

**Femodene 0,03 mg/0,075 mg überzogene Tabletten
(entspricht Femovan)****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS****Femodene**

0,03 mg/0,075 mg überzogene Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 überzogene Tablette enthält 30 Mikrogramm Ethinylestradiol und 75 Mikrogramm Gestoden.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Überzogene Tabletten

Weiße, runde, überzogene Tabletten

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Kontrazeption für Frauen

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

4.2 Dosierung und Art der AnwendungDosierung und Art der Anwendung

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 Femodene*Keine vorangegangene Einnahme von hormonalen Kontrazeptiva im letzten Monat*

Mit der Einnahme wird am 1. Tag des Zyklus (1. Tag der Monatsblutung) begonnen. Wenn die Einnahme zwischen Tag 2 und 5 begonnen wird, sollte zusätzlich während der ersten 7 Tage der Tabletteneinnahme eine nicht hormonale Methode zur Kontrazeption angewendet werden.

Wechsel von einem anderen Kombinationspräparat zur hormonalen Kontrazeption (kombiniertes orales Kontrazeptivum [KOK], Vaginalring, transdermales Pflaster)

Je nach Art des zuvor angewendeten KOK soll die Einnahme von Femodene entweder am Tag nach dem üblichen einnahmefreien Intervall, das auf die Anwendung der letzten wirkstoffhaltigen Tablette folgt, oder am Tag nach der Einnahme der letzten wirkstofffreien Tablette des zuvor eingenommenen KOK begonnen werden. Wurde zuvor ein Vaginalring oder ein transdermales Pflaster verwendet, so soll mit der Einnahme von Femodene am Tag nach dem üblichen Ring- beziehungsweise Pflaster-freien Intervall begonnen werden.

Wechsel von einem Gestagenmonopräparat (Minipille, Injektionspräparat, 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 und von einem Injektionspräparat zu dem Zeitpunkt erfolgen, an dem die nächste Injektion fällig wäre. In jedem Fall ist während der ersten 7 Tage der Einnahme von Femodene zusätzlich die Anwendung einer nicht hormonalen Verhütungsmethode (Barrieremethode) erforderlich.

Nach einem Abort im ersten Trimenon

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

Nach einer Geburt oder einem Abort im zweiten Trimenon

(zur Anwendung in der Stillzeit siehe Abschnitt 4.6)

Da in dem unmittelbar auf eine Entbindung folgenden Zeitraum das Risiko thromboembolischer Ereignisse erhöht ist, sollte die Einnahme oraler Kontrazeptiva nicht früher als 21 bis 28 Tage nach einer Geburt bei nicht stillenden Frauen oder nach einem Abort im zweiten Trimenon begonnen werden. Während der ersten 7 Einnahmetage soll zusätzlich eine nicht hormonale Verhütungsmethode angewendet werden. Wenn bereits Geschlechtsverkehr stattgefunden hat, muss vor Beginn der Einnahme eine Schwangerschaft ausgeschlossen oder die erste Monatsblutung abgewartet werden.

Dauer der Anwendung

Femodene kann so lange angewendet werden, wie eine hormonale Methode der Kontrazeption gewünscht wird und dem keine gesundheitlichen Risiken entgegenstehen (zu regelmäßigen Kontrolluntersuchungen siehe Abschnitt 4.4).

Anwendung bei Jugendlichen

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

Vorgehen bei vergessener Einnahme

Die kontrazeptive Wirksamkeit kann vermindert sein, wenn die regelmäßige Einnahme von Femodene versäumt wird. Wird die Einnahme **einmalig innerhalb von 12 Stunden** nach dem üblichen Einnahmezeitpunkt nachgeholt, ist der Konzeptionsschutz nicht eingeschränkt. Alle darauf folgenden Tabletten sollen wieder zur gewohnten Zeit eingenommen werden.

Wenn der Einnahmezeitpunkt **um mehr als 12 Stunden** überschritten wird, ist der Konzeptionsschutz nicht mehr voll gewährleistet. Die Wahrscheinlichkeit einer Schwangerschaft ist umso höher, je näher die vergessene Tablette an dem einnahmefreien Intervall liegt.

Wenn die auf die vergessene Einnahme folgende übliche Entzugsblutung ausbleibt, muss eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden, bevor mit einer neuen Blisterpackung begonnen wird.

Für das Vorgehen bei vergessener Einnahme gelten die folgenden zwei Grundregeln:

1. Die Einnahme der Tabletten darf nicht länger als 7 Tage unterbrochen werden.
2. Eine regelmäßige Einnahme der Tabletten über mindestens 7 Tage ist erforderlich, um wirkungsvoll die Hypothalamus-Hypophysen-Ovar-Achse zu unterdrücken.

Daraus ergibt sich folgendes Vorgehen:

Die Einnahme der letzten vergessenen Tablette soll so schnell wie möglich nachgeholt werden, auch wenn dadurch 2 Tabletten an einem Tag eingenommen werden müssen. Die weitere Tabletteneinnahme erfolgt dann zur gewohnten Zeit. Zusätzlich soll während der nächsten 7 Tage eine nicht hormonale Verhütungsmethode angewendet werden.

Wenn nur in Woche 2 einmalig eine Tablette vergessen wurde, müssen keine zusätzlichen empfängnisverhütenden Maßnahmen angewendet werden.

Wurde mehr als eine Tablette vergessen, soll bis zum Auftreten der nächsten üblichen Entzugsblutung zusätzlich eine nicht hormonale Verhütungsmethode angewendet werden.

1. Wenn weniger als 7 Tage zwischen der vergessenen Einnahme und der letzten Tablette der aktuellen Packung liegen, muss am Tag nach der Einnahme der letzten Tablette dieser Packung mit der Einnahme aus der nächsten Blisterpackung begonnen werden (keine Einnahmepause). Es wird dabei wahrscheinlich nicht zur üblichen Entzugsblutung bis zum Aufbrauchen dieser zweiten Packung kommen. Es können aber gehäuft Durchbruch- bzw. Schmierblutungen auftreten.
2. Alternativ kann die Einnahme weiterer Tabletten abgebrochen werden und die Einnahmepause vorgezogen werden. Nach einer Pause von bis zu 7 Tagen, einschließlich jener Tage, an denen die Einnahme vergessen wurde, wird die Einnahme der Tabletten aus der nächsten Packung fortgesetzt.

Verhalten bei Erbrechen oder Durchfall

Bei Erbrechen oder schwerem Durchfall innerhalb der ersten 4 Stunden nach der Einnahme von Femodene werden die Wirkstoffe möglicherweise nicht vollständig aufgenommen und es sollten zusätzliche empfängnisverhütende Maßnahmen angewendet werden. Weiterhin gelten dieselben Anwendungshinweise wie bei vergessener Tabletteneinnahme (siehe auch Abschnitte 4.4 und 4.5). Wenn das gewohnte Einnahmeschema beibehalten werden soll, muss die zusätzlich einzunehmende Tablette aus einer anderen Blisterpackung eingenommen werden. Bei anhaltenden oder wiederkehrenden gastrointestinalen Störungen sollten zusätzlich nicht hormonale Kontrazeptionsmethoden angewendet und der Arzt informiert werden.

Verschieben der Entzugsblutung

Um die Entzugsblutung hinauszuschieben, sollte die Anwenderin direkt ohne Einnahmepause mit der Tabletteneinnahme aus der nächsten Packung Femodene fortfahren. Die Entzugsblutung kann so lange hinausgeschoben werden wie gewünscht, maximal bis die zweite Packung aufgebraucht ist. Während dieser Zeit kann es gehäuft zu Durchbruch- oder Schmierblutungen kommen. Nach der darauf folgenden regulären 7-tägigen Einnahmepause kann die Einnahme von Femodene wie üblich fortgesetzt werden.

4.3 Gegenanzeigen

Kombinierte hormonale Kontrazeptiva (KHK) dürfen unter den folgenden Bedingungen nicht angewendet werden. Wenn eine dieser Erkrankungen während der Anwendung von Femodene zum ersten Mal auftritt, muss das Arzneimittel sofort abgesetzt werden.

- Vorliegen einer oder Risiko für eine venöse Thromboembolie (VTE)
 - venöse Thromboembolie – bestehende VTE (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-Mutation), 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 arterielle Thromboembolie, arterielle Thromboembolie in der Vorgeschichte (z. B. Myokardinfarkt) oder Erkrankung im Prodromalstadium (z. B. Angina pectoris),
 - zerebrovaskuläre Erkrankung – bestehender Schlaganfall, Schlaganfall in der Vorgeschichte 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, Lupus Antikoagulans),
 - 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,
- vorausgegangene oder bestehende schwere Leberfunktionsstörungen (auch Dubin-Johnson- und Rotor-Syndrom), solange sich die Leberfunktion nicht normalisiert hat,
- vorausgegangene oder bestehende Lebertumoren (maligne und benigne),
- Raucherinnen (siehe unter 4.4),
- ungeklärte uterine Blutungen,
- bekannte oder vermutete sexualhormonabhängige, maligne Tumoren (z. B. der Mamma oder des Endometriums),
- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der im Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile von Femodene.

Das Vorliegen eines schwerwiegenden Risikofaktors oder mehrerer Risikofaktoren für venöse oder arterielle Gefäßerkrankungen kann, abhängig von Typ und Schweregrad, eine Kontraindikation darstellen (siehe 4.4).

Femodene ist kontraindiziert bei der gleichzeitigen Anwendung von Arzneimitteln, die Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir enthalten (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose- oder Fructose-Intoleranz, Glucose/Galactose-Malabsorption, Saccharase-Isomaltase-Mangel oder Lactase-Mangel sollten Femodene nicht einnehmen.

Gründe für die sofortige Beendigung der Einnahme von Femodene

- eingetretene Schwangerschaft oder Verdacht darauf,
- ständig erhöhter Blutdruck auf Werte über 140/90 mmHg. Die neuerliche Einnahme von kombinierten oralen Kontrazeptiva kann erwogen werden, sobald sich die Blutdruckwerte unter antihypertensiver Behandlung normalisiert haben.
- starke Oberbauchschmerzen, Lebervergrößerung oder Anzeichen einer intraabdominellen Blutung (mögliche Hinweise auf einen Lebertumor),
- Auftreten von Ikterus, Hepatitis, generalisiertem Pruritus, Cholestase sowie auffälligen Leberfunktionswerten. Bei eingeschränkter Leberfunktion werden Steroidhormone vermindert metabolisiert.
- akute Entgleisung eines Diabetes mellitus,
- Neu- oder Wiederauftreten einer Porphyrie.

Erkrankungen/Risikofaktoren, die eine besondere ärztliche Überwachung erfordern

- Herz- und Nierenerkrankungen, da der Wirkstoff Ethinylestradiol zu einer Flüssigkeitsretention führen kann,
- Blutdruckanstieg (auf über 140/90 mmHg),
- Fettstoffwechselstörungen. Bei Anwenderinnen mit Fettstoffwechselstörungen kann Ethinylestradiol, der Estrogenanteil von Femodene, zu starken Erhöhungen der Plasmatriglyzeride und nachfolgend zu Pankreatitis und anderen Komplikationen führen,
- Sichelzellenanämie,
- vorausgegangene Lebererkrankungen,
- Gallenblasenerkrankungen,
- Depressionen. Es ist abzuklären, ob die Depression mit der Anwendung von Femodene in Zusammenhang steht. Gegebenenfalls sind andere, nicht hormonale Verhütungsmethoden anzuwenden.
- verminderte Glukosetoleranz/Diabetes mellitus. Da kombinierte orale Kontrazeptiva die periphere Insulinresistenz und die Glukosetoleranz beeinflussen können, ändert sich möglicherweise die erforderliche Dosis von Insulin oder anderen Antidiabetika.
- Rauchen,
- Epilepsie,
- Chorea minor (Sydenham),
- chronisch-entzündliche Darmerkrankungen (Morbus Crohn, Colitis ulcerosa),
- hämolytisch-urämisches Syndrom,
- Uterus myomatosis,
- Otosklerose,
- Adipositas,
- systemischer Lupus erythematodes,
- Frauen ab 40 Jahre.

Warnhinweise

Die Eignung von Femodene 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 Femodene 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.

Arzneimittel, die Levonorgestrel, Norgestimat oder Norethisteron enthalten, sind mit dem geringsten Risiko für eine VTE verbunden. Andere Arzneimittel, wie Femodene, 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. Beim Gespräch ist sicherzustellen, dass sie Folgendes versteht:

- das Risiko für eine VTE bei Anwendung von Femodene,

Femodene 0,03 mg/0,075 mg überzogene Tabletten (entspricht Femovan)

- 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. Jedoch kann bei einer einzelnen Frau das Risiko 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 Gestoden-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.

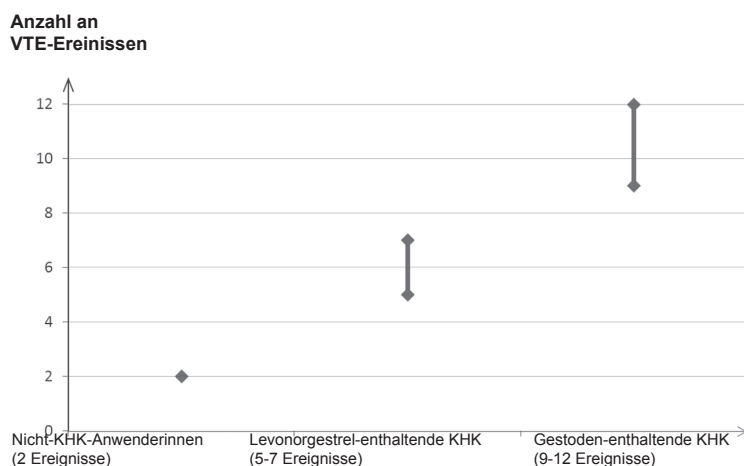
¹ Diese Inzidenzen wurden aus der Gesamtheit der epidemiologischen Studiendaten abgeleitet, wobei relative Risiken der verschiedenen Arzneimittel im Vergleich zu Levonorgestrel-haltigen KHK verwendet wurden.

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

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 kann in 1 – 2 % der Fälle tödlich sein.

Jährliche Anzahl an VTE-Ereignissen pro 10.000 Frauen



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).

Tabelle 2: 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 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 Femodene nicht vorab abgesetzt wurde.
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.	
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 erythematoses, hämolytisch-urämisches Syndrom, chronisch entzündliche Darmerkrankung (Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa) und Sichelzellerkrankheit
Zunehmendes Alter	Insbesondere älter als 35 Jahre

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

Femodene 0,03 mg/0,075 mg überzogene Tabletten (entspricht Femovan)

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 (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 Wochenbetts 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 oder 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). Femodene ist kontraindiziert bei Frauen, die einen schwerwiegenden oder mehrere Risikofaktoren für eine ATE haben, die sie einem hohen Risiko für eine Arterienenthrombose 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).

Tabelle 3: 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 erythematodes.

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;

Femodene 0,03 mg/0,075 mg überzogene Tabletten (entspricht Femovan)

- 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) 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.

Tumorerkrankungen

Zervix

Der wichtigste Risikofaktor für Gebärmutterhalskrebs ist eine persistierende HPV-Infektion. Einige epidemiologische Studien weisen darauf hin, dass eine Langzeitanwendung von kombinierten oralen Kontrazeptiva zu diesem erhöhten Risiko beitragen kann. Es besteht jedoch Uneinigkeit darüber, in welchem Ausmaß dieses Ergebnis auch anderen begleitenden Faktoren zuzuordnen ist, wie z. B. zervikale Untersuchungen und Sexualverhalten einschließlich Gebrauch von mechanischen Verhütungsmethoden.

Mamma

Eine Metaanalyse, basierend auf 54 epidemiologischen Untersuchungen, ergab ein geringfügig erhöhtes relatives Risiko (RR = 1,24) für Brustkrebs bei Frauen, die zurzeit kombinierte orale Kontrazeptiva anwenden. Das erhöhte Risiko geht im Verlauf von 10 Jahren nach dem Absetzen von kombinierten oralen Kontrazeptiva allmählich wieder zurück. Da Brustkrebs bei Frauen unter 40 Jahren relativ selten auftritt, ist die Anzahl zusätzlicher Brustkrebsfälle bei ehemaligen oder momentanen Anwenderinnen oraler Kontrazeptiva klein im Vergleich zum Gesamtrisiko für Brustkrebs. Ein Kausalzusammenhang wurde mit diesen Studien nicht bewiesen. Das beobachtete Muster eines erhöhten Risikos kann an einer früheren Diagnose des Brustkrebses bei Anwenderinnen kombinierter oraler Kontrazeptiva, den biologischen Wirkungen kombinierter oraler Kontrazeptiva oder einer Kombination beider Faktoren liegen. Brustkrebs, der bei Frauen diagnostiziert wird, die irgendwann einmal ein orales Kontrazeptivum verwendet haben, scheint klinisch weniger weit fortgeschritten zu sein als Krebs bei Frauen, die noch nie ein orales Kontrazeptivum verwendet haben.

Leber

In seltenen Fällen sind nach Anwendung von Steroidhormonen, wie sie Femodene enthält, gutartige, noch seltener bösartige Lebertumoren beobachtet worden, die vereinzelt zu lebensgefährlichen intraabdominalen Blutungen geführt haben. Wenn starke Oberbauchbeschwerden, eine Lebervergrößerung oder Anzeichen einer intraabdominalen Blutung auftreten, sollte ein Lebertumor in die differentialdiagnostischen Überlegungen einbezogen werden.

Bösartige Tumoren können lebensbedrohlich sein oder tödlich verlaufen.

Sonstige Erkrankungen

Frauen mit einer Hypertriglyzeridämie oder einer diesbezüglich positiven Familienanamnese können ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Pankreatitis haben, wenn sie Kombinationspräparate zur oralen Kontrazeption einnehmen.

Bluthochdruck

Obwohl bei vielen Frauen, die Kombinationspräparate zur oralen Kontrazeption einnehmen, von einem geringen Blutdruckanstieg berichtet wurde, sind klinisch relevante Blutdruckerhöhungen selten. Wenn jedoch unter der Anwendung eines KOK bei vorbestehender Hypertonie, anhaltend erhöhte Blutdruckwerte oder ein signifikanter Blutdruckanstieg nicht adäquat auf eine blutdrucksenkende Therapie ansprechen, muss das Arzneimittel abgesetzt werden. Wenn es angemessen erscheint, kann die Anwendung des Kombinationspräparates zur oralen Kontrazeption wieder aufgenommen werden, wenn sich die Blutdruckwerte unter der antihypertensiven Therapie normalisiert haben.

Die folgenden Erkrankungen sollen Berichten zufolge sowohl in der Schwangerschaft als auch unter Anwendung eines Kombinationspräparates zur oralen Kontrazeption auftreten bzw. sich verschlechtern: cholestasebedingter Ikterus und/oder Pruritus; Cholelithiasis; Porphyrie; systemischer Lupus erythematodes; hämolytisch-urämisches Syndrom; Sydenham-Chorea; Herpes gestationis; otosklerosebedingte Mittelohrschwerhörigkeit.

Akute oder chronische Leberfunktionsstörungen können eine Unterbrechung der KOK Anwendung erforderlich machen, bis sich die Marker für die Leberfunktion wieder normalisiert haben. Auch ein Rezidiv eines in einer vorausgegangenen Schwangerschaft oder während einer früheren Anwendung steroidaler Geschlechtshormone aufgetretenen cholestatischen Ikterus und/oder eines cholestasebedingten Pruritus macht das Absetzen des KOK erforderlich.

Obwohl KOK einen Einfluss auf die periphere Insulinresistenz und Glukosetoleranz haben können, liegen keinerlei Hinweise auf die Notwendigkeit einer Änderung der Therapieregime bei Diabetikerinnen vor, die niedrig dosierte KOK anwenden. Diabetikerinnen müssen jedoch sorgfältig überwacht werden, insbesondere in der ersten Zeit der Anwendung eines KOK.

Bei Anwendung von KOK wurde über eine Verschlechterung von Morbus Crohn und Colitis ulcerosa berichtet.

Depressive Verstimmung und Depression stellen bei der Anwendung hormoneller Kontrazeptiva allgemein bekannte Nebenwirkungen dar (siehe Abschnitt 4.8). Depressionen können schwerwiegend sein und sind ein allgemein bekannter Risikofaktor für suizidales Verhalten und Suizid. Frauen sollte geraten werden, sich im Falle von Stimmungsschwankungen und depressiven Symptomen – auch wenn diese kurz nach Einleitung der Behandlung auftreten – mit ihrem Arzt in Verbindung zu setzen.

**Femodene 0,03 mg/0,075 mg überzogene Tabletten
(entspricht Femovan)**

Chloasmen können gelegentlich während der Anwendung von KOK auftreten, insbesondere bei Frauen mit Chloasma gravidarum in der Anamnese. Anwenderinnen mit dieser Veranlagung sollten sich daher während der Anwendung von KOK nicht direkt der Sonne oder ultraviolettem Licht aussetzen.

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

Unregelmäßige Blutungen

Durchbruch- oder Schmierblutungen wurden bei Anwenderinnen von KOK beobachtet, insbesondere in den ersten Monaten der Anwendung. Eine Beurteilung dieser Zwischenblutungen ist deshalb erst nach einer Anwendungsdauer von ungefähr drei Monaten sinnvoll. Die Art und Dosis des Gestagens kann hierfür von Bedeutung sein. Bei anhaltenden Blutungsunregelmäßigkeiten oder erneutem Auftreten nach zuvor regelmäßigen Zyklen, sollten nicht hormonale Ursachen in Betracht gezogen und, wie bei jeder ungewöhnlichen vaginalen Blutung, geeignete diagnostische Maßnahmen ergriffen werden zum Ausschluss einer malignen Erkrankung und einer Schwangerschaft. Wenn beides ausgeschlossen wurde, kann Femodene weiter eingenommen oder zu einem anderen Präparat gewechselt werden. Zwischenblutungen können Hinweise auf eine reduzierte kontrazeptive Wirksamkeit sein (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5).

Bei einigen Anwenderinnen kann die Entzugsblutung während der Einnahmepause ausbleiben. Wenn Femodene vor der ersten ausbleibenden Entzugsblutung nicht gemäß den Anweisungen im Abschnitt 4.2.1 eingenommen wurde oder die Entzugsblutung in zwei aufeinander folgenden Zyklen ausbleibt, muss vor der weiteren Anwendung eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden.

Verminderte Wirksamkeit

Die Wirksamkeit von Kombinationspräparaten zur oralen Kontrazeption kann beeinträchtigt sein, wenn z. B. Tabletten vergessen werden (Abschnitt 4.2) oder gastro-intestinale Beschwerden (Abschnitt 4.2 „Verhalten bei Erbrechen oder Durchfall“) auftreten, oder wenn gleichzeitig bestimmte andere Arzneimittel eingenommen werden (Abschnitt 4.5).

ALT-Erhöhen

Während klinischer Studien mit Patienten, die gegen Hepatitis-C-Virusinfektionen (HCV) mit Arzneimitteln mit Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir mit oder ohne Ribavirin behandelt wurden, traten Transaminase (ALT)-Erhöhungen um mehr als das 5-fache des oberen Normalwertes signifikant häufiger bei Frauen auf, die Ethinylestradiol-haltige Arzneimittel wie kombinierte hormonale Kontrazeptiva (KHK) einnahmen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).

Ärztliche Untersuchung/Beratung

Vor der Einleitung oder Wiederaufnahme der Behandlung mit Femodene 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 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 Femodene 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.

Information zu sonstigen Bestandteilen

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Hinweis: Die Fachinformationen gleichzeitig verordneter Arzneimittel sollten auf mögliche Wechselwirkungen überprüft werden.

Wirkung anderer Arzneimittel auf Femodene

Wechselwirkungen können mit Arzneimitteln vorkommen, die mikrosomale Enzyme induzieren. Dies kann eine erhöhte Clearance von Sexualhormonen zur Folge haben und zu Durchbruchblutungen und/oder kontrazeptivem Versagen führen.

Vorgehensweise

Eine Enzyminduktion kann bereits nach wenigen Tagen der Behandlung beobachtet werden. Der maximale enzyminduzierende Effekt wird üblicherweise innerhalb weniger Wochen beobachtet. Nach Beendigung der Therapie kann der enzyminduzierende Effekt noch bis zu 4 Wochen anhalten.

Kurzzeitige Behandlung

Frauen, die mit Leberenzym-induzierenden Arzneimitteln behandelt werden, sollten vorübergehend eine Barrieremethode oder eine andere Verhütungsmethode zusätzlich zu dem KOK 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 KOK aufgebraucht ist, sollte direkt ohne das übliche einnahmefreie Intervall mit der Anwendung aus der nächsten Blisterpackung des KOK begonnen werden.

Langzeitbehandlung

Bei Frauen, die längerfristig mit Leberenzym-induzierenden Wirkstoffen behandelt werden, wird die Anwendung einer anderen zuverlässigen, nichthormonalen Verhütungsmethode empfohlen.

Die folgenden Wechselwirkungen sind in der Literatur beschrieben.

Substanzen, die die Clearance von KOK erhöhen (verminderte Wirksamkeit von KOK durch Enzyminduktion) wie z. B.: Barbiturate, Bosentan, Carbamazepin, Phenytoin, Primidon, Rifampicin und die zur Behandlung einer HIV-Infektion verwendeten Arzneimittel Ritonavir, Nevirapin und Efavirenz und möglicherweise auch Felbamate, Griseofulvin, Oxcarbazepin, Topiramate und Produkte, die das pflanzliche Heilmittel Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten.

Substanzen mit unterschiedlicher Wirkung auf die Clearance von KOK, wie z. B.:

Viele HIV/HCV-Proteaseinhibitoren und nicht-nukleosidale Reverse-Transkriptase-Hemmer können bei gleichzeitiger Verabreichung mit KOK die Plasmakonzentrationen von Estrogenen und Gestagenen erhöhen oder senken. Diese Veränderungen können in einigen Fällen klinisch relevant sein.

Daher sollten die Fachinformationen der gleichzeitig verordneten HIV/HCV-Arzneimittel auf mögliche Wechselwirkungen und damit verbundene Empfehlungen überprüft werden. Im Zweifel sollte von Frauen während einer Therapie mit Proteaseinhibitoren oder nicht-nukleosidalen Reverse-Transkriptase-Hemmern eine zusätzliche Barrieremethode zur Empfängnisverhütung verwendet werden.

Substanzen, die die Clearance von KOK reduzieren (Enzyminhibitoren):

Die klinische Relevanz von potentiellen Wechselwirkungen mit Enzymhemmern ist unbekannt.

Eine gleichzeitige Verabreichung von starken CYP3A4-Hemmern kann die Plasma Konzentration von Estrogenen oder Gestagenen 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 KOK genommen werden, die 35 Mikrogramm Ethinylestradiol enthalten.

Einfluss von KOKs auf andere Arzneimittel

Orale Kontrazeptiva können den Stoffwechsel anderer Arzneimittel beeinflussen. Daher können Plasmaspiegel und Gewebekonzentrationen entweder erhöht (z. B. Cyclosporin) oder erniedrigt werden (z. B. Lamotrigin).

Klinische Daten legen nahe, dass Ethinylestradiol die Clearance von CYP1A2-Substrat hemmt, wodurch es zu einer schwachen (z. B. Theophyllin) oder moderaten (z. B. Tizanidine) Erhöhung in deren Plasmakonzentration kommt.

Pharmakodynamische Interaktionen

Die gleichzeitige Einnahme von Arzneimitteln, die Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir mit oder ohne Ribavirin enthalten, kann das Risiko von ALT-Erhöhungen steigern (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Femodene-Anwenderinnen müssen daher zu einer alternativen Verhütungsmethode wechseln (z. B. Verhütung mit einem reinen Gestagenpräparat oder nicht-hormonelle Methoden), bevor die Therapie mit diesen Arzneimittel-Kombinationen gestartet wird. Femodene kann 2 Wochen, nachdem die Einnahme dieser Arzneimittel-Kombinationen beendet wurde, wieder angewendet werden.

Sonstige Arten von Wechselwirkungen

Labortests

Die Blutsenkungsgeschwindigkeit kann sich erhöhen, ohne dass eine Krankheit vorliegt. Auch ein Ansteigen der Serumkupfer- und Serumeisenwerte sowie der alkalischen Leukozytenphosphatase wurde beschrieben.

Nebennierenrinden- und Schilddrüsenfunktion

Während der Anwendung estrogenhaltiger Präparate nehmen die Bindungsproteine für Steroidhormone und damit auch die Gesamtkonzentration an Kortikosteroiden und Schilddrüsenhormonen im Plasma zu. Da jedoch der Anteil des freien, biologisch aktiven Hormons im Wesentlichen unverändert bleibt, werden die Versorgungssituation des Organismus bzw. die Nebennierenrinden- und Schilddrüsenfunktion so gut wie nicht beeinflusst.

Fettstoffwechsel

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

Andere Stoffwechselfunktionen

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Femodene ist während der Schwangerschaft nicht indiziert. Falls unter der Anwendung von Femodene 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 KOK eingenommen hatten, noch eine teratogene Wirkung bei versehentlicher Anwendung von KOK in der Frühschwangerschaft.

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

KOK können die Laktation beeinflussen, da sie die Menge der Muttermilch vermindern und ihre Zusammensetzung verändern können. Daher wird die Anwendung von KOK 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.

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

Femodene 0,03 mg/0,075 mg überzogene Tabletten (entspricht Femovan)

kohlpharma

Femodene hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Nebenwirkungsprofils

Die im Zusammenhang mit der Einnahme von Femodene verbundenen häufigsten Nebenwirkungen sind Schmier- und Zwischenblutungen. Sie treten bei mehr als 10 % der Anwenderinnen auf.

Schwere unerwünschte Ereignisse sind arterielle und venöse Thromboembolien.

Zu schweren unerwünschten Wirkungen bei Anwenderinnen von kombinierten oralen Kontrazeptiva siehe Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“.

Organsystem	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)
Augenerkrankungen				Kontaktlinsen-unverträglichkeit
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Übelkeit, Bauchschmerzen	Erbrechen, Durchfall	
Erkrankungen des Immunsystems			Urtikaria	allergische Reaktionen
Untersuchungen		Zunahme des Gewichtes		Abnahme des Gewichtes
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerzen	Migräne	
Psychiatrische Erkrankungen		Stimmungsschwankungen einschließlich Depression, Änderung der Libido		
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Schmier- und Zwischenblutungen	Brustschmerzen, Empfindlichkeit der Brüste, Brustvergrößerung, Brustdrüsensekretion, vaginale Sekretion		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Flüssigkeitsretention/Ödeme		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			Ausschlag, Chloasma	Erythema nodosum, Erythema multiforme
Gefäßerkrankungen				venöse Thromboembolie (VTE), arterielle Thromboembolie (ATE)

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

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.

Bei Anwenderinnen von KOKs wurde über die folgenden schweren unerwünschten Ereignisse berichtet, die in Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ erläutert werden:

- Venöse Thromboembolien
- Arterielle Thromboembolien
- Hypertonie
- Lebertumoren
- Auftreten oder Verschlechterung von Erkrankungen, für die ein Zusammenhang mit der KOK-Einnahme nicht eindeutig nachgewiesen ist: Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, Epilepsie, Uterusmyome, Porphyrie, systemischer Lupus erythematodes, Herpes gestationis, Sydenham-Chorea, hämolytisch-urämisches Syndrom, cholestatischer Ikterus
- Chloasma
- Akute oder chronische Leberfunktionsstörungen können die Unterbrechung der KOK-Einnahme erforderlich machen, bis sich die Leberfunktionswerte wieder normalisiert haben.
- Bei Frauen mit hereditärem Angioödem können exogen zugeführte Estrogene Symptome eines Angioödems auslösen oder verschlimmern.

Die Diagnosehäufigkeit von Brustkrebs unter Anwenderinnen von KOKs ist geringfügig erhöht. Da bei Frauen unter 40 Jahren Brustkrebs selten auftritt, ist das zusätzliche Risiko, an Brustkrebs zu erkranken, im Verhältnis zum Gesamtrisiko gering. Die Kausalität mit der KOK-Anwendung ist nicht bekannt. Für weitere Informationen siehe Abschnitte 4.3 und 4.4.

Wechselwirkungen

Durchbruchblutungen und/oder Versagen der kontrazeptiven Wirkung können aufgrund von Wechselwirkungen von KOK mit anderen Arzneimitteln (enzyminduzierende Arzneimittel) auftreten (siehe Abschnitt 4.5).

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: <http://www.bfarm.de> anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es gibt keine Berichte über schwerwiegende Nebenwirkungen durch Überdosierung. Symptome, die durch Überdosierung auftreten können, sind Übelkeit, Erbrechen und unerwartete Blutungen. Vaginale Blutungen können sogar bei Mädchen vor deren erster Menstruation auftreten, wenn sie versehentlich das Arzneimittel einnehmen. Es gibt keine Gegenmittel. Die Behandlung erfolgt symptomatisch.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Gestagene und Estrogene, fixe Kombinationen

ATC-Code: G03AA10

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

Am Menschen wurde die gestagene Wirksamkeit durch Bestimmung der Transformationsdosis und der Ovulationshemmdosis ermittelt. Dabei zeigte sich, dass mit einer Dosis von 200 – 300 Mikrogramm Gestoden pro Tag nach entsprechendem Endometriumaufbau eine normgerechte, hohe Sekretionserscheinung erreicht wurde.

Die Ovulationshemmdosis liegt nach entsprechenden Studien bei 40 Mikrogramm Gestoden pro Tag. Bei dieser Dosis war auch der periphere Gestageneffekt auf Parameter des Zervixschleims und des Vaginalepithels stark ausgeprägt.

Weitere Studien mit verschiedenen Kombinationen von Gestoden und Ethinylestradiol zur Ovulationshemmung ergaben, dass die Kombination von 75 Mikrogramm Gestoden und 30 Mikrogramm Ethinylestradiol die Ovulation zuverlässig unterdrückt.

Androgene Restwirkung

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

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

Dennoch ist wegen der Möglichkeit einer geringen androgenen Restwirkung rein theoretisch nicht ganz auszuschließen, dass weibliche Feten virilisiert werden, wenn Frauen unter der Behandlung schwanger geworden sind.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Gestoden (GEST)

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

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

Während eines Behandlungszyklus mit Femodene steigen die maximalen Gestodenspiegel im Serum um den Faktor 2,8 an. Die mittleren Serumspiegel erhöhen sich um etwa den Faktor 4, wobei während der zweiten Zyklushälfte ein Plateau erreicht wird. Die Pharmakokinetik des GEST ist abhängig von der Höhe der SHBG-Spiegel im Serum. Unter der Behandlung mit Femodene wird im Verlaufe eines Zyklus ein Anstieg der SHBG-Spiegel etwa um den Faktor 3 beobachtet. Aufgrund der hohen Bindungsaffinität des GEST an SHBG, wird die Zunahme der SHBG-Konzentrationen von einem Anstieg der Gestodenspiegel begleitet. Nach drei Behandlungszyklen ändert sich das Ausmaß der SHBG-Induktion nicht mehr. Die absolute Bioverfügbarkeit von GEST beträgt 99 % der verabreichten Dosis.

Ethinylestradiol (EE2)

Oral verabreichtes EE2 wird rasch und vollständig resorbiert. Nach einmaliger oraler Gabe von Femodene werden nach 1,4 Stunden maximale EE2-Spiegel von 82 pg/ml im Serum gefunden. Die postmaximalen EE2-Konzentrationen sinken in zwei Phasen mit Halbwertszeiten von etwa 1 – 2 Stunden und etwa 20 Stunden ab. Aus analytischen

Gründen können diese Parameter nur nach der Verabfolgung höherer Dosen berechnet werden. Für EE2 wurde ein scheinbares Verteilungsvolumen von etwa 5 l/kg und eine metabolische Clearance von etwa 5 ml/min/kg ermittelt. EE2 wird in hohem Ausmaß, aber nicht spezifisch, an Albumin gebunden. Etwa 2 % der Substanz liegen in freier Form vor. Während der Resorption und der ersten Passage durch die Leber, wird EE2 metabolisiert, woraus sich eine eingeschränkte und variable Bioverfügbarkeit ergibt. Unverändertes EE2 wird nicht ausgeschieden. Die Metabolite von EE2 werden mit dem Harn und den Faeces in einem Verhältnis von etwa 4 : 6 ausgeschieden. Die Ausscheidungsrate ist durch eine Halbwertszeit von etwa 1 Tag gekennzeichnet.

Entsprechend der terminalen Halbwertszeit der Disposition von EE2 aus dem Serum und der täglichen Einnahme des Arzneistoffes, beobachtet man gegenüber der Einmalgabe einen Anstieg der EE2-Konzentration um etwa 30 – 40 %, wobei nach etwa 3 – 4 Tagen ein Plateau erreicht wird.

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

Die Bioverfügbarkeit von EE2 kann durch andere Arzneistoffe in beide Richtungen verändert werden. Es gibt jedoch keine Interaktion mit hohen Dosen von Vitamin C. Bei wiederholter Einnahme induziert EE2 die hepatische Synthese von SHBG und CBG. Das Ausmaß der SHBG-Induktion ist jedoch abhängig von der chemischen Struktur und der Dosis des gleichzeitig verabreichten Gestagens. Unter der Behandlung mit Femodene wurde ein Anstieg der SHBG-Spiegel von 69 nmol/l auf 198 nmol/l im 1. Zyklus und auf 210 nmol/l im 3. Zyklus beobachtet, während die CBG-Spiegel im 1. Zyklus von 37 µg/ml auf 85 µg/ml stiegen und im weiteren Verlauf konstant blieben.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die akute Toxizität von Estrogenen ist gering. Wegen der ausgeprägten Unterschiede zwischen den Versuchstierarten untereinander sowie im Verhältnis zum Menschen besitzen tierexperimentelle Untersuchungsergebnisse mit Estrogenen nur einen beschränkten prädiktiven Wert für die Anwendung beim Menschen.

Bei Versuchstieren zeigte Ethinylestradiol bereits in relativ geringer Dosierung einen embryolethalen Effekt; Missbildungen des Urogenitaltrakts und Feminisierung männlicher Feten wurden beobachtet.

Gestoden zeigte im Tierexperiment erst in sehr hohen Dosen eine virilisierende Wirkung auf weibliche Feten. Reproduktionstoxikologische Studien in Ratten, Mäusen und Kaninchen brachten keinen Hinweis auf Teratogenität.

Präklinische Daten aus konventionellen Studien zur chronischen Toxizität, Genotoxizität und zum karzinogenen Potential zeigten keine speziellen Risiken für den Menschen außer denen, die bereits in anderen Kapiteln der Fachinformation beschrieben sind.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumcalciumedetat, Lactose, Magnesiumstearat, Maisstärke, Povidone, Calciumcarbonat, Macrogol 6000, Talkum, Sucrose und Montanglycolwachs

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Transparente PVC/Aluminium-Blisterpackung

Packungsgrößen:

Kalenderpackung mit 1 x 21 überzogene Tabletten

Kalenderpackung mit 3 x 21 überzogene Tabletten

Kalenderpackung mit 6 x 21 überzogene Tabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

kohlpharma GmbH,
Im Holzhau 8,
66663 Merzig

8. ZULASSUNGSNUMMER

32291.00.00

Femodene 0,03 mg/0,075 mg überzogene Tabletten
(entspricht Femovan)

kohlpharma

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung
15. Dezember 1997

Datum der Verlängerung der Zulassung
28. Mai 200

10. STAND DER INFORMATION

August 2020

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig