

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**Famina-ratiopharm® 30****2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Jede Tablette enthält 150 Mikrogramm Desogestrel und 30 Mikrogramm Ethinylestradiol.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 1 unbeschichtete Tablette enthält 58 mg Lactose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Jede Tablette ist rund, weiß bis cremefarben, 5,00 mm, unbeschichtet, bikonvex, mit Prägung „142“ auf der einen Seite und glatt auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Orale Kontrazeption

Bei der Entscheidung, **Famina-ratiopharm® 30** 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 **Famina-ratiopharm® 30** mit dem anderer kombinierter hormonaler Kontrazeptiva (KHK) verglichen werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

4.2 Dosierung und Art der AnwendungDosierung**Wie ist Famina-ratiopharm® 30 einzunehmen**

Die Tabletten müssen in der auf der Blisterpackung angegebenen Reihenfolge täglich möglichst zur gleichen Zeit, wenn nötig mit etwas Flüssigkeit eingenommen werden. An 21 aufeinander folgenden Tagen wird täglich eine Tablette eingenommen. Jede weitere Packung wird nach einem siebentägigen tablettenfreien Intervall, während dem es üblicherweise zu einer Entzugsblutung kommt, begonnen. Diese beginnt normalerweise 2 bis 3 Tage nach der letzten Tabletteneinnahme und kann noch andauern, wenn die nächste Packung begonnen wird.

Beginn der Einnahme von Famina-ratiopharm® 30**• Keine hormonalen Kontrazeptiva (im vorangegangenen Monat)**

Die Tabletteneinnahme muss am 1. Tag des natürlichen weiblichen Zyklus (Tag 1 ist der erste Tag der Menstruation) begonnen werden. Ein Beginn an den Tagen 2–5 ist möglich, jedoch wird während der ersten 7 Einnahmetage des ersten Zyklus zusätzlich eine Barrieremethode empfohlen.

• Umstellung von einem kombinierten hormonalen Kontrazeptivum (kombiniertem oralen Kontrazeptivum (KOK), Vaginalring oder transdermalem Pflaster)

Die Einnahme von **Famina-ratiopharm® 30** sollte vorzugsweise am Tag nach der letz-

ten Einnahme des vorher genommenen (der letzten wirkstoffhaltigen Tablette) KOK begonnen werden, spätestens aber am Tag nach dem üblichen tablettenfreien Intervall oder nach der letzten Placebotablette des vorher genommenen KOK. Falls ein Vaginalring oder transdermales Pflaster verwendet wurde, sollte mit der Einnahme von **Famina-ratiopharm® 30** vorzugsweise am Tag der Entfernung desselben begonnen werden, spätestens aber zum Zeitpunkt der nächsten notwendigen Anwendung.

• Umstellung von einem Gestagenmonopräparat (Gestagenpille, Injektion, Implantat) oder von einem Gestagen freisetzenden Intrauterinsystem (IUS)

Die Umstellung von einer Gestagenpille kann an jedem beliebigen Tag (von einem Implantat oder IUS am Tag der Entfernung, bei einer Injektion zum nächsten Fälligkeitsdatum) erfolgen, sollte aber in all diesen Fällen während der ersten 7 Einnahmetage zusätzlich mit einer Barrieremethode kombiniert werden.

• Nach einem Abort im 1. Trimenon

Mit der Einnahme kann sofort begonnen werden. In diesem Fall ist keine zusätzliche Verhütungsmethode notwendig.

• Nach einer Geburt oder einem Abort im 2. Trimenon

Nach einer Geburt oder einem Abort im 2. Trimenon sollte mit der Einnahme zwischen dem 21. und 28. Tag **begonnen** werden. Bei einem späteren Beginn sollte während der ersten 7 Tage der Tabletteneinnahme zusätzlich eine Barrieremethode verwendet werden. Hat in der Zwischenzeit bereits Geschlechtsverkehr stattgefunden, sollte vor Beginn der Einnahme der KOK eine Schwangerschaft ausgeschlossen oder die erste Monatsblutung abgewartet werden.

Hinweise für stillende Frauen siehe Abschnitt 4.6.

Vorgehen bei vergessener Tabletten-einnahme

Wird die Tabletteneinnahme um **weniger als 12 Stunden** vergessen, ist der kontrazeptive Schutz nicht beeinträchtigt.

Die Anwenderin sollte die Tablette sofort nehmen und die folgenden Tabletten zur gewohnten Zeit einnehmen.

Wird die Tabletteneinnahme um **mehr als 12 Stunden** vergessen, kann der kontrazeptive Schutz beeinträchtigt sein. Für das Vorgehen bei vergessener Tabletteneinnahme gelten die folgenden zwei Grundregeln:

1. Die Einnahme darf nie länger als 7 Tage unterbrochen werden.
2. Eine 7-tägige, ununterbrochene Tabletteneinnahme ist für die wirkungsvolle Unterdrückung der Hypothalamus-Hypophysen-Ovar-Achse erforderlich.

Daraus ergibt sich folgendes Vorgehen in der täglichen Praxis:

• 1. Einnahmewoche

Die vergessene Tablette sollte bei Bemerkungen sofort eingenommen werden, auch dann, wenn dadurch gleichzeitig 2 Tabletten eingenommen werden. Danach werden die Tabletten zur gewohnten Zeit eingenommen. Während der nächsten 7 Tage ist

zusätzlich eine Barrieremethode, wie z. B. ein Kondom, anzuwenden. Hat in den vergangenen 7 Tagen Geschlechtsverkehr stattgefunden, sollte die Möglichkeit einer Schwangerschaft erwogen werden. Je mehr Tabletten vergessen wurden und je näher dies zum üblichen tablettenfreien Intervall liegt, desto größer ist das Risiko einer Schwangerschaft.

• 2. Einnahmewoche

Die vergessene Tablette sollte bei Bemerkungen sofort eingenommen werden, auch dann, wenn dadurch gleichzeitig 2 Tabletten eingenommen werden. Danach werden die Tabletten zur gewohnten Zeit eingenommen. Falls an den 7 Tagen vor dem Vergessen der Tablette eine regelmäßige Einnahme erfolgte, sind keine zusätzlichen Verhütungsmaßnahmen notwendig. Wurde mehr als 1 Tablette vergessen, ist während der nächsten 7 Tage eine zusätzliche Verhütungsmaßnahme anzuwenden.

• 3. Einnahmewoche

Aufgrund des bevorstehenden 7-tägigen tablettenfreien Intervalls ist das Schwangerschaftsrisiko erhöht. Eine Beeinträchtigung des Verhütungsschutzes kann durch entsprechende Anpassung des Einnahmeschemas vermieden werden. Wird eine der beiden folgenden Möglichkeiten angewendet, sind keine zusätzlichen verhütenden Maßnahmen notwendig, sofern die Einnahme an den 7 Tagen vor dem Vergessen der Tablette regelmäßig erfolgte. Andernfalls sollte die erste der beiden Möglichkeiten befolgt und 7 Tage lang zusätzlich verhütet werden.

1. Die vergessene Tablette sollte bei Bemerkungen sofort eingenommen werden, auch dann, wenn dadurch gleichzeitig 2 Tabletten eingenommen werden. Danach werden die Tabletten zur gewohnten Zeit eingenommen. Mit dem nächsten Blisterstreifen ist sofort zu beginnen, d. h. es gibt kein einnahmefreies Intervall zwischen den Packungen. Es wird bis zum Aufbrauchen der zweiten Packung wahrscheinlich zu keiner Entzugsblutung kommen, es können aber Schmierblutungen oder Durchbruchblutungen auftreten.
2. Die Tabletteneinnahme aus dem aktuellen Blisterstreifen kann abgebrochen werden. Die Tabletteneinnahme sollte bis zu 7 Tage lang – einschließlich der Tage, an denen die Einnahme vergessen wurde – unterbrochen werden. Danach wird mit der nächsten Packung begonnen.

Sollte es nach vergessener Einnahme im regulären tablettenfreien Intervall zu keiner Entzugsblutung kommen, muss die Möglichkeit einer Schwangerschaft in Betracht gezogen werden.

Verhalten bei gastrointestinalen Beschwerden

Bei schweren gastrointestinalen Beschwerden (z. B. Erbrechen oder Durchfall) kommt es möglicherweise zur unvollständigen Resorption der Tabletten und es müssen zusätzliche kontrazeptive Maßnahmen ergriffen werden. Wenn es 3–4 Stunden nach Tabletteneinnahme zum Erbrechen kommt, sollte eine neue (Ersatz-)Tablette so bald wie möglich eingenommen werden. Die

neue Tablette sollte wenn möglich innerhalb von 12 Stunden nach dem üblichen Zeitpunkt der Tabletteneinnahme eingenommen werden. Wenn mehr als 12 Stunden vergangen sind, sollten die Empfehlungen im Abschnitt „Vorgehen bei vergessener Tabletteneinnahme“ befolgt werden. Wenn das übliche Einnahmeschema nicht geändert werden soll, muss (müssen) die zusätzliche(n) Tablette(n) aus einem anderen Blisterstreifen genommen werden.

Verschiebung der Menstruation

Um die Menstruation hinauszuschieben, ist die Einnahme aus dem nächsten Blisterstreifen **Famina-ratiopharm® 30** ohne tablettenfreies Intervall fortzusetzen. Die Menstruation kann so lange wie gewünscht bis zum Ende des nächsten Blisterstreifens verzögert werden. Während dieses Zeitraums kann es zu Durchbruchblutungen oder Schmierblutungen kommen. Die regelmäßige Einnahme von **Famina-ratiopharm® 30** wird nach dem üblichen 7-tägigen tablettenfreien Intervall fortgesetzt.

Soll der Menstruationsbeginn auf einen anderen Wochentag als den bisher üblichen verschoben werden, kann das tablettenfreie Intervall um beliebig viele Tage gekürzt werden. Je kürzer das Intervall ist, desto unwahrscheinlicher kommt es zu einer Entzugsblutung und desto häufiger treten Durchbruchblutungen bzw. Schmierblutungen während der Einnahme der nächsten Packung auf (ähnlich wie beim Hinausschieben der Menstruation).

Kinder und Jugendliche

Zur Sicherheit und Wirksamkeit von Desogestrel bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Orale Einnahme

4.3 Gegenanzeigen

Kombinierte hormonale Kontrazeptiva (KHK) dürfen bei folgenden Bedingungen nicht angewendet werden. Sollte während der Anwendung des KHK eine dieser Erkrankungen erstmalig auf- bzw. eintreten, muss das Produkt sofort abgesetzt werden.

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Vorliegen einer oder Risiko für eine venöse Thromboembolie (VTE)
 - Venöse Thromboembolie – bestehende VTE (auch unter Therapie mit Antikoagulanzen) oder VTE in der Vorgeschichte (z.B. tiefe Venenthrombose [TVT] oder Lungenembolie [LE])
 - Bekannte erbliche oder erworbene Prädisposition für eine venöse Thromboembolie, wie z.B. APC-Resistenz (einschließlich Faktor-V-Leiden), Antithrombin-III-Mangel, Protein-C-Mangel oder Protein-S-Mangel
 - Größere Operationen mit längerer Immobilisierung (siehe Abschnitt 4.4)
 - Hohes Risiko für eine venöse Thromboembolie aufgrund mehrerer Risikofaktoren (siehe Abschnitt 4.4)
- Vorliegen einer oder Risiko für eine arterielle Thromboembolie (ATE)

- Arterielle Thromboembolie – bestehende ATE, ATE in der Vorgeschichte (z.B. Myokardinfarkt) oder Erkrankung im Prodromalstadium (z.B. Angina pectoris)
- Zerebrovaskuläre Erkrankung – bestehender Schlaganfall, Schlaganfall oder prodromale Erkrankung (z.B. transitorische ischämische Attacke [TIA]) in der Vorgeschichte
- Bekannte erbliche oder erworbene Prädisposition für eine arterielle Thromboembolie, wie z.B. Hyperhomocysteinämie und Antiphospholipid-Antikörper (Anticardiolipin-Antikörper, 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 vorangegangene Pankreatitis mit schwerer Hypertriglyzeridämie.
- Akute oder vorangegangene schwere Lebererkrankungen, solange die Leberfunktionswerte nicht wieder im Normalbereich liegen.
- Bestehende oder vorangegangene Lebertumore (benigne oder maligne).
- Bekannte oder vermutete sexualhormonabhängige maligne Erkrankungen (z.B. der Genitalien oder Mammae).
- Endometriumhyperplasie.
- Nicht abgeklärte vaginale Blutungen.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Warnhinweise

Die Eignung von **Famina-ratiopharm® 30** 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 **Famina-ratiopharm® 30** beendet werden sollte.

Herz-Kreislauf-erkrankungen

Risiko für eine venöse Thromboembolie (VTE)

Die Anwendung jedes kombinierten hormonalen Kontrazeptivums (KHK) erhöht das Risiko für eine venöse Thromboembolie (VTE) im Vergleich zur Nichtanwendung.

Arzneimittel, die Levonorgestrel, Norgestimat oder Norethisteron enthalten, sind mit dem geringsten Risiko für eine VTE verbunden. Andere Arzneimittel, wie Famina-ratiopharm® 30, können ein bis zu doppelt so hohes Risiko aufweisen. Die Entscheidung, ein Arzneimittel anzuwenden, das nicht zu denen mit dem geringsten VTE-Risiko gehört, sollte nur nach einem Gespräch mit der Frau getroffen werden, bei dem sicherzustellen ist, dass sie Folgendes ver-

steht: das Risiko für eine VTE bei Anwendung von Famina-ratiopharm® 30, 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 Frauen kann das Risiko jedoch in Abhängigkeit von ihren zugrunde liegenden Risikofaktoren bedeutend höher sein (siehe unten). Es wird geschätzt¹, dass im Verlauf eines Jahres 9 bis 12 von 10.000 Frauen, die ein Desogestrel-haltiges KHK anwenden, eine VTE erleiden; im Vergleich hierzu kommt es pro Jahr bei ungefähr 6² von 10.000 Frauen, die ein Levonorgestrel-haltiges KHK anwenden, zu einer VTE.

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

VTE verlaufen in 1–2 % der Fälle tödlich.

Siehe Abbildung auf Seite 3

Äußerst selten wurde bei Anwenderinnen von KHK über eine Thrombose in anderen Blutgefäßen berichtet, wie z.B. in Venen und Arterien von Leber, Mesenterium, Nieren oder Retina.

Risikofaktoren für VTE

Das Risiko für venöse thromboembolische Komplikationen bei Anwenderinnen von KHK kann deutlich ansteigen, wenn bei der Anwenderin zusätzliche Risikofaktoren bestehen, insbesondere wenn mehrere Risikofaktoren vorliegen (siehe Tabelle auf Seite 3).

Famina-ratiopharm® 30 ist kontraindiziert, wenn bei einer Frau mehrere Risikofaktoren gleichzeitig bestehen, die insgesamt zu einem hohen Risiko für eine Venenthrombose führen (siehe Abschnitt 4.3). Weist eine Frau mehr als einen Risikofaktor auf, ist es möglich, dass das Ansteigen des Risikos das Risiko der Summe der einzelnen Faktoren übersteigt – in diesem Fall muss ihr Gesamtrisiko für eine VTE in Betracht gezogen werden. Wenn das Nutzen-/Risiko-Verhältnis als ungünstig erachtet wird, darf ein KHK nicht verschrieben werden (siehe Abschnitt 4.3).

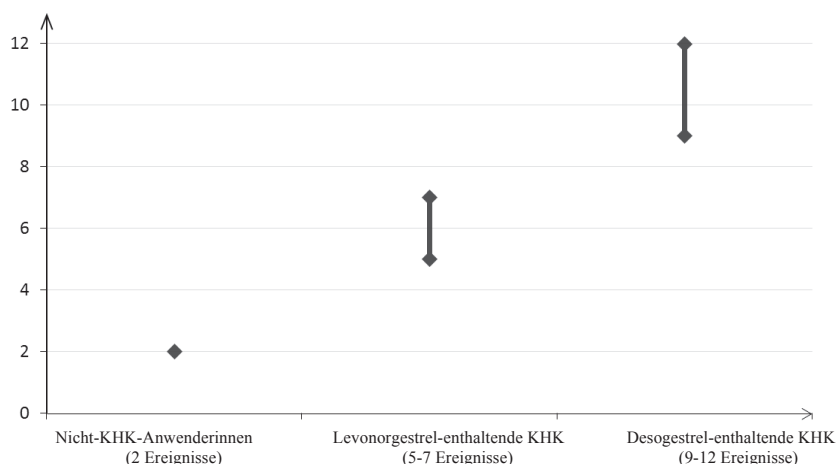
Es besteht kein Konsens über die mögliche Rolle von Varizen und oberflächlicher Thrombophlebitis bezüglich des Beginns oder Fortschreitens einer Venenthrombose.

Das erhöhte Risiko einer Thromboembolie in der Schwangerschaft und insbesondere während der 6-wöchigen Dauer des Wo-

¹ Diese Inzidenzen wurden aus der Gesamtheit der epidemiologischen Studiendaten abgeleitet, wobei relative Risiken der verschiedenen Arzneimittel im Vergleich zu Levonorgestrel-haltigen KHK verwendet wurden.

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

Jährliche Anzahl an VTE-Ereignissen pro 10.000 Frauen

Anzahl an
VTE - Ereignissen

chenbetts muss berücksichtigt werden (Informationen zur „Schwangerschaft und Stillzeit“ siehe Abschnitt 4.6).

Symptome einer VTE (tiefe Beinvenenthrombose und Lungenembolie)

Beim Auftreten von Symptomen ist den Anwenderinnen anzuraten, unverzüglich ärztliche Hilfe in Anspruch zu nehmen und das medizinische Fachpersonal darüber zu informieren, dass sie ein KHK anwenden.

Bei einer tiefen Beinvenenthrombose (TVT) können folgende Symptome auftreten:

- unilaterale Schwellung des Beins und/oder Fußes oder entlang einer Beinvene;
- Schmerz oder Druckschmerz im Bein, der möglicherweise nur beim Stehen oder Gehen bemerkt wird,

- Erwärmung des betroffenen Beins; gerötete oder entfärbte Haut am Bein.

Bei einer Lungenembolie (LE) können folgende Symptome auftreten:

- plötzliches Auftreten unerklärlicher Kurzatmigkeit oder schnellen Atmens;
- plötzlich auftretender Husten möglicherweise in Verbindung mit Hämoptyse;
- stechender Brustschmerz;
- starke Benommenheit oder Schwindelgefühl;
- schneller oder unregelmäßiger Herzschlag.

Einige dieser Symptome (z. B. „Kurzatmigkeit“, „Husten“) sind unspezifisch und können als häufiger vorkommende und weniger schwerwiegende Ereignisse fehlinter-

pretiert 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 auf Seite 4). **Famina-ratiopharm® 30** ist kontraindiziert bei Frauen, die einen schwerwiegenden oder mehrere Risikofaktoren für eine ATE haben, die sie einem hohen Risiko für eine Arterienthrombose aussetzen (siehe Abschnitt 4.3). Weist eine Frau mehr als einen Risikofaktor auf, ist es möglich, dass der Anstieg des Risikos das Risiko der Summe der einzelnen Faktoren übersteigt – in diesem Fall muss ihr Gesamtrisiko betrachtet werden. Bei Vorliegen eines ungünstigen Nutzen/Risiko-Verhältnis darf ein KHK nicht verschrieben werden (siehe Abschnitt 4.3).

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:

- plötzliche Taubheitsgefühl oder Schwäche in Gesicht, Arm oder Bein, besonders auf einer Körperseite;
- plötzliche Gehschwierigkeiten, Schwindelgefühl, Gleichgewichtsverlust oder Koordinationsstörungen;
- plötzliche Verwirrtheit, Sprech- oder Verständnisschwierigkeiten;
- plötzliche Sehstörungen in einem oder beiden Augen;
- plötzliche, schwere oder länger anhaltende Kopfschmerzen unbekannter Ursache;
- Verlust des Bewusstseins oder Ohnmacht mit oder ohne Krampfanfall.

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

Bei einem Myokardinfarkt (MI) können folgende Symptome auftreten:

- Schmerz, Unbehagen, Druck, Schweregefühl, Enge- oder Völlegefühl in Brust, Arm oder unterhalb des Sternums;

Tabelle: Risikofaktoren für VTE

Risikofaktor	Anmerkung
Adipositas (Body-Mass-Index über 30 kg/m ²)	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	In diesen Fällen ist es ratsam, die Anwendung des Pflasters/der Tablette/des Rings (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.
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.	Eine antithrombotische Therapie muss erwogen werden, wenn Famina-ratiopharm® 30 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 Sichelzellenkrankheit
Zunehmendes Alter	Insbesondere älter als 35 Jahre

- 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

- Epidemiologische Studien deuten darauf hin, dass die Langzeiteinnahme oraler Kontrazeptiva für Frauen, die mit dem humanen Papillomavirus (HPV) infiziert sind, das Risiko in sich birgt, ein Zervixkarzinom zu entwickeln. Es ist allerdings noch ungewiss, inwieweit dieser Befund durch andere Faktoren (wie z. B. Anzahl der Sexualpartner oder Verwendung von mechanischen Verhütungsmitteln) beeinflusst wird.
- Eine Metaanalyse basierend auf 54 epidemiologischen Studien ergab, dass Frauen, die aktuell kombinierte orale Kontrazeptiva einnehmen, ein geringfügig erhöhtes Brustkrebsrisiko (RR = 1,24) aufweisen. Dieses erhöhte Risiko geht innerhalb von 10 Jahren nach Absetzen der kombinierten oralen Kontrazeptiva allmählich zurück. Da Brustkrebs bei Frauen unter 40 Jahren selten auftritt, ist die Anzahl zusätzlicher Brustkrebserkrankungen bei Anwenderinnen von KOK oder solchen, die früher KOK eingenommen haben, gering im Vergleich zum Gesamtrisiko an Brustkrebs zu erkranken. Diese Studien bieten keine Beweise für den Kausalzusammenhang. Die beobachtete Risikoerhöhung kann auf eine Früherkennung von Brustkrebs bei KOK-Anwenderinnen zurückzuführen sein, auf biologische Auswirkungen des KOK oder auf eine Kombination beider Faktoren. Brustkrebs, der bei Frauen diagnostiziert wird, die schon einmal ein KOK verwendet haben, scheint klinisch weniger weit fortgeschritten zu sein als Krebs bei Frauen, die noch nie ein KOK verwendet haben.
- In seltenen Fällen sind bei Anwenderinnen von KOKs gutartige und noch seltener bösartige Lebertumoren beobachtet worden. In Einzelfällen führten diese Tumore zu lebensbedrohlichen intraabdominellen Blutungen. Wenn starke Oberbauchbeschwerden, eine Lebervergrößerung oder Anzeichen einer intraabdominellen Blutung bei Frauen auftreten, die KOKs einnehmen, sollte ein Lebertumor in die differentialdiagnostischen Überlegungen einbezogen werden.

Bei Anwendung höher dosierter kombinierter oraler Kontrazeptiva (50 µg Ethinylestradiol) ist das Risiko für Endometrium- und Ovarialkrebs verringert. Ob dies auch auf niedriger dosierte kombinierte hormonelle Kontrazeptiva zutrifft, muss noch bestätigt werden.

Andere Erkrankungen

- Bei Frauen mit bestehender oder familiärer Hypertriglyceridämie kann bei Einnahme kombinierter oraler Kontrazeptiva ein erhöhtes Risiko für Pankreatitis bestehen.

Tabelle: Risikofaktoren für ATE

Risikofaktor	Anmerkung
Zunehmendes Alter	Insbesondere älter als 35 Jahre
Rauchen	Frauen ist anzuraten, nicht zu rauchen, wenn Sie ein KHK anwenden möchten. Frauen über 35 Jahren, die weiterhin rauchen, ist dringend zu empfehlen, eine andere Verhütungsmethode anzuwenden.
Hypertonie	
Adipositas (Body-Mass-Index über 30 kg/m ²)	Das Risiko nimmt mit steigendem BMI deutlich zu. Besonders wichtig bei Frauen mit zusätzlichen Risikofaktoren.
Familiäre Vorbelastung (jede arterielle Thromboembolie bei einem Geschwister oder Elternteil, insbesondere in relativ jungen Jahren, d. h. jünger als 50 Jahre).	Bei Verdacht auf eine genetische Prädisposition ist die Frau zur Beratung an einen Spezialisten zu überweisen, bevor eine Entscheidung über die Anwendung eines KHKs getroffen wird.
Migräne	Ein Anstieg der Häufigkeit oder des Schweregrads der Migräne während der Anwendung von KHK (die einem zerebrovaskulären Ereignis vorausgehen kann) kann ein Grund für ein sofortiges Absetzen sein.
Andere Erkrankungen, die mit unerwünschten Gefäßereignissen verknüpft sind.	Diabetes mellitus, Hyperhomocysteinämie, Erkrankung der Herzklappen und Vorhofflimmern, Dyslipoproteinämie und systemischer Lupus erythematoses.

- Obwohl bei Einnahme kombinierter oraler Kontrazeptiva in vielen Fällen von leichtem Blutdruckanstieg berichtet wird, sind klinisch relevant erhöhte Blutdruckwerte selten. Nur in diesen seltenen Fällen ist ein sofortiges Absetzen des KOK gerechtfertigt. Es gibt keinen gesicherten Zusammenhang zwischen der Anwendung von KOK und klinisch manifester Hypertonie. Sollte unter Anwendung eines KOK eine bestehende dauerhafte Hypertonie oder eine signifikante Blutdruckerhöhung nicht adäquat auf eine Behandlung mit blutdrucksenkenden Mitteln ansprechen, sollte es abgesetzt werden. Die neuerliche Einnahme von KOKs kann erwogen werden, wenn sich die Blutdruckwerte durch die antihypertensive Behandlung normalisiert haben.
- Folgende Erkrankungen können während einer Schwangerschaft bzw. Anwendung kombinierter oraler Kontrazeptiva auftreten bzw. schlechter werden, wobei ein Zusammenhang nicht eindeutig erwiesen ist: cholestatischer Ikterus und/oder Pruritus; Cholelithiasis; Porphyrie; systemischer Lupus erythematoses; hämolytisch-urämisches Syndrom; Chorea minor; Herpes gestationis; durch Otosklerose bedingter Hörverlust; (hereditäres) Angioödem.
- Akute oder chronische Leberfunktionsstörungen können ein Absetzen von KOK erforderlich machen, bis sich die Leberfunktionsparameter wieder normalisiert haben. Beim Wiederauftreten eines cholestatischen Ikterus, der erstmalig während einer Schwangerschaft oder während einer früheren Anwendung von Sexualsteroidhormonen aufgetreten ist, müssen KOKs abgesetzt werden.
- Obwohl KOKs einen Effekt auf die periphere Insulinresistenz und Glukosetoleranz haben können, gibt es keinen Nachweis dafür, dass Diabetikerinnen, die KOKs anwenden, ihr Therapieschema ändern müssten. Dennoch sollten Frauen mit Diabetes, die KOK einnehmen, sorgfältig überwacht werden.

ranz haben können, gibt es keinen Nachweis dafür, dass Diabetikerinnen, die KOKs anwenden, ihr Therapieschema ändern müssten. Dennoch sollten Frauen mit Diabetes, die KOK einnehmen, sorgfältig überwacht werden.

- M. Crohn und Colitis ulcerosa sind in Zusammenhang mit der Einnahme von kombinierten oralen Kontrazeptiva gebracht worden.
- Verschlimmerung von endogener Depression, Epilepsie, eines Morbus Crohn und einer Colitis ulcerosa wurde mit der Anwendung von KOK in Zusammenhang gebracht.
- Gelegentlich kann es bei Frauen mit Chloasma gravidarum in der Anamnese zu einem Chloasma kommen. Bei Neigung zu dieser Erkrankung sollte während der Einnahme kombinierter oraler Kontrazeptiva Sonnenlicht und UV-Strahlung vermieden werden.

Famina-ratiopharm® 30 enthält Lactose.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, einer Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

Ärztliche Untersuchung/Beratung

Vor der Einleitung oder Wiederaufnahme der Behandlung mit **Famina-ratiopharm® 30** muss eine vollständige Anamnese (mit Erhebung der Familienanamnese) erfolgen und eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden. Der Blutdruck sollte gemessen und eine körperliche Untersuchung durchgeführt werden, die sich an den Gegenanzeigen (siehe Abschnitt 4.3) und Warnhinweisen (siehe Abschnitt 4.4) orientiert. Es ist wichtig, die Frau auf die Informationen zu venösen und arteriellen Thrombosen hinzuweisen, einschließlich des Risikos von

Famina-ratiopharm® 30 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.

Beeinträchtigung der Wirksamkeit

Die Wirksamkeit kombinierter oraler Kontrazeptiva kann bei vergessener Tabletteneinnahme (Abschnitt 4.2), bei gastrointestinalen Beschwerden (Abschnitt 4.2) oder gleichzeitiger Anwendung anderer Arzneimittel (Abschnitt 4.5) beeinträchtigt sein.

Pflanzliche Arzneimittel, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten, sollten nicht gleichzeitig mit **Famina-ratiopharm® 30** angewendet werden, da das Risiko besteht, dass die Plasmakonzentrationen erniedrigt werden und die Wirksamkeit von **Famina-ratiopharm® 30** eingeschränkt wird (siehe Abschnitt 4.5).

Beeinträchtigung der Zykluskontrolle

Bei allen KOKs kann es, insbesondere in den ersten Monaten der Anwendung, zu unregelmäßigen Blutungen (Schmier- bzw. Durchbruchblutungen) kommen. Daher ist eine diagnostische Abklärung unregelmäßiger Blutungen erst nach einer Anpassungsphase von ca. 3 Zyklen sinnvoll.

Persistieren die Blutungsunregelmäßigkeiten oder treten sie nach zuvor regelmäßigen Zyklen auf, müssen auch nichthormonal bedingte Ursachen in Betracht gezogen werden. Dann sind entsprechende diagnostische Maßnahmen zum Ausschluss einer Schwangerschaft oder einer malignen Erkrankung, ggf. auch eine Kürettage, angezeigt.

Die Entzugsblutung kann bei einigen Frauen während des einnahmefreien Intervalls ausbleiben. Falls das KOK nach den in Abschnitt 4.2 angeführten Anweisungen eingenommen wurde, ist eine Schwangerschaft unwahrscheinlich. Wurde das kombinierte orale Kontrazeptivum vor der ersten ausgebliebenen Entzugsblutung allerdings nicht vorschriftsmäßig eingenommen oder sind zwei Entzugsblutungen ausgeblieben, muss vor der weiteren Einnahme des KOK eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Einfluss anderer Arzneimittel auf **Famina-ratiopharm® 30**

Wechselwirkungen zwischen oralen Kontrazeptiva und Arzneimitteln können zu Durchbruchblutungen und sogar zu kontrazeptivem Versagen führen. Über folgende Wechselwirkungen wurde in der Literatur berichtet.

Leberstoffwechsel

Wechselwirkungen können mit Arzneimitteln auftreten, die mikrosomale Enzyme induzieren, wodurch es zu einer beschleunigten Clearance der Sexualhormone kommen kann (wie z.B. Hydantoine, Barbituraten, Primidon, Bosentan, Carbamazepin, Rifampicin, Rifabutin) und möglicherweise Oxcarbazepin, Modafinil, Topiramid, Felbammat, Griseofulvin und Präparate, die Johanniskraut enthalten. Zudem können HIV-Proteaseinhibitoren mit induzierendem Potenzial (z.B. Ritonavir und Nelfinavir) sowie nichtnukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (z.B. Nevirapin und Efavirenz) den Leberstoffwechsel beeinflussen. Die maximale Enzyminduktion tritt meist erst nach ca. 2–3 Wochen ein, kann aber dann für mindestens 4 Wochen nach Absetzen des Medikaments anhalten.

Störung des enterohepatischen Kreislaufes Kontrazeptive Versager wurden auch unter der Einnahme von Antibiotika wie Ampicillin und Tetracyklinen berichtet. Der Mechanismus dieser Wirkung ist bislang nicht geklärt.

Auswirkungen

Frauen, die mit einem dieser Arzneimittel behandelt werden, sollten vorübergehend zusätzlich zum kombinierten oralen Kontrazeptivum ein mechanisches Verhütungsmittel anwenden oder eine andere Verhütungsmethode wählen. Während und bis 28 Tage nach einer Begleitbehandlung mit Induktoren mikrosomaler Enzyme sollte zusätzlich ein mechanisches Verhütungsmittel angewendet werden. Bei Langzeitbehandlung mit Induktoren mikrosomaler Enzyme sollte eine andere Verhütungsmethode in Betracht gezogen werden.

Werden Antibiotika genommen (mit Ausnahme von Rifampicin und Griseofulvin – ebenfalls Induktoren mikrosomaler Enzyme), sollte die Barrieremethode bis zu 7 Tage nach dem Absetzen verwendet werden.

Muss die gleichzeitige Anwendung eines mechanischen Verhütungsmittels über das Ende der aktuellen Blisterpackung des KOK fortgesetzt werden, soll direkt, ohne die übliche Pause, mit der Einnahme aus dem nächsten Blister des KOK begonnen werden.

Einfluss von **Famina-ratiopharm® 30** auf andere Arzneimittel

Orale Kontrazeptiva können den Metabolismus bestimmter anderer Wirkstoffe beeinflussen. Dementsprechend können Plasma- und Gewebekonzentrationen entweder ansteigen (z.B. Cyclosporin) oder abnehmen (z.B. Lamotrigin).

Hinweis: Um mögliche Wechselwirkungen zu identifizieren, müssen die Produktinformationen der gleichzeitig eingenommenen Medikamente berücksichtigt werden.

Labortests

Die Anwendung von kontrazeptiven Steroiden kann die Ergebnisse bestimmter Labortests beeinflussen. Das schließt die biochemischen Parameter der Leber-, Schilddrüsen-, Nebennieren- und Nierenfunktion sowie die Plasmaspiegel der (Transport-) Proteine, z.B. des kortikosteroidbindenden Globulins und der Lipid-/Lipoprotein-Frak-

tionen, die Parameter des Kohlenhydratstoffwechsels und der Blutgerinnung und Fibrinolyse ein. Im Allgemeinen bleiben diese Veränderungen jedoch innerhalb des Normbereichs.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Famina-ratiopharm® 30 ist während einer Schwangerschaft nicht indiziert.

Falls unter der Einnahme von **Famina-ratiopharm® 30** eine Schwangerschaft eintritt, muss die weitere Einnahme beendet werden. Die meisten epidemiologischen Studien haben gezeigt, dass die Einnahme kombinierter oraler Kontrazeptiva vor der Schwangerschaft weder ein erhöhtes Risiko für Missbildungen der Kinder birgt, noch eine teratogene Wirkung bei versehentlicher Einnahme derselben in der Schwangerschaft hat.

Das erhöhte VTE-Risiko in der Zeit nach der Geburt sollte vor der erneuten Anwendung nach einer Anwendungspause bedacht werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Stillzeit

Das Stillen kann durch KOKs beeinflusst werden, da sie die Menge der Muttermilch reduzieren und deren Zusammensetzung verändern können. Daher sollte die Anwendung von KOKs nicht empfohlen werden, bis die stillende Mutter ihr Kind komplett abgestillt hat. Geringe Mengen der kontrazeptiven Steroide und/oder ihrer Metaboliten können mit der Muttermilch ausgeschieden werden, Hinweise auf nachteilige Auswirkungen auf die Gesundheit des Kindes liegen jedoch nicht vor.

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Es wurden keine Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beobachtet.

4.8 Nebenwirkungen

Wie bei allen KOK können Veränderungen des vaginalen Blutungsmusters auftreten, insbesondere während der ersten Monate der Anwendung. Dies kann Änderungen der Häufigkeit (ausbleibend, seltener, häufiger oder kontinuierlich), Intensität (erhöht oder vermindert) oder Dauer der Blutung beinhalten.

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.

Nebenwirkungen, die möglicherweise mit der Anwendung von **Famina-ratiopharm® 30**

oder anderen KOK in Zusammenhang stehen, sind in der unten stehenden Tabelle aufgelistet*.

Alle Nebenwirkungen sind nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgeführt: häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$) und selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$).

* In der Tabelle ist der passendste MedDRA Terminus (Version 11.0) zur Beschreibung einer bestimmten unerwünschten Arzneimittelwirkung aufgeführt. Synonyme oder ähnliche Erkrankungsbilder sind nicht aufgeführt, sollten jedoch ebenfalls in Betracht gezogen werden.

Bei Anwenderinnen von kombinierten oralen Kontrazeptiva wird über eine Reihe von Nebenwirkungen berichtet, die detaillierter im Abschnitt 4.4 erläutert werden. Darunter sind:

- Venöse thromboembolische Erkrankungen
- Arterielle thromboembolische Erkrankungen
- Bluthochdruck
- Hormonabhängige Tumoren (z. B. Lebertumoren, Brustkrebs)
- Erkrankungen, deren Auftreten oder Verschlechterung nicht schlüssig mit einem oralen Kontrazeptivum in Verbindung gebracht werden können. Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, Epilepsie, Migräne, Endometriose, uterine Myome, Porphyrie, systemischer Lupus erythematodes, Herpes gestationis, Sydenham-Chorea, hämolytisches urämisches Syndrom, cholestatischer Ikterus;
- Chloasma;

- Akute oder chronische Leberfunktionsstörungen können ein Absetzen von KOK erforderlich machen, bis sich die Leberfunktionsparameter wieder normalisiert haben.
- Bei Frauen mit hereditärem Angioödem können exogene Estrogene Symptome eines Angioödems auslösen oder verschlimmern.

Brustkrebs wird bei Anwenderinnen von oralen Kontrazeptiva etwas häufiger diagnostiziert. Da Brustkrebs bei Frauen unter 40 Jahren nur selten vorkommt, ist die zusätzliche Anzahl von Brustkrebsdiagnosen gegenüber dem Gesamtrisiko für Brustkrebs gering. Ein Kausalzusammenhang mit KOK konnte nicht nachgewiesen werden. Für weitere Informationen siehe Abschnitte 4.3 und 4.4.

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 anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es liegen keine Meldungen über schwerwiegende Folgen bei Überdosierung vor. Symptome einer Überdosierung sind: Übelkeit, Erbrechen und, bei jungen Mädchen, geringe vaginale Blutungen. Es gibt kein

Gegenmittel, die weitere Behandlung sollte symptomatisch erfolgen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Gestagene und Estrogene, fixe Kombinationen

ATC-Code: G 03 AA 09

Die verhütende Wirkung von kombinierten oralen Kontrazeptiva beruht auf dem Zusammenspiel verschiedener Faktoren. Die wichtigsten sind die Ovulationshemmung und die Veränderung des Zervikalsekrets. Neben der kontrazeptiven Wirkung haben KOK verschiedene positive Eigenschaften, die neben den negativen Eigenschaften (siehe Warnhinweise, Nebenwirkungen) hilfreich bei der Entscheidung über die Methode zur Empfängnisverhütung sein können. Der Zyklus ist regelmäßiger, die Menstruation ist oft weniger schmerzhaft und die Blutungen sind schwächer, wodurch es möglicherweise seltener zu Eisenmangel kommt. In der größten multizentrischen Studie (n = 23.258 Zyklen) wurde der nicht korrigierte Pearl-Index auf 0,1 (95 %-Konfidenzintervall 0,0–0,3) geschätzt. Darüber hinaus berichteten 4,5 % der Frauen, dass keine Entzugsblutungen auftraten und 9,2 % berichteten nach 6 Behandlungszyklen, dass unregelmäßige Blutungen aufgetreten waren.

Famina-ratiopharm® 30 ist ein KOK mit Ethinylestradiol und dem Gestagen Desogestrel.

Ethinylestradiol ist ein bekanntes synthetisches Östrogen.

Systemorganklassen	Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)	Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $1/100$)	Selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			Vaginale Candidose
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeit
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Flüssigkeitsretention	
Psychiatrische Erkrankungen	Depressive Stimmung Stimmungsschwankungen	Libidominderung	Libidosteigerung
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Schwindel Nervosität Migräne	
Augenerkrankungen			Kontaktlinsenunverträglichkeit
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Otosklerose
Gefäßerkrankungen		Hypertonie	Thromboembolie (VTE, ATE)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit Bauchschmerzen	Erbrechen Durchfall	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Akne Hautausschlag Urtikaria	Erythema nodosum Erythema multiforme Pruritus Haarausfall
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Spannungsgefühl der Brust Brustschmerzen Unregelmäßige Blutungen	Amenorrhoe Vergrößerung der Brüste Metrorrhagie	Flüssigkeitsabsonderung aus der Scheide Flüssigkeitsabsonderung aus der Brust
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Gewichtszunahme		Gewichtsabnahme

Desogestrel ist ein synthetisches Gestagen. Nach oraler Verabreichung entfaltet es eine starke ovulationshemmende Aktivität. Bei Anwendung höher dosierter kombinierter oraler Kontrazeptiva (50 µg Ethinylestradiol) ist das Risiko für Endometrium- und Ovarialkrebs verringert. Ob dies auch auf niedriger dosierte kombinierte hormonelle Kontrazeptiva zutrifft, muss noch bestätigt werden.

Kinder und Jugendliche

Es liegen keine klinischen Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren vor.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Desogestrel

Resorption

Nach oraler Einnahme von *Famina-ratiopharm® 30* wird Desogestrel rasch resorbiert und zu 3-Keto-Desogestrel umgewandelt. Maximale Serumspiegel werden nach 1,5 Stunden erreicht. Die absolute Bioverfügbarkeit von 3-Keto-Desogestrel liegt bei 62–81 %.

Verteilung

3-Keto-Desogestrel wird zu 95,5–99 % an Plasmaproteine, vor allem Albumin und SHBG gebunden. Die durch Ethinylestradiol bedingte Zunahme an SHBG beeinflusst sowohl die Anzahl der Bindungen und Verteilung von 3-Keto-Desogestrel in den Plasmafraktionen. Deshalb steigt die Konzentration von 3-Keto-Desogestrel langsam während der Behandlung an, bis nach 3–13 Tagen Steady-State erreicht ist.

Biotransformation

Der Phase-I-Metabolismus von Desogestrel umfasst eine Cytochrom-P-450 katalysierte Hydroxylierung und nachfolgende Dehydrierung bei C3. Der aktive Metabolit von 3-Keto-Desogestrel wird weiter abgebaut und die Abbauprodukte werden zu Glukuroniden und Sulfaten konjugiert. Tierexperimentelle Studien lassen darauf schließen, dass der enterohepatischen Kreislauf keine Relevanz für die gestagene Aktivität von Desogestrel hat.

Elimination

Die mittlere Eliminations-Halbwertszeit von 3-Keto-Desogestrel beträgt ca. 31 Stunden (24–38 Stunden), die Plasma-Clearance variiert von 5,0–9,5 l/Minute. Desogestrel und seine Metaboliten werden mit dem Urin und den Fäzes als freie Steroide oder konjugiert ausgeschieden. Das Verhältnis der Ausscheidung im Urin bzw. den Fäzes ist 1,5:1.

Linearität/Nichtlinearität

Unter Steady-State-Bedingungen sind die Serumkonzentrationen von 3-Keto-Desogestrel um das Zwei- bis Dreifache erhöht.

Ethinylestradiol

Resorption

Ethinylestradiol wird schnell aufgenommen und die maximalen Plasmaspiegel werden nach 1,5 Stunden erreicht. Die absolute Bioverfügbarkeit beträgt aufgrund der präsystemischen Konjugatbildung und des First-pass-Effekts etwa 60 %. Die Fläche unter der Kurve und der Wert für C_{max} können über die Zeit leicht ansteigen.

Verteilung

Ethinylestradiol ist zu 98,8 % an Plasmaproteine, und dabei fast ausschließlich an Albumin gebunden.

Biotransformation

Ethinylestradiol wird präsystemisch sowohl in der Schleimhaut des Dünndarms als auch in der Leber konjugiert. Die Hydrolyse der direkten Konjugate von Ethinylestradiol durch die Darmflora führt zu Ethinylestradiol, welches rückresorbiert werden kann, wobei ein enterohepatischer Kreislauf entsteht. Der primäre Metabolisierungsweg von Ethinylestradiol besteht in einer Cytochrom P-450-vermittelten Hydroxylierung, wobei 2-OH-Ethinylestradiol und 2-Methoxy-Ethinylestradiol die primären Metaboliten sind. 2-OH-Ethinylestradiol wird weiter zu chemisch reaktiven Metaboliten metabolisiert.

Elimination

Ethinylestradiol verschwindet mit einer Halbwertszeit von ungefähr 29 Stunden (26–33 Stunden) aus dem Plasma, die Plasma-Clearance variiert zwischen von 10–30 l/Minute. Die Ausscheidung der Konjugate von Ethinylestradiol und seiner Metabolite geschieht mit dem Urin und den Fäeces (Verhältnis 1:1).

Linearität/Nichtlinearität

Die Steady-State-Konzentrationen werden nach 3–4 Tagen erreicht, wenn die Serumkonzentrationen um 30–40 % höher sind als nach Gabe einer Einzeldosis.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Studien zur Toxizität haben keine anderen Wirkungen ergeben, als die, die durch das Hormonprofil von *Famina-ratiopharm® 30* erklärt werden können.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

all-*rac*-alpha-Tocopherol
Kartoffelstärke
Povidon (E1201)
Stearinsäure (E570)
Hochdisperses Siliciumdioxid (E551)
Lactose, wasserfrei

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit und Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Klare transparente PVC/PVdC-Aluminium-Blisterpackungen mit 21 Tabletten pro Blisterpackung in Packungen mit 1 × 21, 3 × 21 oder 6 × 21 Tabletten. Jede Blisterpackung ist in einem 3-fach laminierten Beutel verpackt.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

83175.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
08. Mai 2012
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 04. März 2014

10. STAND DER INFORMATION

Mai 2014

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt

Zusätzliche Angaben der Firma ratiopharm GmbH zur Bioverfügbarkeit von Famina-ratiopharm® 30

Für **Famina-ratiopharm® 30** Tabletten wurde im Jahr 2010 eine Bioverfügbarkeitsstudie an 24 Probandinnen im Vergleich zu einem Referenzpräparat durchgeführt. Die Studie brachte folgende Ergebnisse:

Tab. 1:

Pharmakokinetische Parameter von Ethinylestradiol nach Einmalgabe von 2 **Famina-ratiopharm® 30** Tabletten bzw. Referenzpräparat:

	Famina-ratiopharm® 30 (MW ± SD)	Referenzpräparat (MW ± SD)
C_{max} [pg/ml]	152,639 ± 47,294	165,943 ± 49,101
AUC [h × ng/ml]	1849,303 ± 649,497	1896,362 ± 624,772

Tab. 2:

Pharmakokinetische Parameter von Ketodesogestrel (aktiver Metabolit) nach Einmalgabe von 2 **Famina-ratiopharm® 30** Tabletten bzw. Referenzpräparat:

	Famina-ratiopharm® 30 (MW ± SD)	Referenzpräparat (MW ± SD)
C_{max} [pg/ml]	2977,583 ± 1252,676	3242,988 ± 1394,779
AUC [h × pg/ml]	39783,458 ± 15175,987	37193,167 ± 15673,670

C_{max} maximale Plasmakonzentration

AUC Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve

MW Mittelwert

SD Standardabweichung

Siehe Abbildungen 1 und 2

Bioverfügbarkeit/Bioäquivalenzentscheid

Die mittlere relative Bioverfügbarkeit von **Famina-ratiopharm® 30** Tabletten im Vergleich zum Referenzpräparat beträgt für Ethinylestradiol 97 % und für Ketodesogestrel (aktiver Metabolit) 109 % (berechnet aus den geometrischen Mittelwerten).

Die statistische Bewertung der pharmakokinetischen Zielgrößen AUC, C_{max} und t_{max} dieser Studie beweist Bioäquivalenz zum Referenzpräparat.

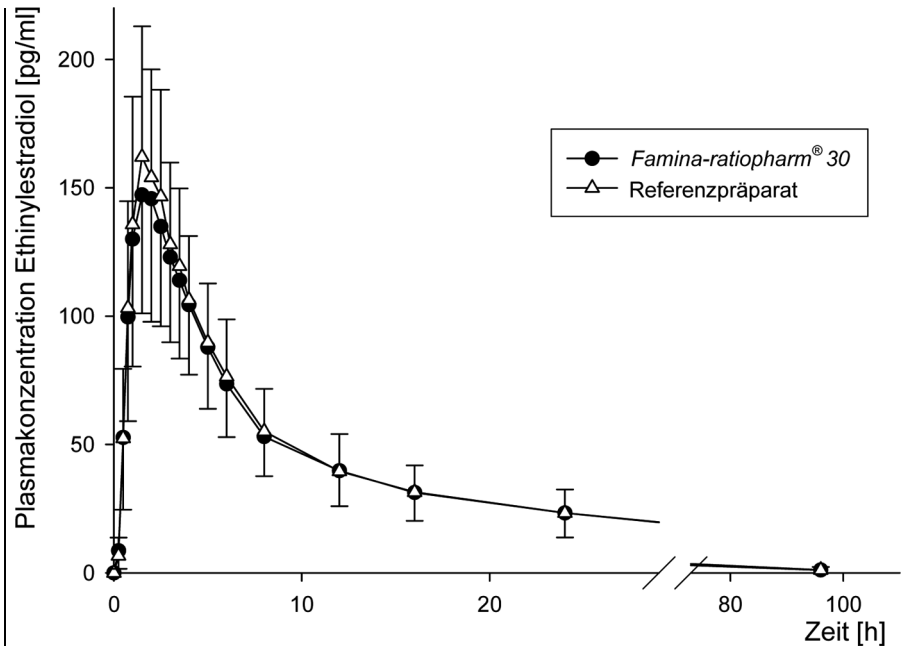


Abb. 1: Mittelwerte und Standardabweichungen der Plasmakonzentration von Ethinylestradiol nach Einmalgabe von 2 **Famina-ratiopharm® 30** Tabletten bzw. Referenzpräparat.

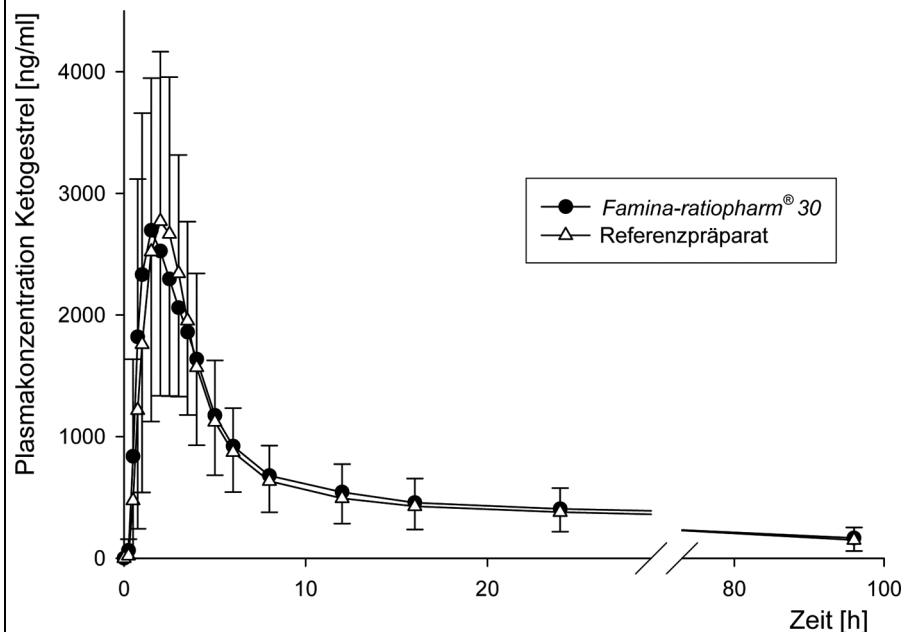


Abb. 2: Mittelwerte und Standardabweichungen der Plasmakonzentration von Ketodesogestrel nach Einmalgabe von 2 **Famina-ratiopharm® 30** Tabletten bzw. Referenzpräparat.