnen, die biologischen Wirkungen der KHKs oder auch eine Kombination von beiden zurückzuführen. Die bei Anwenderinnen diagnostizierten Tumore scheinen in einem früheren klinischen Stadium zu sein als die bei Nicht-Anwenderinnen diagnostizierten Tumore.

In seltenen Fällen sind bei Anwenderinnen von KHK gutartige und noch seltener bösartige Lebertumoren beobachtet worden. In Einzelfällen führten diese Tumoren zu lebensbedrohlichen intraabdominellen Blutungen. Wenn starke Oberbauchbeschwerden, eine Lebervergrößerung oder Anzeichen einer intraabdominellen Blutung bei Anwenderinnen hormonaler Kontrazeptiva auftreten, soll ein Lebertumor in die differentialdiagnostischen Überlegungen einbezogen werden.

### Sonstige Erkrankungen

Frauen mit einer Hypertriglyceridämie, oder einer diesbezüglich positiven Familienanamnese können ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Pankreatitis unter der Einnahme von KHK haben.

Obwohl bei vielen Frauen, die KHK anwenden, ein geringer Blutdruckanstieg berichtet wurde, sind klinisch relevante Blutdruckerhöhungen selten. Nur in diesen seltenen Fällen ist der sofortige Abbruch der KHK-Einnahme gerechtfertigt. Bisher konnte kein systemischer Zusammenhang zwischen der Einnahme von KHKs und einer klinischen Hypertonie begründet werden. Wenn es bei einer bereits existierenden Hyperto-

nie und der gleichzeitigen Einnahme eines hormonalen Kontrazeptivums zu ständig erhöhten Blutdruckwerten oder einer signifikanten Erhöhung des Blutdrucks kommt, und in diesen Fällen eine antihypertensive Therapie keine Wirkung zeigt, muss das KHK abgesetzt werden. Wenn es angemes- sen erscheint, kann die Anwendung des KHK wieder begonnen werden, sobald sich die Blutdruckwerte unter der antihypertensiven Therapie normalisiert haben.

Die folgenden Erkrankungen sollen Berichten zufolge sowohl in der Schwangerschaft als auch unter Anwendung eines KHK auftreten bzw. sich verschlechtern, jedoch konnte der Zusammenhang mit der Anwendung von KHKs nicht bewiesen werden: cholestatischer Ikterus und/oder Pruritus, Cholelithiasis, Porphyrie, systemischer Lupus erythematodes, hämolytisch-urämisches Syndrom, Sydenham-Chorea, Herpes gestationis, Otosklerose-bedingte Schwerhörigkeit, depressive Verstimmungen.

Bei Frauen mit hereditärem Angioödem können exogen zugeführte Estrogene Symptome eines Angioödems auslösen oder verschlimmern.

Akute oder chronische Leberfunktionsstörungen können eine Unterbrechung der KHK-Einnahme erforderlich machen, bis sich die Leberfunktionswerte wieder normalisiert haben. Auch ein Rezidiv eines in einer vorausgegangenen Schwangerschaft oder während einer früheren Anwendung steroidaler Geschlechtshormone aufgetretenen cholestatischen Ikterus und/oder eines Cholestase-bedingten Pruritus macht das Absetzen des KHK erforderlich.

Obwohl KHK einen Einfluss auf die periphere Insulinresistenz und Glukosetoleranz haben können, liegen keinerlei Hinweise auf die Notwendigkeit einer Änderung des Therapieregime bei Diabetikerinnen vor, die niedrig-dosierte KHK (< 50 Mikrogramm Ethinylestradiol) anwenden. Diabetikerinnen müssen jedoch sorgfältig überwacht werden, insbesondere in der ersten Zeit der Anwendung eines KHK.

Bei Anwendung von KHK wurde über eine Verschlechterung endogener Depressionen, von Epilepsie, Morbus Crohn und Colitis ulcerosa berichtet.

Chloasmen können gelegentlich während der Anwendung von KHK auftreten, insbesondere bei Frauen mit Chloasma gravidarum in der Anamnese. Anwenderinnen mit dieser Veranlagung sollten sich daher während der Einnahme von KHK nicht direkt der Sonne oder ultraviolettem Licht aussetzen. Dieses Arzneimittel enthält Lactose-Monohydrat. Patientinnen mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, dem Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption, die eine lactosefreie Diät einhalten, sollten diese Menge beachten.

### Ärztliche Untersuchung/Beratung

Vor der Einleitung oder Wiederaufnahme der Behandlung mit Femikadin 20 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 Ab-



schnitt 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 Femikadin 20 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.

#### **Verminderte Wirksamkeit**

Die Wirksamkeit von KHK kann beeinträchtigt sein, wenn Tabletten vergessen werden, bei Erbrechen oder Durchfall oder wenn gleichzeitig bestimmte andere Arzneimittel eingenommen werden.

#### **Unregelmäßige Blutungen**

Bei allen KHK kann es, insbesondere in den ersten Monaten der Anwendung, zu unregelmäßigen Blutungen (Schmier- oder Durchbruchblutungen) kommen. Eine Beurteilung dieser Zwischenblutungen ist deshalb erst nach einer Umstellungsphase von ungefähr drei Zyklen sinnvoll. Bei mehr als 50 % der Anwenderinnen von ethinylestradiol/levonorgestrelhaltigen oralen Kontrazeptiva wurden während der ersten sechs Einnahmezyklen Blutungen (Schmier- oder Durchbruchblutungen) beobachtet.

Wenn diese unregelmäßigen Blutungen bestehen bleiben oder nach vormals regelmäßigen Zyklen auftreten, sollten nicht-hormonale Ursachen in Betracht gezogen werden und angemessene diagnostische Maßnahmen zum Ausschluss von Malignität oder Schwangerschaft eingeleitet werden. Eine Ausschabung kann notwendig sein.

Es ist möglich, dass bei einigen Anwenderinnen die Abbruchblutung während der Einnahmepause ausbleibt. Wenn das KHK wie in Abschnitt 4.2 beschrieben eingenommen wurde, ist eine Schwangerschaft unwahrscheinlich. Wenn die Einnahme jedoch vor der ersten ausgebliebenen Abbruchblutung nicht vorschriftsmäßig erfolgt ist oder die Abbruchblutung bereits zum zweiten Mal ausbleibt, muss eine Schwangerschaft mit Sicherheit ausgeschlossen werden, bevor die Anwendung des KHK fortgesetzt wird.

#### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Hinweis: Die Fachinformationen der jeweils gleichzeitig verordneten Arzneimittel sollten auf mögliche Wechselwirkungen hin überprüft werden.

##### **Einfluss anderer Arzneimittel auf Femikadin 20**

Wechselwirkungen können mit Arzneimitteln vorkommen, die mikrosomale Enzyme induzieren. Dies kann eine erhöhte Clearance von Sexualhormonen zur Folge ha-

ben und zu Durchbruchblutungen und/oder kontrazeptivem Versagen führen.

Frauen, die mit einem dieser Arzneimittel behandelt werden, sollten vorübergehend eine Barrieremethode oder eine andere Verhütungsmethode zusätzlich zu dem KHK anwenden. Die Barrieremethode muss während der gesamten Dauer der gleichzeitigen Anwendung der Arzneimittel und bis zu 28 Tage nach Absetzen der Behandlung verwendet werden. Wenn eines dieser Arzneimittel auch dann noch weiter eingenommen werden muss, wenn eine Blisterpackung des KHK aufgebraucht ist, sollte direkt ohne das übliche einnahmefreie Intervall mit der Einnahme aus der nächsten Blisterpackung des KHK begonnen werden.

**Reduzierte Absorption:** Arzneimittel, die die gastrointestinale Motilität erhöhen, wie z. B. Metoclopramid, können die Absorption von Hormonen verringern.

##### **Substanzen, die die Clearance von KHK erhöhen (verminderte Wirksamkeit von KHK durch Enzyminduktion) wie z. B.:**

Phenytin, Barbiturate, Primidon, Carbamazepin, Rifampicin und möglicherweise auch Oxcarbazepin, Topiramat, Felbamate, Griseofulvin. Pflanzliche Präparate, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten, sollen nicht gleichzeitig mit Femikadin 20-Filtabletten verwendet werden, da sie die kontrazeptive Wirksamkeit von Femikadin 20 reduzieren können. Über Durchbruchblutungen und unbeabsichtigte Schwangerschaften wurde berichtet. Der enzyminduzierende Effekt kann bis zu zwei Wochen nach Beendigung der Behandlung mit Johanniskraut anhalten.

**Substanzen mit unterschiedlicher Wirkung auf die Clearance von KHK erhöhen, wie z. B.: Ritonavir, Nevirapin** Viele HIV/HCV-Proteaseinhibitoren und nicht-nukleosidale Reverse-Transkriptase-Hemmer können bei gleichzeitiger Verabreichung mit KHK die Plasmakonzentrationen von Estrogenen und Gestagenen erhöhen oder senken. Diese Veränderungen können in einigen Fällen klinisch relevant sein.

##### **Substanzen, die die Wirkstoffkonzentrationen von KHK erhöhen (Enzyminhibitoren):**

Starke und moderate CYP3A4-Inhibitoren wie Azol-Antimykotika (z. B. Itraconazol, Voriconazol, Fluconazol), Verapamil, Makrolide (z. B. Clarithromycin, Erythromycin), Diltiazem und Grapefruitsaft können die Plasmakonzentrationen von Estrogen oder Gestagen oder beiden erhöhen.

Für Etoricoxib in Dosierungen von 60 bis 120 mg/Tag wurde gezeigt, dass es die Plasmakonzentrationen von Ethinylestradiol 1,4- oder 1,6fach erhöht, wenn gleichzeitig KHK genommen werden, die 35 Mikrogramm Ethinylestradiol enthalten.

##### **Einfluss von KHKs auf andere Arzneimittel**

Troleandomycin kann bei gleichzeitiger Anwendung mit KHK das Risiko einer intrahepatischen Cholestase erhöhen.

KHK können den Stoffwechsel anderer Arzneimittel beeinflussen. Erhöhte Plasmakonzentrationen von Ciclosporin wurden bei gleichzeitiger Einnahme von hormonalen Kontrazeptiva beobachtet. KHKs können

den Stoffwechsel von Lamotrigin induzieren und damit zu einem unterhalb des therapeutischen Bereichs liegenden Plasmaspiegel von Lamotrigin führen.

In vitro ist Ethinylestradiol ein reversibler Inhibitor von CYP2C19, CYP1A1 und CYP1A2 sowie ein Mechanismus basierter Inhibitor von CYP3A4/5, CYP2C8 und CYP2J2. In klinischen Studien führte die Anwendung eines hormonalen Kontrazeptivums, das Ethinylestradiol enthält, nicht zu einem erhöhten oder nur zu einem schwachen Anstieg der Plasmakonzentrationen von CYP3A4-Substraten (z. B. Midazolam), während die Plasmakonzentrationen von CYP1A2-Substraten schwach (z. B. Theophyllin) oder mäßig (z. B. Melatonin und Tizanidin) erhöht sein konnten.

#### **Andere Formen von Wechselwirkungen Labortests**

Die Anwendung von steroidal Kontrazeptiva kann die Ergebnisse bestimmter Labortests beeinflussen, u. a. die biochemischen Parameter der Leber-, Schilddrüsen-, Nebennieren- und Nierenfunktion sowie die Plasmaspiegel der (Träger-) Proteine (z. B. des kortikosteroidbindenden Globulins und der Lipid-/Lipoprotein-Fractionen), die Parameter des Kohlenhydratstoffwechsels sowie die Gerinnungs- und Fibrinolyseparameter. Im Allgemeinen bleiben diese Veränderungen jedoch innerhalb des Normbereichs.

#### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

##### **Schwangerschaft**

Femikadin 20 ist während der Schwangerschaft nicht indiziert. Falls unter der Anwendung von Femikadin 20 eine Schwangerschaft eintritt, ist das Arzneimittel sofort abzusetzen.

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

##### **Stillzeit**

KHK können die Laktation beeinflussen, da sie die Menge der Muttermilch vermindern und ihre Zusammensetzung verändern können. Daher wird die Anwendung von KHK nicht empfohlen, solange eine Mutter ihr Kind nicht vollständig abgestillt hat. Kleine Mengen der kontrazeptiven Steroide und/oder ihrer Metaboliten können in die Muttermilch ausgeschieden werden. Diese Mengen könnten das Kind beeinträchtigen.

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).

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

Femikadin 20 hat keinen oder vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit

und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

#### 4.8 Nebenwirkungen

Die mit der Anwendung von EE/LNG-haltigen kombinierten hormonalen Kontrazeptiva verbundenen häufigsten Nebenwirkungen sind Kopfschmerz, Schmier- und Zwischenblutungen.

Weitere Nebenwirkungen, über die bei Anwenderinnen von EE/LNG-haltigen hormonalen kombinierten hormonalen Kontrazeptiva, zu denen auch Femikadin 20 gehört, berichtet wurde, sind:

Siehe Tabelle 3

#### 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.

Die folgenden schwerwiegenden Nebenwirkungen wurden bei Frauen unter Anwendung von KHK berichtet und werden in Abschnitt 4.4 beschrieben:

- venöse thromboembolische Erkrankungen
- arterielle thromboembolische Erkrankungen
- Zervixkarzinom
- Hypertonie
- Hypertriglyceridämie
- Auswirkungen auf die periphere Insulinresistenz und Glukosetoleranz
- Lebertumoren
- Leberfunktionsstörungen
- Chloasma
- Morbus Crohn, Colitis ulcerosa
- Epilepsie
- Migräne
- Endometriose, Uterusmyom

- Porphyrie
- systemischer Lupus erythematosus
- Herpes gestationis
- Sydenham-Chorea
- hämolytisch-urämisches Syndrom
- cholestatischer Ikterus
- Otosklerose

Die Häufigkeit der Diagnose Brustkrebs ist unter Anwenderinnen oraler Kontrazeptiva leicht erhöht. Da Brustkrebs bei Frauen unter 40 Jahren selten auftritt, ist das Risiko an Brustkrebs zu erkranken im Verhältnis zum Gesamtrisiko gering. Ein kausaler Zusammenhang mit der Anwendung von KOK ist nicht bekannt. Für weitere Informationen siehe Abschnitte 4.3 und 4.4.

Bei Frauen mit hereditärem Angioödem können exogen zugeführte Estrogene Symptome eines Angioödems auslösen oder verschlimmern.

#### 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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de), anzuzeigen.

#### 4.9 Überdosierung

Es gab keine Berichte über schwerwiegende Nebenwirkungen durch Überdosierung. Symptome, die durch Überdosierung verursacht werden können, sind Übelkeit, Erbrechen und bei jungen Mädchen leichte vaginale Blutungen. Es gibt keine Gegenmittel. Die Behandlung erfolgt symptomatisch.

#### 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

##### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Gestagene und Estrogene, Fixkombinationen

ATC-Code: G03AA07

Die kontrazeptive Wirkung der KHK beruht auf der Wechselwirkung verschiedener Faktoren. Die wichtigsten dieser Faktoren sind die Hemmung der Ovulation und die Veränderungen des Zervikalschleims.

Klinische Prüfungen wurden an 2.498 Frauen zwischen 18 und 40 Jahren durchgeführt. Der aus diesen Prüfungen errechnete Pearl Index lag bei 0,69 (95%-Konfidenzintervall 0,30 – 1,36) basierend auf 15.026 Zyklen.

##### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

###### Levonorgestrel

###### Resorption

Levonorgestrel wird nach oraler Gabe rasch und vollständig resorbiert. Maximale Levonorgestrel-Serumkonzentrationen von etwa 2,3 ng/ml werden etwa 1,3 Stunden nach der Einnahme erreicht. Die Bioverfügbarkeit beträgt nahezu 100 %.

###### Verteilung

Levonorgestrel ist an Serumalbumin und Sexualhormon-bindendes Globulin (SHBG) gebunden. Nur 1,1 % der Gesamtkonzentration des Arzneimittels im Serum liegen als freies Steroid vor, etwa 65 % sind an SHBG spezifisch und etwa 35 % an Albumin unspezifisch gebunden. Der durch Ethinylestradiol induzierte Anstieg von SHBG beeinflusst die relative Verteilung von Levonorgestrel in verschiedenen Proteinfractionen. Die Induktion des bindenden Proteins verursacht einen Anstieg der SHBG-gebundenen Fraktion und eine Abnahme der Albumin-gebundenen Fraktion. Das scheinbare Verteilungsvolumen von Levonorgestrel

Tabelle 3

Organsystem	Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)
Augenerkrankungen			Kontaktlinsenunverträglichkeit
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit, Bauchschmerzen	Erbrechen, Durchfall	
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeit
Untersuchungen	Gewichtszunahme		Gewichtsabnahme
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Flüssigkeitsretention	
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Migräne	
Psychiatrische Erkrankungen	depressive Stimmungslage, Stimmungsschwankungen	verminderte Libido	gesteigerte Libido
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Druckempfindlichkeit der Brust, Brustschmerzen	Brustschwellung	Brustdrüsensekretion, Vaginalsekretion
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Exanthem, Urtikaria	Erythema nodosum, Erythema multiforme
Gefäßerkrankungen			venöse Thromboembolie (VTE), arterielle Thromboembolie (ATE)

\* Aufgeführt ist der zur Beschreibung einer bestimmten Nebenwirkung am besten geeignete MedDRA-Begriff (Version 7.0). Synonyme oder verwandte Begriffe sind nicht aufgeführt, sollten jedoch ebenfalls in Betracht gezogen werden.

strel beträgt nach einer einmaligen Dosis 129 l.

#### Biotransformation

Levonorgestrel wird weitgehend metabolisiert. Die Hauptmetaboliten im Plasma sind die unkonjugierten und konjugierten Formen von 3 $\alpha$ , 5 $\beta$ -Tetrahydrolevonorgestrel. Basierend auf in vitro und in vivo-Studien ist CYP3A4 das Hauptenzym im Stoffwechsel von Levonorgestrel beteiligt. Die metabolische Clearance-Rate aus dem Serum beträgt etwa 1,0 ml/min/kg.

#### Elimination

Die Serumspiegel von Levonorgestrel sinken in zwei Phasen. Die terminale Phase ist durch eine Halbwertszeit von ca. 25 Stunden gekennzeichnet. Levonorgestrel wird nicht in unveränderter Form ausgeschieden. Das Verhältnis von urinärer zu biliärer Exkretion seiner Metaboliten beträgt etwa 1:1. Die Halbwertszeit der Metabolitenexkretion beträgt etwa 1 Tag.

#### Fließgleichgewicht (Steady-state)

Während der kontinuierlichen Anwendung von Femikadin 20 steigen die Levonorgestrel-Spiegel im Serum etwa um das Dreifache und erreichen während der zweiten Hälfte des Behandlungszyklus ihr Fließgleichgewicht (Steady-state). Die Pharmakokinetik von Levonorgestrel wird beeinflusst durch die SHBG-Spiegel im Serum, die während der Anwendung von Estradiol um das 1,5- bis 1,6fache erhöht sind. Deshalb sind beim Fließgleichgewicht die Clearance-Rate aus dem Serum und das Verteilungsvolumen leicht vermindert (0,7 ml/min/kg bzw. etwa 100 l).

#### **Ethinylestradiol**

##### Resorption

Ethinylestradiol wird nach oraler Gabe rasch und vollständig resorbiert. Maximale Serumkonzentrationen von etwa 50 pg/ml werden ca. 1 bis 2 Stunden nach Tabletteneinnahme erreicht. Während der Resorption und des First-pass-Leberstoffwechsels wird Ethinylestradiol umfassend metabolisiert, was zu einer mittleren oralen Bioverfügbarkeit von etwa 45 % führt (interindividuelle Schwankung etwa 20–65 %).

##### Verteilung

Ethinylestradiol wird überwiegend (etwa 98 %), aber unspezifisch an Serumalbumin gebunden und induziert einen Anstieg der Serumkonzentrationen von SHBG. Das scheinbare Verteilungsvolumen von Ethinylestradiol beträgt 2,8–8,6 l/kg.

##### Biotransformation

Ethinylestradiol wird hauptsächlich durch enteralen und hepatischen First-Pass-Metabolismus abgebaut. Ethinylestradiol und seine oxidativen Metaboliten werden hauptsächlich konjugiert mit Glucuronid oder Sulfat. Die metabolische Clearance-Rate wird mit ungefähr 2,3–7 ml/min/kg angegeben.

##### Elimination

Die Serumspiegel von Ethinylestradiol sinken in zwei Phasen, die durch Halbwertszeiten von etwa 1 Stunde bzw. 10–20 Stunden gekennzeichnet sind. Ethinylestradiol wird nicht in unveränderter Form ausgeschieden. Die Metaboliten werden über den Urin und die Galle in einem

Verhältnis von 4:6 ausgeschieden. Die Halbwertszeit beträgt etwa 1 Tag.

#### Fließgleichgewicht (Steady-state)

Nach der kontinuierlichen Anwendung von Femikadin 20 steigt die Ethinylestradiol-Konzentration im Serum etwa um das Zweifache. Auf Grund der täglichen Anwendung und der variablen Halbwertszeit in der terminalen Phase der Serum-Clearance wird das Fließgleichgewicht nach etwa 1 Woche erreicht.

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Präklinische Studien (zur allgemeinen Toxizität, Genotoxizität, zum kanzerogenen Potential und zur Reproduktionstoxizität) ergaben keine Hinweise auf weitere Effekte, als diejenigen, die bereits durch das bekannte Hormonprofil von Ethinylestradiol oder Levonorgestrel zu erklären sind.

Es sollte jedoch berücksichtigt werden, dass Sexualsteroidoide das Wachstum bestimmter hormonabhängiger Gewebe und Tumoren fördern können.

### **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

#### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

##### Tablettenkern:

Lactose-Monohydrat  
Maisstärke  
Gelatine  
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]

##### Tablettenüberzug:

Hypromellose (3 cps)  
Macrogol 4000  
Titandioxid (E171)

#### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

#### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

2 Jahre

#### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Nicht über 25 °C aufbewahren.

#### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

PVC/PVDC Aluminium-Blisterpackungen mit 21 Filmtabletten (Kalenderpackungen).

##### Packungsgrößen:

21 Filmtabletten  
3 × 21 Filmtabletten  
6 × 21 Filmtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

#### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Tabletten, die nicht mehr verwendet werden, sollten nicht über das regionale Abwassersystem entsorgt werden. Bitte bringen Sie die Packungen in Ihre Apotheke oder lassen Sie sich vom Apotheker über eine geeignete Entsorgungsmöglichkeit informieren. Diese Maßnahmen dienen dem Schutz der Umwelt.

### **7. INHABER DER ZULASSUNG**

DR. KADE/BESINS Pharma GmbH  
Rigistraße 2, 12277 Berlin  
Telefon: + 49(0)30 7 20 82-0  
Telefax: + 49(0)30 7 20 82-456  
E-Mail: info@kade-besins.de  
www.kade-besins.de

#### **Mitvertreiber**

DR. KADE Pharmazeutische Fabrik GmbH  
Rigistraße 2, 12277 Berlin

### **8. ZULASSUNGSNUMMER**

86371.00.00

### **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

16.05.2012

### **10. STAND DER INFORMATION**

Juni 2015

### **11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55  
60329 Frankfurt