



MINESSE*

(Gestodene 60 µg/Ethinyl Estradiol 15 µg)

HISTORICAL OVERVIEW OF LOW-DOSE ORAL CONTRACEPTIVES	2
Rationale for 24-Day Regimen	2
PHARMACOLOGICAL PROFILE	4
Effects of Gestodene	4
Progestogenic Potency	4
Antiandrogenic Activity	4
Androgenic Activity	5
Effective Dose of Gestodene	5
Ovulation Inhibition	5
Effects on Endometrial Histology	9
PHARMACOKINETIC PROFILE	11
Absorption, Metabolism, and Elimination of Gestodene	11
Absorption, Metabolism, and Elimination of Ethinyl Estradiol	11
Pharmacokinetics of MINESSE	11
CLINICAL EXPERIENCE	15
Efficacy	15
Cycle Control	16
SAFETY/TOLERABILITY	22
Treatment Discontinuation	22
Adverse Event Profile	23
Blood Pressure	25
Weight	25
METABOLIC PROFILE	26
Coagulation Parameters	26
Lipid Metabolism	27
Carbohydrate Metabolism	28
SUMMARY	30
GLOSSARY	31
REFERENCES	32
FACHINFORMATION in Deutsch	34

Combination oral contraceptives (COCs), first introduced more than 40 years ago, are one of the most effective, well-tolerated forms of contraception. Oral contraceptives are currently used by approximately 60 million women throughout the world¹ and offer numerous noncontraceptive health benefits—such as a reduction in the risk of endometrial and ovarian cancers and protection against benign breast disease, iron-deficiency anemia, functional ovarian cysts, and pelvic inflammatory disease.²

The initial COCs contained high doses of progestin and estrogen, and when epidemiological studies in the 1960s showed that these agents increased the risk of cardiovascular disease, attempts were directed at reducing this risk by reducing the steroid doses in the various regimens.³ With the development of lower dose formulations, contraceptive efficacy has been maintained, while tolerability, cycle control, and effects on carbohydrate metabolism have been improved.^{1,4}

RATIONALE FOR 24-DAY REGIMEN

Recent research and development of COCs have focused on further reductions in estrogen and progestin doses to improve safety and tolerability while maintaining contraceptive efficacy.

Preparations containing 30 µg of ethinyl estradiol (EE) suppress ovulation in a traditional 21-day pill regimen with a 7-day pill-free interval.⁵ Further reductions in EE to 20 µg suppress escape ovulation.⁶ However, with the 20 µg preparations, follicular development and circulating estradiol levels may increase during the 7-day pill-free interval.⁷

One strategy to lower the estrogen dose while maintaining contraceptive efficacy and ovarian inhibition may be to shorten the pill-free interval. Results from 1 study with a regimen of 20 µg of EE and 75 µg of GSD support this strategy.⁸ Spona and coworkers showed a significant reduction in follicular development during pill use and a reduction in the estradiol plasma concentration during the pill-free interval with a 23-day regimen compared with a 21-day regimen.⁸ Although no ovulation occurred in either group, a shorter pill-free interval appeared to be a more suppressive regimen.

The shorter pill-free interval is particularly relevant to the maintenance of efficacy. Some clinical data suggest a return of significant ovarian follicular activity and an increased risk of ovulation during the longer, but customary, 7-day pill-free interval.⁹ Women taking OCs are most at risk of conception when pills are missed just prior to or immediately following the 7-day pill-free interval.⁹ This is illustrated in Figure 1. By extending the duration of active pills to 24 days, thus shortening the pill-free interval, the period of maximum risk may be reduced.

Improvements in cycle control and a reduction in common side effects such as breast tenderness and headache are desirable improvements with COCs; however, these must be achieved without sacrificing contraceptive efficacy.

MINESSE, with its combination of GSD 60 µg and EE 15 µg in a 24-day regimen, offers the lowest dose of EE for any currently available COC. This formulation has the advantage of potentially reducing variations in estrogen and progestin plasma levels, particularly during the pill-free interval, which may account for the improved tolerability compared to a 21-day 20-µg COC. The goal in developing this low-dose pill was to maintain contraceptive efficacy while improving or maintaining both the side-effect and cycle-control profiles compared with COCs containing 20 or 30 µg of EE.

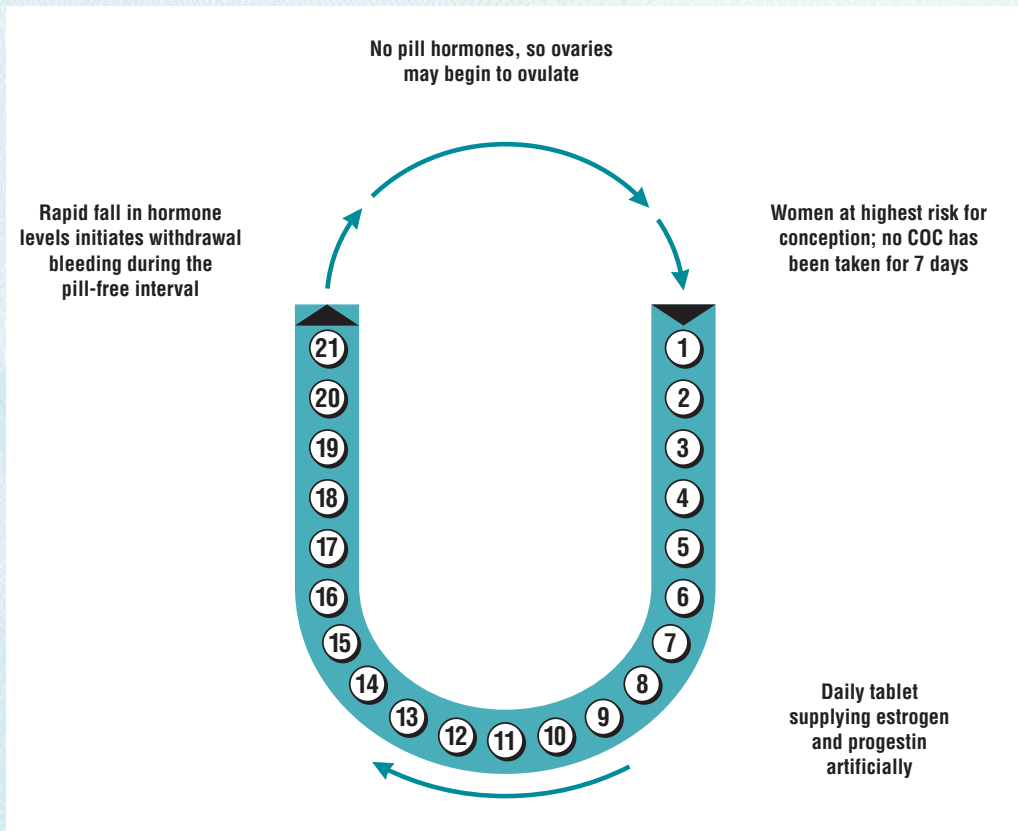


Figure 1. 21-day pill cycle. Adapted with permission from Guillebaud.²

EFFECTS OF GESTODENE

Gestodene is a 19-nortestosterone progestin derived from levonorgestrel. Despite its structural similarities to other progestins, GSD has a unique hormonal profile.

GSD is the most potent progestin currently used for contraceptive purposes.^{1,10} Its biochemical profile, hormonal properties, and chemical structure are very similar to those of natural progesterone.^{11,12} Gestodene's high progestogenic potency—as evidenced by its greater antigonadotropic potency and distinct antiestrogenic and minimal androgenic activity—has been demonstrated in a number of experimental models.¹⁰

PROGESTOGENIC POTENCY

Gestodene exhibits greater antigonadotropic potency than the widely used progestins norethindrone, norgestimate, desogestrel, and levonorgestrel, as verified by the minimum effective dose required for the inhibition of ovulation.¹⁰

Results of the Clauberg test—a standard method of determining gestagenic activity and peripheral progestogenic effects using estrogen-primed endometria of immature rabbits—have confirmed the higher potency of GSD compared with levonorgestrel and 3-keto-desogestrel (the biologically active metabolite of desogestrel). In the Clauberg test, GSD (total dose: 10 to 30 µg) induced secretory transformation of the endometrium without any inherent estrogenicity and demonstrated a potency 3 times that of levonorgestrel.¹¹

ANTIESTROGENIC ACTIVITY

The ability of a progestin to suppress estrogenic activity is an important aspect of its overall profile. Because vaginal sialic acid content can be decreased by estrogen, a compound's ability to reverse this effect depends on its antiestrogenic activity. In a sialic acid test in castrated mice, GSD demonstrated a higher capacity for suppression of estrogenic effects than did levonorgestrel.¹¹

ANDROGENIC ACTIVITY

In a study comparing the residual androgenic activity of GSD and 3-keto-desogestrel in castrated male rats based on influence on accessory sex glands (ie, seminal vesicle weights), GSD was shown to possess low androgenicity that was comparable to 3-keto-desogestrel.¹¹

EFFECTIVE DOSE OF GESTODENE

A number of pharmacologic studies have been conducted to determine the minimum GSD dose needed to completely inhibit ovulation. The lowest effective dose tested was 40 µg/day. Clinical trials in young female volunteers using GSD demonstrated that it has greater progestational activity and inhibits ovulation at a lower dose than does desogestrel (60 µg/day) or norgestimate (250 µg/day)¹³ (Figure 2).

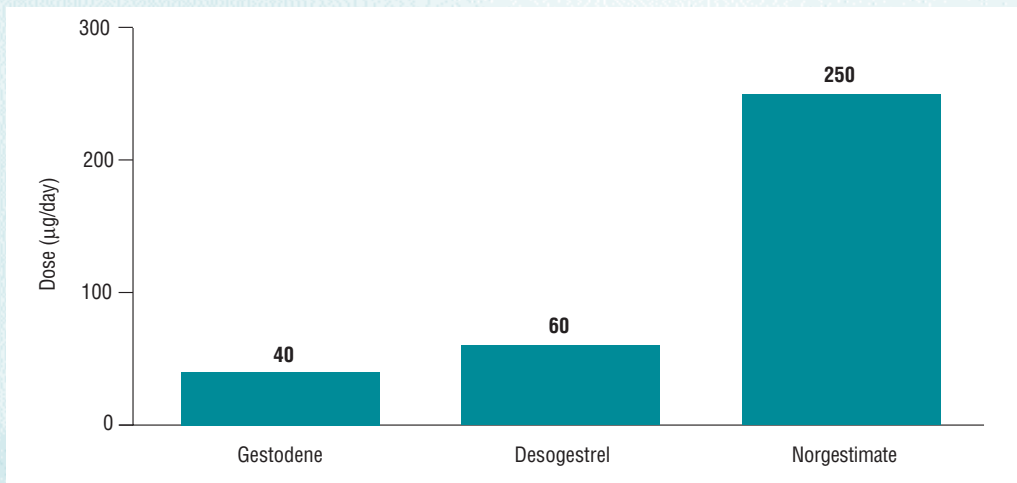


Figure 2. Gestodene inhibits ovulation at a lower dose than does desogestrel or norgestimate. Adapted from Düsterberg et al, 1988.¹³

OVULATION INHIBITION

Previous studies have established the efficacy of various formulations of GSD/EE combination OCs in preventing pregnancy.^{6,14} A current study demonstrates the effects of a 24-day regimen of 60 µg GSD/15 µg EE (MINESSE) compared with a 21-day regimen of the same dosage in preventing ovulation.¹⁵ Thirty-one women were assigned to each regimen, and results from 84 cycles in the 24-day group and 75 cycles in the 21-day group were evaluated. Follicular development was assessed with ultrasound (Table 1). Corresponding serum concentrations of 17β-estradiol, progesterone, and gonadotropins were also measured.¹⁵ Cervical secretions were examined in women whose ovarian sonography suggested follicular development while taking COCs. The cervical secretions were categorized by quantity of mucus, spinnbarkeit, and ferning using a 4-point categorical scale derived by Insler and colleagues.¹⁶

TABLE 1. CRITERIA FOR GRADING OVARIAN ACTIVITY.

Activity	Grade	FLS Diameter (mm)	17β-Estradiol (nmol/L)*	Progesterone (nmol/L)†
None	1	≤ 10	-	-
Potential	2	> 10	-	-
Nonactive FLS	3	> 13	≤ 0.1	-
Active FLS	4	> 13	> 0.1	≤ 5.0
LUF	5	> 13, persisting	> 0.1	> 5.0
Ovulation	6	> 13, ruptured	> 0.1	> 5.0

FLS = follicle-like structure
 LUF = luteinized unruptured follicle
 * 0.1 nmol/L = 27.2 pg/mL
 † 5.0 nmol/L = 1.57 ng/mL
 Adapted from Hoogland and Skouby.¹⁷

One woman in the 21-day group (1/75 cycles; 1.3% of cycles) had evidence of ovulation, whereas no subjects in the 24-day group ovulated.¹⁵ Thirteen women (21 total cycles) in the 24-day group, and 19 women (36 total cycles) in the 21-day group had follicles greater than 13 mm during at least 1 treatment cycle.¹⁸ Using the above criteria, Figure 3 below summarizes the ovarian activity of a 21-day regimen of GSD 60µg/EE15µg compared to a 24-day regimen.

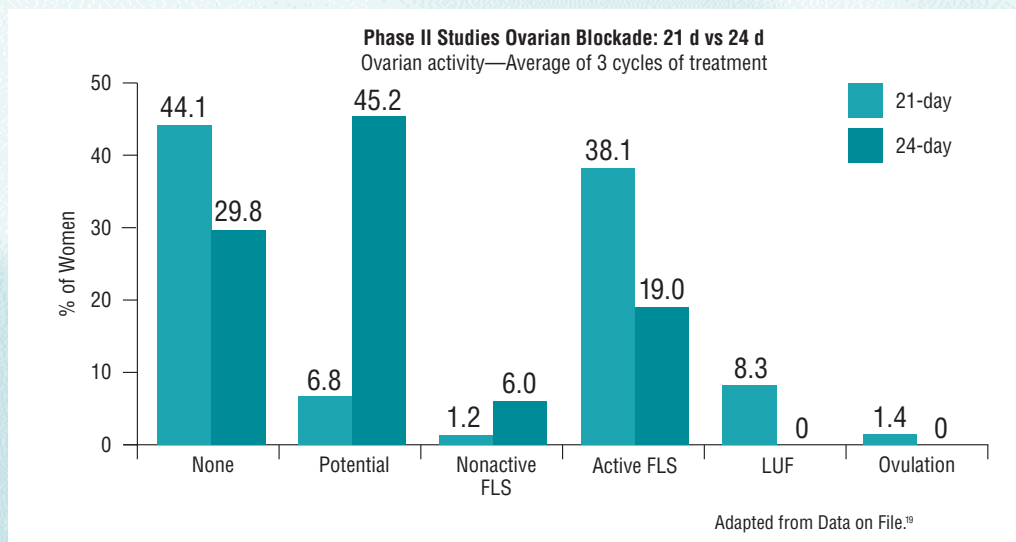


Figure 3. An open label study of the effects of 24- and 21-day regimens of gestodene 60 µg and ethinyl estradiol 15 µg on ovulation.

Mean maximum FLS diameter remained less than 10 mm throughout the 3 treatment cycles with the 24-day regimen (Figure 4).¹⁵ With the 21-day regimen, mean maximum FLS diameter was greater than 13 mm during treatment cycles 2 and 3 (Figure 4).¹⁵

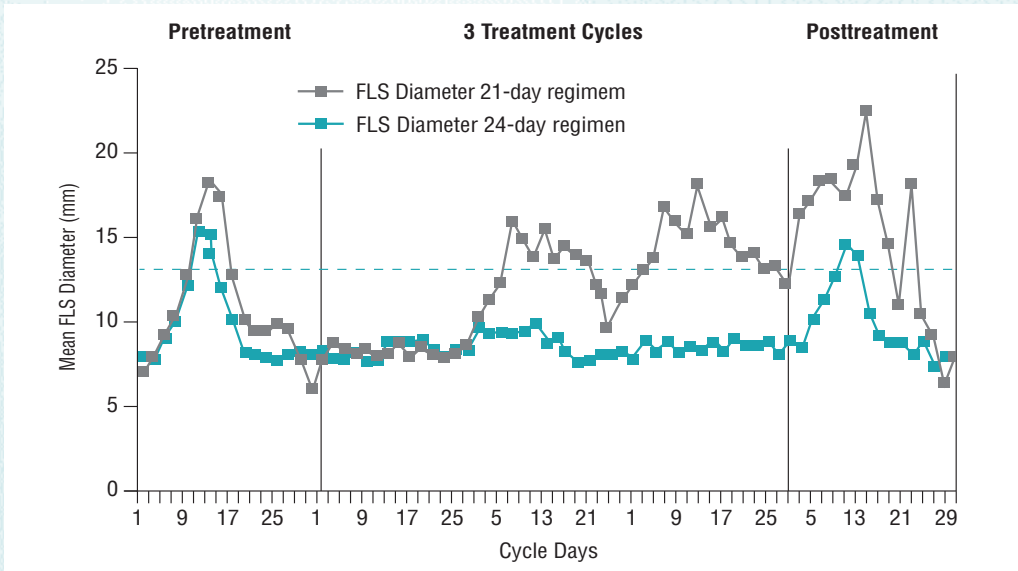


Figure 4. FLS diameters with 21- and 24-day regimens. (Dashed line represents the FLS diameter above which ovulation may occur.) Reprinted with permission from Sullivan et al.¹⁵

A reduction in mean estradiol and progesterone concentrations occurred during the treatment cycles, but there was superior suppression of ovarian estradiol in the 24-day group (Figure 5).¹⁵

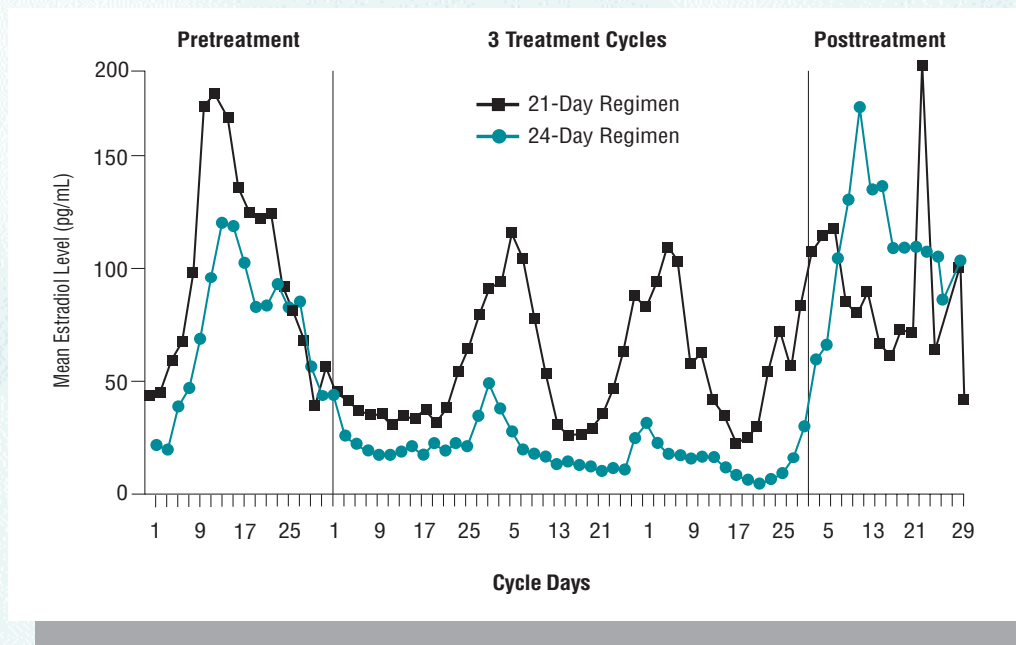


Figure 5. Serum 17β -estradiol levels in the 21-day and 24-day groups. Reprinted with permission from Sullivan et al.¹⁵

In the 24-day group, 16 of 84 cycles had serum estradiol levels greater than 27.2 pg/mL, but only 2 had progesterone levels that exceeded 1.57 ng/mL.¹⁸ In both of these cases, the elevation in progesterone occurred on day 1 of the first treatment cycle and was deemed to be residual from the previous pretreatment ovulatory cycle. In the 21-day group, 7 of 75 cycles were associated with both plasma estradiol and progesterone concentrations consistent with ovulation. Nonetheless, only 1 subject had evidence of a ruptured follicle and was deemed to have experienced escape ovulation. These data are consistent with other studies supporting an increased suppression of ovulation with GSD when administered in a regimen with a shorter pill-free interval.⁹ In the posttreatment cycle, ovulation was observed in all subjects and was accompanied by expected changes in the circulating plasma ovarian steroids.

During none of the active treatment cycles with the 24-day regimen was either a moderate or full cervical score observed, while 10 cycles in the 21-day group were associated with moderate cervical changes.¹⁵ This suggests that the 24-day regimen was more efficient in producing cervical conditions unfavorable to conception (Table 2).

TABLE 2. CERVICAL SCORES IN SUBJECTS WITH FOLLICLE-LIKE STRUCTURE > 10 MM BY CYCLE AND TREATMENT GROUP.

21-Day Group (n = 31)					
	Pretreatment	Cycle 1	Cycle 2	Cycle 3	Posttreatment
Negative (0-3)	0	0	0	0	0
Slight (4-6)	0	0	7	4	0
Moderate (7-9)	3	1	4	5	0
Full (10-12)	25	0	0	0	11
Total*	28	1	11	9	11
24-Day Group (n = 31)					
	Pretreatment	Cycle 1	Cycle 2	Cycle 3	Posttreatment
Negative (0-3)	1	6	3	0	1
Slight (4-6)	3	2	3	5	0
Moderate (7-9)	8	0	0	0	3
Full (10-12)	18	0	0	0	15
Total*	30	8	6	5	19

*Total does not equal the number of subjects because some were not evaluable.

Reprinted with permission from Sullivan et al.¹⁵

EFFECTS ON ENDOMETRIAL HISTOLOGY

In the normal state and in the absence of the suppressive effects of hormones, the endometrium is primarily in the secretory or proliferative state.^{20,21} Administration of progestins inhibits glandular proliferation of the endometrium.²¹

The effects of MINESSE on endometrial histology were examined in 27 women during the normal proliferative phase, between days 15 and 24 of cycles 3 and 6, and again in the menstrual cycle following discontinuation.²² At pretreatment, evaluable biopsies (13/14) showed evidence of ovarian hormone effect. During pill use, a secretory endometrium was observed in only 2 of 9 evaluable biopsies at cycle 3 and in only 1 of 9 evaluable biopsies at cycle 6. Posttreatment biopsies in 7 of 11 evaluable subjects showed a proliferative endometrium (Table 3). These data are similar to data seen in studies using GSD 75 µg and EE 20 µg.²¹

TABLE 3. ENDOMETRIAL BIOPSY RESULTS IN USERS OF MINESSE.*

Interval	Tissue Classification				
	Secretory	Proliferative	Pseudodecidual	Atrophic	Other [†]
Baseline	11 [‡]	2	0	0	1
Cycle 3	2	1	3	3	4
Cycle 6	1	1	3	4	5
Posttreatment	7	2	2	0	2

* Group A (baseline, cycle 6; n = 14) and Group B (cycle 3, posttreatment; n = 13)

† Inadequate specimen not evaluable

‡ One specimen also classified as pseudodecidual

Reprinted with permission from Oosterbaan HP.²²

The pharmacokinetics of GSD and EE in combination OCs are complex and show time-dependent behavior. These changes have been associated, in part, with estrogen-induced effects on the plasma protein binding of GSD.

ABSORPTION, METABOLISM, AND ELIMINATION OF GESTODENE

Gestodene is rapidly and completely absorbed from the gastrointestinal tract. It is not subject to significant first-pass metabolism and is almost completely bioavailable following oral administration.¹ Unlike desogestrel and norgestimate, which are prodrugs, GSD does not need to be metabolized into an active form in the liver.¹

In the plasma, GSD is extensively bound to sex hormone binding globulin (SHBG) and to a lesser degree, albumin.¹ During repeated administration, GSD accumulates in the plasma partially due to higher levels of SHBG. However, only a small fraction (< 1%) of the total GSD dose is excreted unchanged in the urine as the biologically active free form.¹

ABSORPTION, METABOLISM, AND ELIMINATION OF ETHINYL ESTRADIOL

Ethinyl estradiol is rapidly and completely absorbed from the gastrointestinal tract and undergoes extensive metabolism.²³ The mean bioavailability is about 50% with marked interindividual variation. Ethinyl estradiol is highly protein bound and produces an increase in the plasma concentration of SHBG. Ethinyl estradiol is primarily metabolized by hydroxylation, producing a number of metabolites.²³ The elimination half-life of EE ranges from 5 to 16 hours. About 60% of the drug is excreted in the urine and 40% is eliminated in the feces.²³

PHARMACOKINETICS OF MINESSE

In an open-label, multiple-dose study²⁴ of the pharmacokinetic profiles of GSD and EE administered as a 24-day regimen over 3 menstrual cycles, 22 healthy adult women received a 24-day regimen of MINESSE with a 4-day placebo interval for 3 consecutive 28-day cycles. Plasma GSD and EE concentrations were determined, as well as concentrations of SHBG.

Significant differences were noted between day 1 and days 6 and 24 of cycle 1 for all EE parameters except for t_{max} .²⁴ C_{max} was similar from day 1 to day 6 and was slightly higher at day 24 (Figure 6). A 20% increase in area under the curve (AUC) for EE was noted from day 1 to 24. No significant differences in EE pK parameters were noted between day 24 of cycle 1 and day 24 of cycle 3.

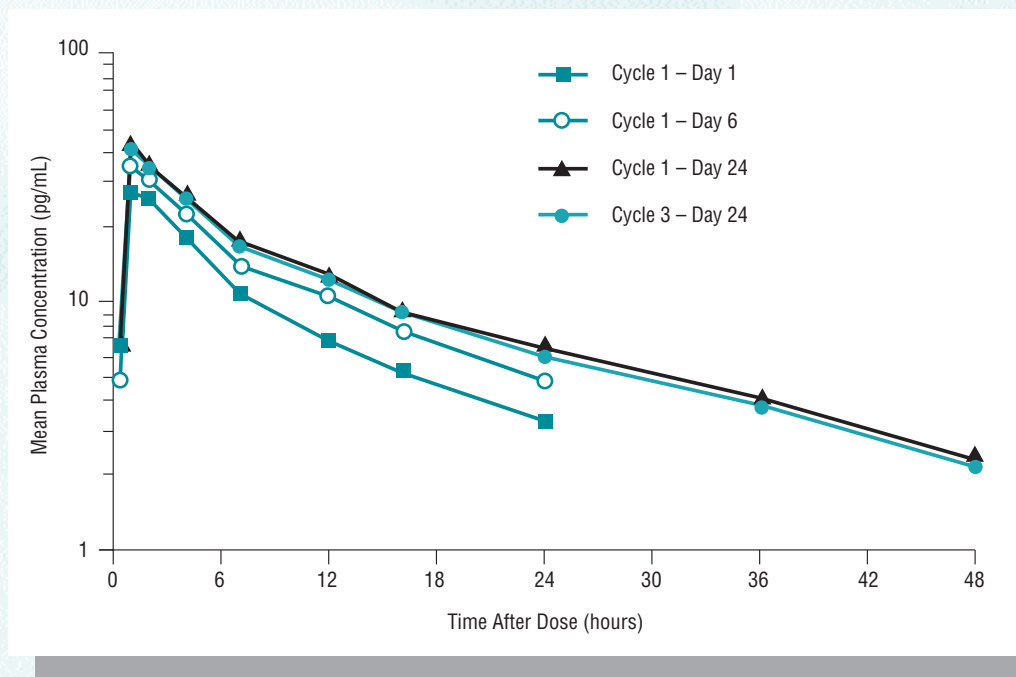


Figure 6. Mean plasma EE concentrations during 3 cycles of treatment. Reprinted with permission from Ermer et al.²⁴

Significant differences were noted between day 1 and days 6 and 24 of cycle 1 for all GSD parameters except for t_{max} .^{18,24} GSD AUC increased by 66% between days 1 and 6 and by 258% between days 6 and 24 of cycle 1, and by 14% between day 1 of cycle 1 and day 24 of cycle 3.

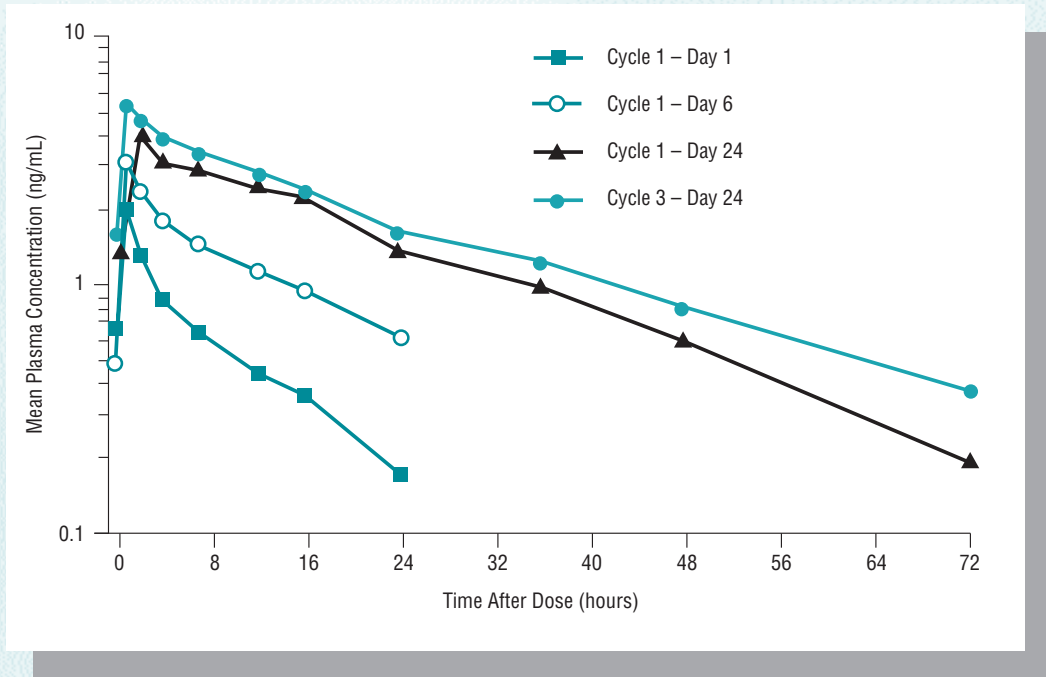


Figure 7. Mean plasma GSD concentrations during 3 cycles of treatment. Reprinted with permission from Ermer et al.²⁴

An increase in mean GSD C_{max} from day 1 of cycle 1 to day 24 of cycle 3 was noted (Figure 7). Unbound GSD AUC increased by 38% between days 1 and 6 and by 149% between days 6 and 24 of cycle 1, and by 198% between day 1 of cycle 1 and day 24 of cycle 3.

SHBG concentrations increased 50% between days 1 and 6 and an additional 60% between days 6 and 24 (Figure 8). The difference in accumulation between total and unbound GSD can be partially explained by the increase in SHBG levels.

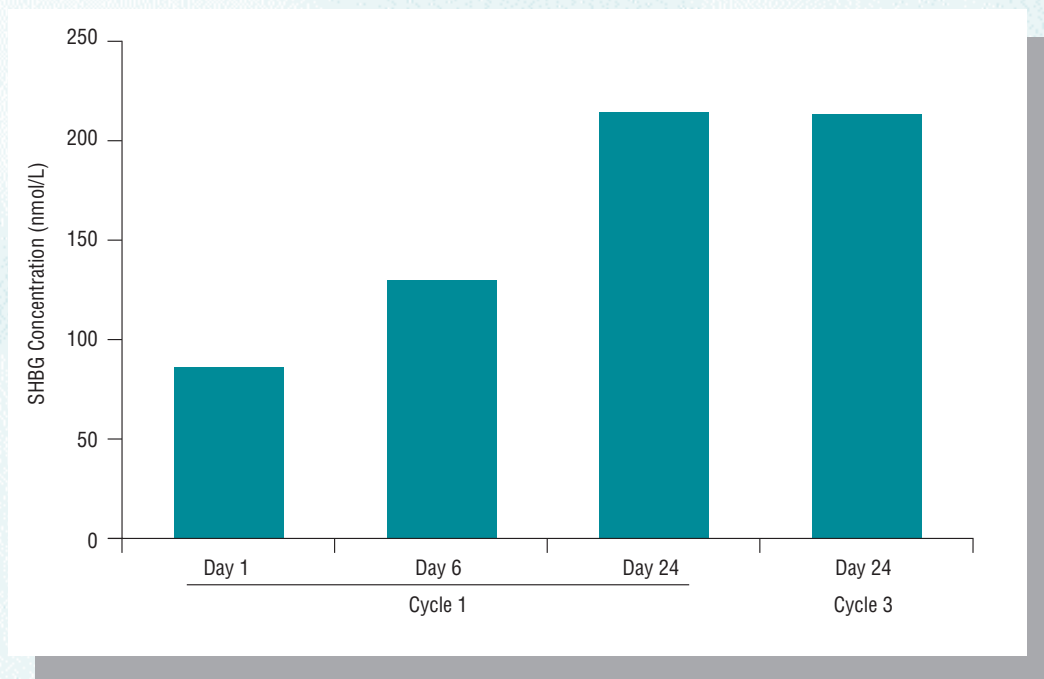


Figure 8. Mean SHBG concentrations during 3 cycles of treatment with MINESSE. Reprinted with permission from Ermer et al.²⁴

In summary, the 24-day regimen of MINESSE produced steady-state plasma concentrations of GSD and EE after one 28-day cycle with minimal additional accumulation in subsequent cycles.²⁴ Accumulation of bound and unbound GSD during cycle 1 was attributed to increased SHBG levels induced by administration of EE and seems to reach a plateau when SHBG levels reach 150 to 200 nmol/L. The study medication was well tolerated, and no subjects withdrew from the study because of safety-related reasons.

The clinical effects of MINESSE were examined in 2 large, prospective, multicenter phase III trials. The first trial was an open-label study enrolling a total of 1,516 women (18,194 evaluable cycles) for either 13 or 19 treatment cycles.²⁵ The second trial was a multicenter, open-label, randomized trial comparing MINESSE to a marketed 21-day regimen of desogestrel 150 µg and EE 20 µg (Mercilon®) over 6 treatment cycles.²⁶ This study enrolled 1,087 women¹⁸ and assessed 539 in the group receiving MINESSE and 535 in the group receiving Mercilon for a total of 2,874 and 2,901 evaluable cycles, respectively.

EFFICACY

MINESSE TRIAL

A total of 1,516 women were enrolled, 775 for 13 cycles and 741 for 19 cycles.²⁴ A total of 1,496 women received at least 1 dose of MINESSE and were included in the intent-to-treat population. Data from 18,194 cycles were available for calculation of the Pearl Index. In the MINESSE trial, 15 (1.1%) women were withdrawn from the study due to repeatedly missed doses.²⁵

Three pregnancies were reported among 1,424 women during the 18,194 treatment cycles, yielding a Pearl Index of 0.21 for the 24-day regimen of MINESSE.²⁵ One woman became pregnant during cycle 6 after missing 5 pills during cycle 5 and 7 pills during cycle 6. A second woman became pregnant after voluntarily stopping pill intake on day 16 of cycle 6. The third woman became pregnant after missing a pill on day 18 of cycle 10. A total of 16,954 cycles were available for the life table method of analysis: the unplanned pregnancy rate was 0.0019 at cycle 12 and 0.0033 at cycle 19. These results are similar to those of other combined OCs, for which the Pearl Index values ranged from 0 to 1.0.¹

SIX-MONTH COMPARISON TRIAL OF MINESSE AND MERCILON

A total of 1,074 women (539 MINESSE and 535 Mercilon) took at least 1 dose of study medication and were included in the intent-to-treat analyses.²⁶ The full course of treatment (6 cycles) was completed by 475 women (88%) in the MINESSE group and 484 women (90%) in the Mercilon group. One pregnancy occurred in each treatment group (0.21% in each group). The pregnancy in the MINESSE group occurred during cycle 6 after 5 pills were missed during cycle 5. The pregnancy in the Mercilon group occurred posttreatment. The cumulative termination rate for unplanned pregnancy was 0.004 for MINESSE and 0 for Mercilon. The cumulative termination rates per woman were 0.339 for MINESSE and 0.308 for Mercilon.

CYCLE CONTROL

In both of the above studies, cycles were classified as normal, as having breakthrough bleeding and/or spotting, or as amenorrheic.^{25,26} Cycle length, withdrawal bleeding episode length, mean intensity of withdrawal bleeding, and latent period to withdrawal bleeding also were determined. Spotting was defined as very slight bleeding that required no sanitary protection, whereas breakthrough bleeding required sanitary protection. A cycle was classified as "normal" if the onset of withdrawal bleeding occurred during the 7-day period after the last day of active pill intake, withdrawal bleeding did not extend beyond 11 days after the last active pill, and there was neither breakthrough bleeding nor spotting during the rest of the cycle. A withdrawal bleeding episode was defined as a sequence of 1 or more days of breakthrough bleeding and/or spotting during the 7-day period after the last day of active pill intake, bound by 2 consecutive nonbleeding days. Bleeding intensity was rated daily and was classified using the following scale: 0 (none), 1 (spotting), 2 (light bleeding), 3 (moderate bleeding), and 4 (heavy bleeding).

MINESSE TRIAL

Overall, 72% of the cycles were normal with MINESSE (Figure 9).²⁵ The incidence of normal cycles increased from 57% at cycle 1 to 78% at cycle 18. The overall incidence of breakthrough bleeding and/or spotting (irrespective of withdrawal bleeding) was 21%, with the incidence of spotting only 11%. The incidence of breakthrough bleeding and/or spotting decreased from cycle 1 to cycle 19 (Figure 10). The incidence of amenorrheic cycles was 7%.

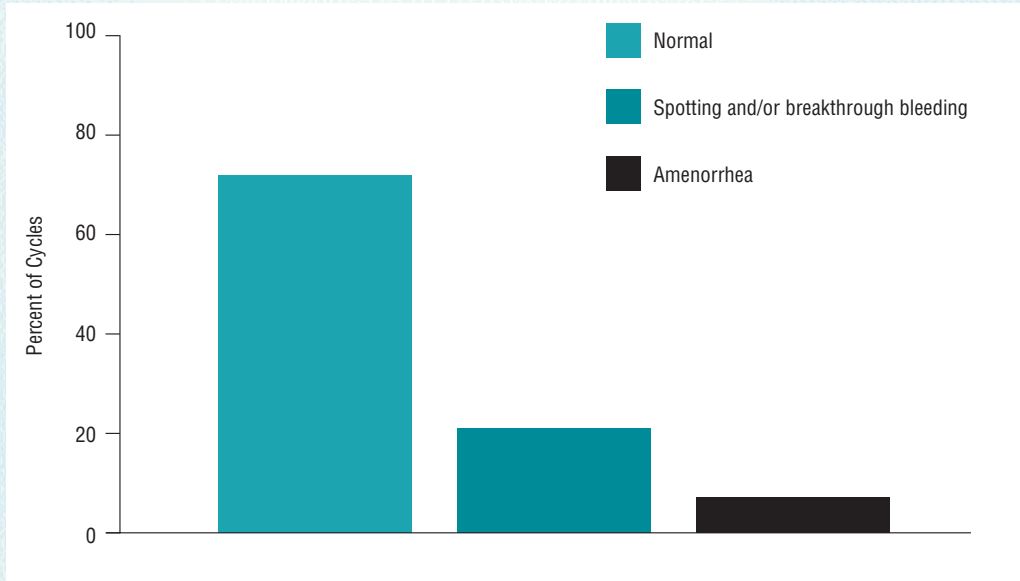


Figure 9. Cycle bleeding classification. MINESSE = 15,402 cycles. Reprinted with permission from the Gestodene Study Group.²⁵

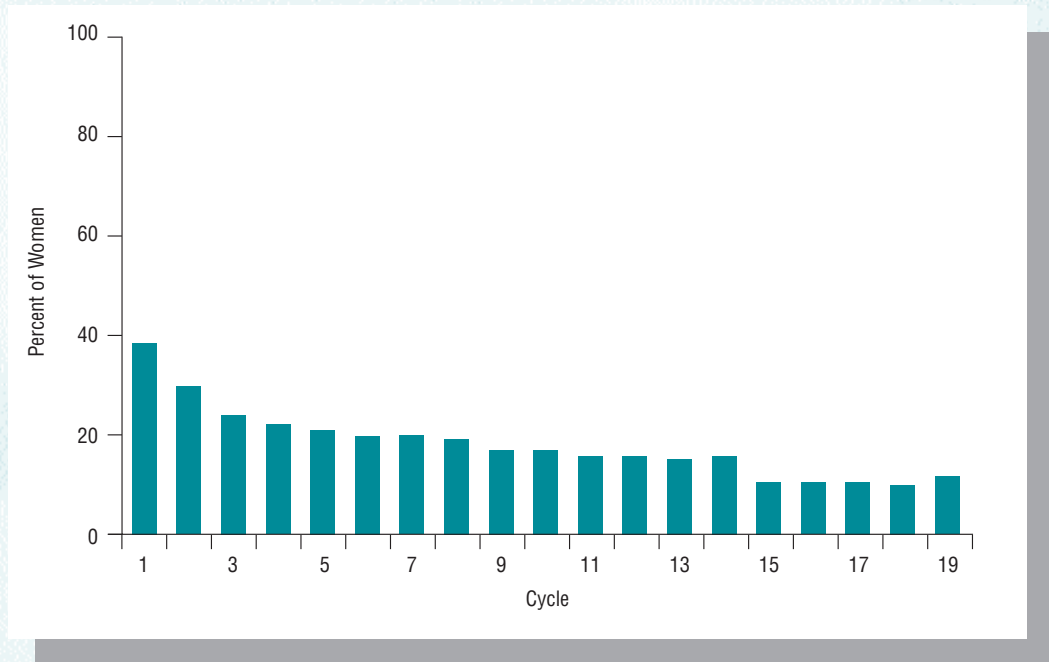


Figure 10. Percent of women with breakthrough bleeding and/or spotting. MINESSE = 15,402 cycles. Reprinted with permission from the Gestodene Study Group.²⁵

Of 1,392 women who provided data for at least 1 cycle, 28% experienced amenorrhea in 1 or more cycles.²⁵ Only 3.8% of women experienced 2 or more consecutive cycles without bleeding. Of the 28% of women who had amenorrheic cycles, 46% had 1 cycle, 40% had 2 to 6 cycles, and 14% had 7 or more cycles with no bleeding. Of the 681 episodes of amenorrhea, 70% were only 1 cycle in length. In 57% of the women who experienced amenorrhea, the first episode of amenorrhea occurred within the first 6 cycles.

SIX-MONTH COMPARISON TRIAL OF MINESSE AND MERCILON

Cycle control analysis was based on 2,874 cycles of MINESSE and 2,901 cycles of Mercilon. The group receiving MINESSE reported normal bleeding in 65% of the cycles versus 78% in the Mercilon group (Figure 11).²⁶ The incidence of normal cycles increased from 56% at cycle 1 to 70% at cycle 6 in the MINESSE group and from 68% at cycle 1 to 83% at cycle 6 in the Mercilon group. The incidence of spotting alone was 14% in the MINESSE group and 11% in the Mercilon group. Amenorrhea was reported in 6% of cycles with MINESSE and in 1% of cycles with Mercilon ($P < 0.001$).

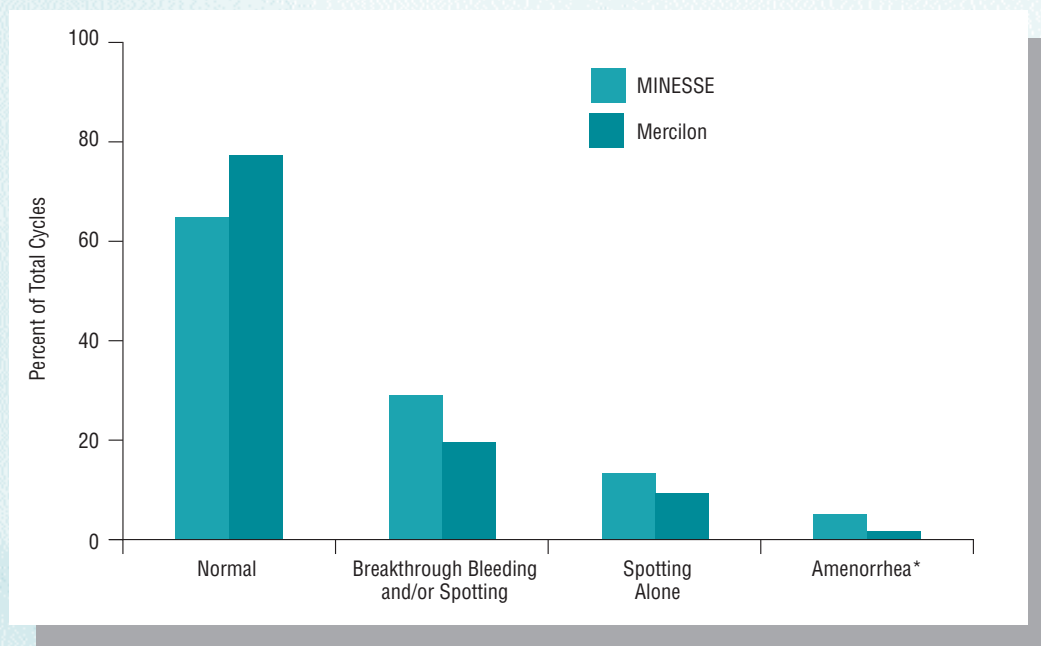


Figure 11. Cycle bleeding classification in percent of total number of cycles. MINESSE = 2,874 cycles; Mercilon = 2,901 cycles. Reprinted with permission from the Gestodene Study Group and Wyeth-Ayerst Research.²⁶

* $P < 0.001$

Significantly ($P < 0.001$) shorter withdrawal bleeding episode length, lower withdrawal bleeding mean intensity, and shorter withdrawal bleeding latent period were observed in the group receiving MINESSE compared to the group receiving Mercilon (Figures 12A and 12B).²⁶

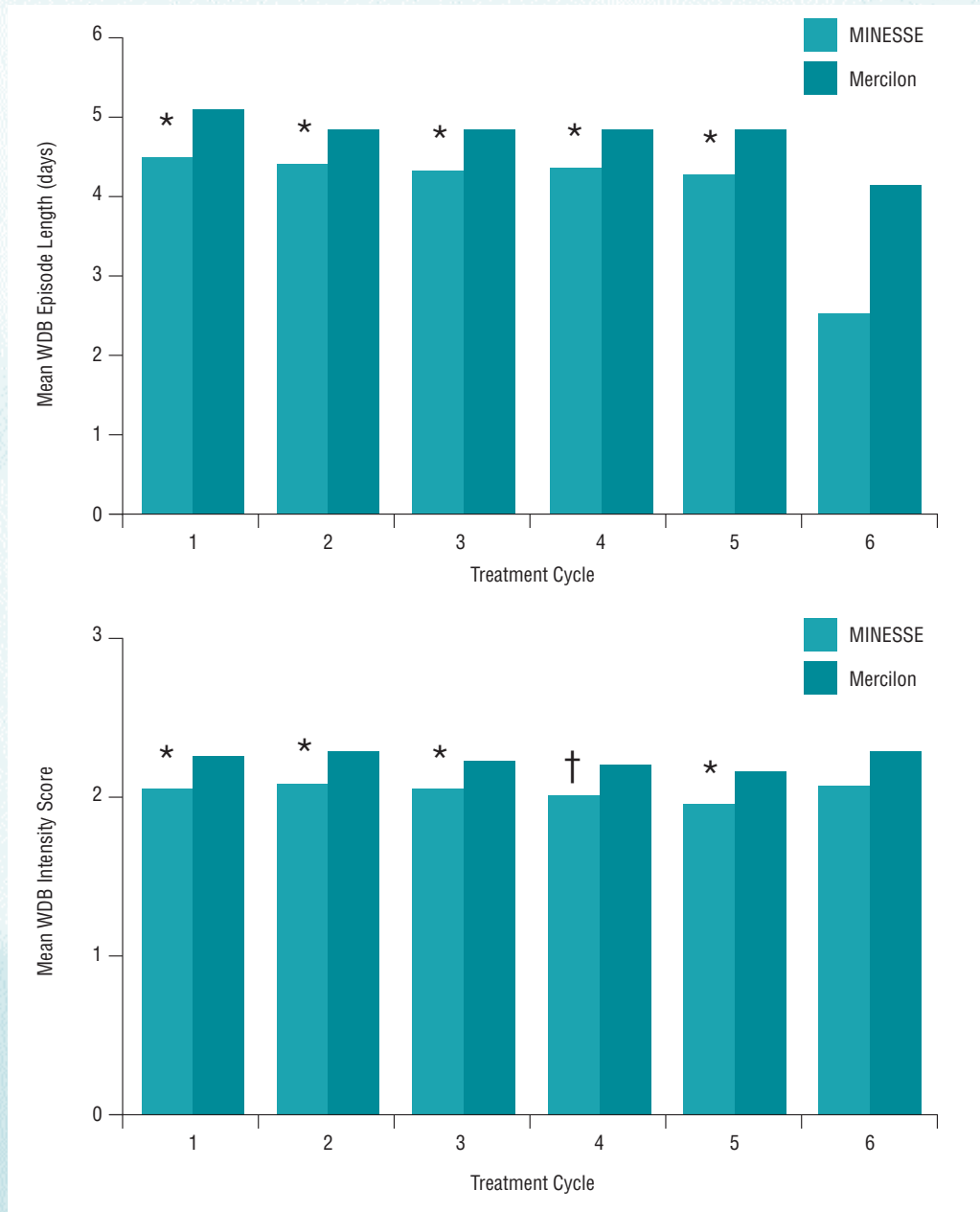


Figure 12A. Withdrawal bleeding episode length and mean intensity for MINESSE and Mercilon at each cycle. * $P \leq 0.001$ vs Mercilon; † $P = 0.002$. WDB = withdrawal bleeding. MINESSE = 2,611 cycles; Mercilon = 2,780 cycles. Reprinted with permission from the Gestodene Study Group 324.²⁶

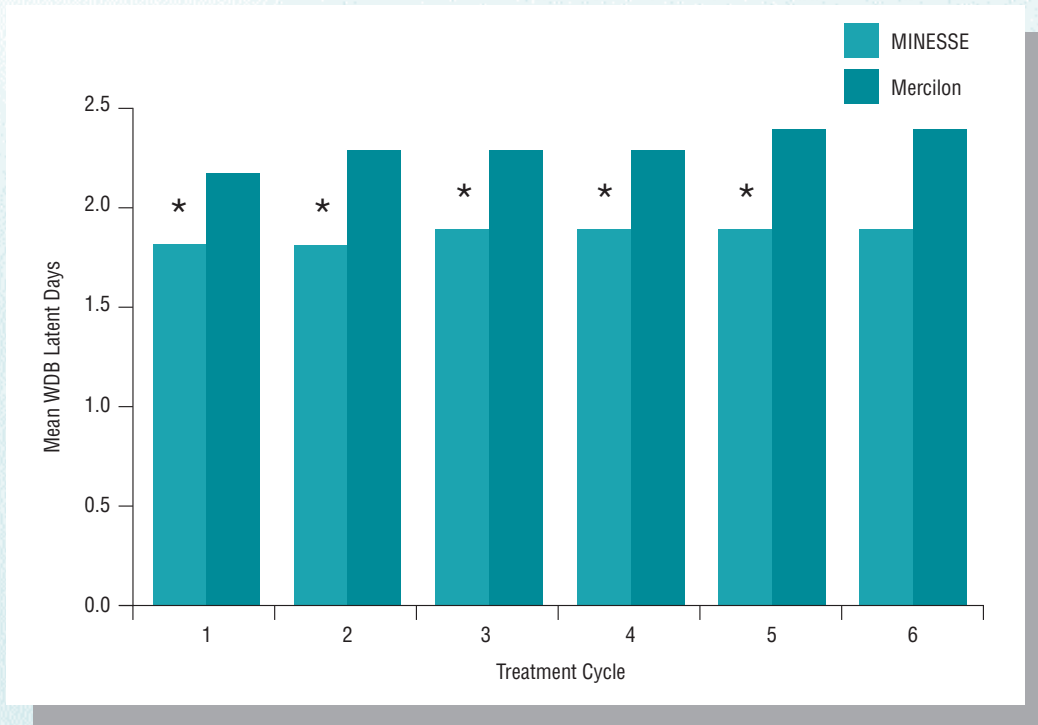


Figure 12B. Withdrawal bleeding latent days for MINESE and Mercilon at each cycle. * $P \leq 0.001$ vs Mercilon; WDB = withdrawal bleeding. MINESE = 2,611 cycles; Mercilon = 2,780 cycles. Reprinted with permission from the Gestodene Study Group 324.²⁶

It can be seen from the comparison trial data that MINESE provides acceptable cycle control. While cycles with amenorrhea were also more frequent in the group receiving MINESE, there were no differences between the treatment groups in premature discontinuation due to cycles with amenorrhea.²⁶

The number of scheduled and unscheduled bleeding events with MINESE is consistent with other low-dose monophasic regimens using older and newer progestins.²⁷⁻²⁹ These low-dose regimens produce a pattern of irregular bleeding that is greatest in the early cycles and is reduced after several cycles of continuous use.

TREATMENT DISCONTINUATION

In the 6-month comparative trial, 64 (12%) women in the MINESSE group and 51 (10%) in the Mercilon group discontinued treatments prematurely.²⁶ A total of 30 (6%) subjects in the MINESSE group and 18 (3%) subjects in the Mercilon group were withdrawn from the study for safety reasons. The most frequent reasons for discontinuation for each treatment group are shown in Table 4. The incidence of breast pain leading to discontinuation was significantly higher ($P = 0.03$) for the Mercilon group; no subject in the MINESSE group withdrew because of breast pain (Table 5).

In the MINESSE trial, the most frequently cited reasons for withdrawal from the study were metrorrhagia, reported by 59 (4%) women; flu syndrome, reported by 33 (2%) women; and absence of withdrawal bleeding, reported by 23 (2%) women. Two suicides occurred during the study; neither event was considered to have been related to study medication.²⁵

TABLE 4. REASONS FOR PREMATURE DISCONTINUATION.²⁶

Reason	Number (%)	
	MINESSE (n = 539)	Mercilon (n = 535)
Medical events	30 (6)	18 (3)
Subject request	6 (1)	11 (2)
Lost to follow-up	8 (1)	12 (2)
Protocol violation	9 (2)	5 (1)
Other*	11 (2)	5 (1)
Total Withdrawn	64 (12)	51 (10)

* Includes pregnancy, desire to conceive, investigator choice, terminated by sponsor

TABLE 5. ADVERSE EVENTS CAUSING EARLY DISCONTINUATION.

Event	Number (%)	
	MINESSE (n = 539)	Mercilon (n = 535)
Amenorrhea	2 (<1)	2 (<1)
Breast pain	0 (0)	5 (1)*
Headache	2 (<1)	6 (1)
Metrorrhagia	9 (2)†	3 (1)
Nausea	0 (0)	4 (1)‡

* Significantly greater than MINESSE, $P = 0.03$

† Significantly greater than Mercilon, $P = 0.03$

‡ Significantly greater than MINESSE, $P = 0.05$

Reprinted with permission from the Gestodene Study Group and Wyeth-Ayerst Research.²⁵

ADVERSE EVENT PROFILE

Adverse events in both studies were evaluated by presence during prestudy screening, dates of occurrence, chronicity, severity, relationship to study medication, specific countermeasures, and outcome.^{25,26} A serious study event was defined as any adverse drug experience that resulted in a significant hazard, contraindication, side effect, or precaution; that necessitated or prolonged inpatient hospitalization; was fatal, life threatening, or permanently disabling; or was a congenital anomaly, cancer, or overdose.

MINESSE TRIAL

In the 1,496 women who received at least 1 dose in the MINESSE trial, the most common adverse events reported were headache, amenorrhea, flu-like symptoms, pharyngitis, and abdominal pain (Table 6).²⁵ Serious adverse events thought to be related to the study drug occurred in 3 women: pelvic thrombosis with subsequent pulmonary embolism, thrombotic thrombocytopenic purpura, and multiple breast nodules that required surgical intervention.²⁵

TABLE 6. ADVERSE EVENTS REPORTED BY ≥5% OF WOMEN IN THE MINESSE TRIAL.

Event	Percent of Women (n = 1,496)	
	All TESE	Treatment-related
Headache	35%	25%
Amenorrhea	16%	16%
Flu-like symptoms	15%	<1%
Pharyngitis	15%	0%
Abdominal pain	14%	6%
Breast pain	11%	10%
Infection	11%	<1%
Metrorrhagia	9%	9%
Dysmenorrhea	8%	5%
Nausea	8%	5%
Pain	7%	2%
Back pain	6%	<1%
Diarrhea	6%	<1%
Bronchitis	6%	0%
Asthenia	6%	3%
Cystitis	5%	<1%
Sinusitis	5%	<1%
Vomiting	5%	2%

TESE = Treatment-emergent study events

Reprinted with permission from the Gestodene Study Group 322.²⁵

SIX-MONTH COMPARISON TRIAL OF MINESSE AND MERCILON

Adverse events were reported by 398 (74%) women taking MINESSE and 367 (69%) of those in the Mercilon group.²⁶ The adverse event profiles for the treatment groups were similar (Table 7). The most frequent adverse event was headache, which occurred in about 30% of women in each treatment group. No deaths occurred during the study, and no serious or potentially serious events related to study medication were observed.

TABLE 7. ADVERSE EVENTS REPORTED BY ≥ 5% OF SUBJECTS IN THE 6-MONTH COMPARISON TRIAL OF MINESSE AND MERCILON.²⁶

Event	Number (%) of Subjects	
	MINESSE (n=539)	Mercilon (n=535)
Any event	398 (74)	367 (69)
Headache	166 (31)	162 (30)
Amenorrhea	80 (15)*	16 (3)
Abdominal pain	61 (11)	56 (10)
Flu-like symptoms	61 (11)	50 (9)
Pharyngitis	60 (11)	51 (10)
Breast pain	45 (8)	57 (11)
Dysmenorrhea	41 (8)	28 (5)
Metrorrhagia	37 (7)	22 (4)
Nausea	40 (7)	42 (8)
Infection	32 (6)	37 (7)
Asthenia	28 (5)	21 (4)
Pain	28 (5)	17 (3)
Pelvic pain	25 (5)	20 (4)
Diarrhea	24 (4)	26 (5)

* Fisher's exact test done for "any event" and events related to the urogenital system.

Reprinted with permission from the Gestodene Study Group 324.²⁶

P-value <0.001

A significantly greater ($P = 0.003$) number of urogenital-related adverse events were reported in the MINESSE group, 207 (38%), compared with the Mercilon group, 159 (30%).²⁶ The incidence of breast pain, dysmenorrhea, and metrorrhagia were comparable, although the incidence of women reporting amenorrhea as an adverse event was significantly greater in the MINESSE group.²⁶ The rate of discontinuation due to amenorrhea was the same for both groups.²⁶ A slightly lower incidence of breast pain was seen in the MINESSE group (8%) compared with the Mercilon group (11%), although this difference was not statistically significant. Although the incidence of metrorrhagia was lower in the Mercilon group than in the MINESSE group, the treatment difference did not reach statistical significance ($P = 0.06$).²⁶

BLOOD PRESSURE

In the MINESSE trial, mean systolic and diastolic blood pressure readings were unchanged from baseline.²⁵ During treatment, 74 (5%) women had sitting systolic blood pressure readings greater than 140 mm Hg and/or diastolic blood pressure readings greater than 90 mm Hg. In 52 of these 74 women, the elevations were transitory, and values were within the normal range on final visit. Only 2% of women in the trial had elevated blood pressure readings at the final visit.

In the comparative trial, no clinically important changes in blood pressure from baseline were seen in either treatment group, and no significant differences between treatments were observed.²⁶

WEIGHT

While statistically significant ($P < 0.001$) body weight increases from baseline were observed in the MINESSE trial at cycle 6 (+ 0.25 kg), cycle 13 (+ 0.54 kg), and cycle 19 (+ 0.68 kg), they were not considered to be clinically significant.²⁵ In the 6-month comparison trial of MINESSE and Mercilon, no clinically important changes in body weight measurements were attributable to treatment in either group²⁶ (Table 8).

TABLE 8. NUMBER OF WOMEN (%) WITH CHANGES IN BODY WEIGHT FROM BASELINE TO THE CYCLE 5-7 VISIT WITH MINESSE AND MERCILON.¹⁸

Change from Baseline (kg)	MINESSE (n = 539)	Mercilon (n = 535)
≥ 4 loss	26 (6%)	36 (8%)
< 4 loss to < 0	177 (40%)	166 (38%)
0	77 (18%)	70 (16%)
> 0 to < 4 gain	150 (34%)	152 (35%)
≥ 4 gain	9 (2%)	15 (3%)

Metabolic effects of MINESSE were compared with those of Mercilon during a 6-month open-label comparative trial in 124 healthy women.³⁰ Sixty-one women taking MINESSE and 59 taking Mercilon completed the study. Evaluations were done at baseline and during the third and sixth treatment cycles.

COAGULATION PARAMETERS

Effects of MINESSE and Mercilon on hemostatic parameters are summarized in Table 9.

TABLE 9. EFFECTS OF MINESSE AND MERCILON ON HEMOSTATIC PARAMETERS.

Parameter	MINESSE			Mercilon		
	Baseline (n=62)	Cycle 3 (n=61)	Cycle 6 (n=59)	Baseline (n=62)	Cycle 3 (n=61)	Cycle 6 (n=58)
Fibrin degradation (ng/mL)	135.2	189.2*	224.7*	151.5	202.7†	320.4
D-dimer (µg/mL)	12.3	23.8	28.9	14.2	24.7†	36.9†
Fibrinogen (g/L)	2.67	3.00†	2.99†	2.73	3.06†	3.00†
Factor VIIt (%)	88.3	115.2†	119.6†	91.8	120.6†	124.1†
Factor VIIa (mIU/mL)	49.3	67.1†	84.4*	53.5	69.4*	90.5*
F1+2 (nmol/L)	0.86	1.11*	1.41†	0.95	1.20*	1.97*
Plasminogen activity (%)	113.0	150.0†	149.8†	111.5	151.6†	152.6†
Fibrinolytic activity (µg/L)	315.5	472.3†	506.2†	354.5	495.7†	516.5†
tPA antigen (ng/mL)	4.91	3.10†	2.86†	5.57	3.95†	3.66†
PAI 1 antigen (ng/mL)	41.6	17.4†	14.4†	47.4	19.9†	22.2†

Note: Numbers represent mean values
 * $P \leq 0.05$ vs baseline, ANCOVA with treatment and study site as factors
 † $P \leq 0.001$ vs baseline, ANCOVA with treatment and study site as factors
 Reprinted with permission from van der Mooren et al.³⁰

Significant increases in fibrin degradation products (FbDP) and D-dimer were observed with both treatments at cycle 3, but the increases were not significantly different from each other.³⁰ By the sixth cycle, FbDP remained significantly elevated in the MINESSE group, whereas D-dimer remained significantly elevated in the Mercilon group. Fibrinogen, factor VIIt, factor VIIa, prothrombin fragments 1 and 2 (F1+2), and protein C were increased significantly in both treatment groups at cycle 6. In addition, significant decreases in prothrombin time, protein S, and thrombomodulin were seen in both groups.³⁰ There were comparable and significant increases in plasminogen activity, tissue-type plasminogen activator, and fibrinolytic activity in both users of MINESSE and Mercilon. These changes were accompanied by decreases in tPA and plasminogen activator inhibitor 1.

The coagulation effects of MINESSE were similar to those of Mercilon. Procoagulatory activity was demonstrated in both groups and is consistent with previous studies of GSD-containing COCs and other COCs.⁴ This procoagulatory activity was accompanied by an increase in plasminogen and fibrinolytic activity.

LIPID METABOLISM

The effects of MINESSE and Mercilon on low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) and high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) metabolism are shown in Figure 13. Significant decreases from prestudy screening were noted in both groups in mean total cholesterol levels at the cycle 3 visit and in LDL-C levels at the cycle 3 and 6 visits.³⁰ A significant increase in HDL-C levels was noted in the Mercilon group at both visits. Significant increases in mean triglyceride levels in both treatment groups were also observed. In addition, there was no clinically important change from prestudy in total cholesterol levels at cycle 6. Overall, however, changes in lipid levels such as these would not be expected to affect cardiovascular risk in healthy women.⁴

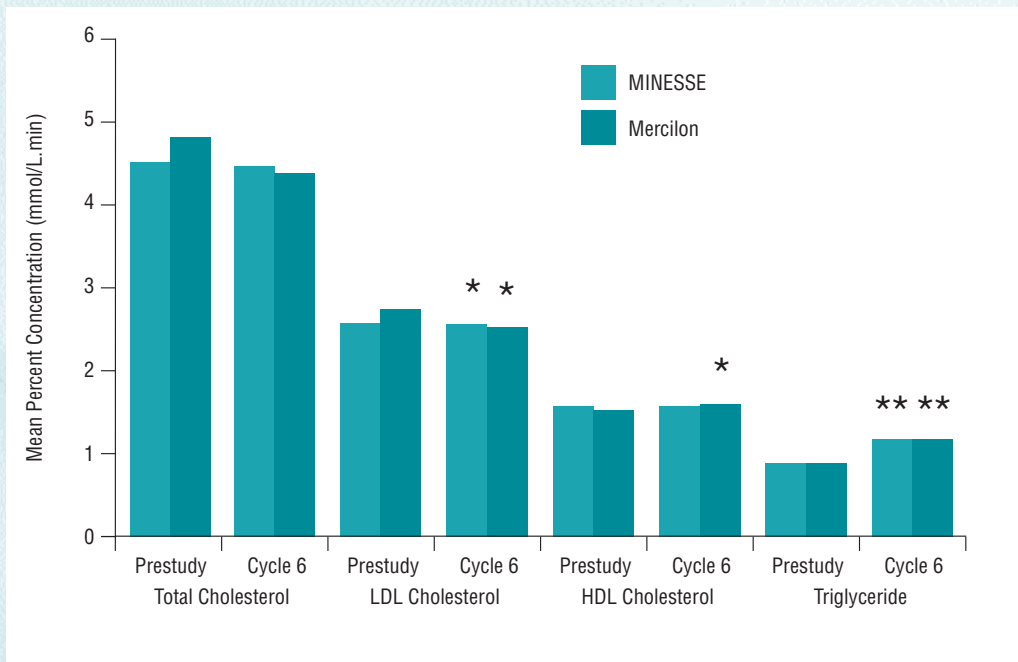


Figure 13. Effect of MINESSE and Mercilon on primary lipid parameters at cycle 6. * $P \leq 0.05$ vs prestudy. ** $P < 0.001$ vs prestudy. Reprinted with permission from van der Mooren et al.³⁰

CARBOHYDRATE METABOLISM

Mean glucose AUC was significantly increased from prestudy to cycle 6 in both treatment groups (Figure 14), and mean insulin AUC was increased in the MINESSE group only (Figure 15), although these changes were clinically insignificant.²⁹ C-peptide AUC was unchanged from prestudy in both groups. The glucose tolerance test showed an increased glucose response with MINESSE. These changes were minimal and consistent with results reported in previous studies with GSD-containing OCs.³¹

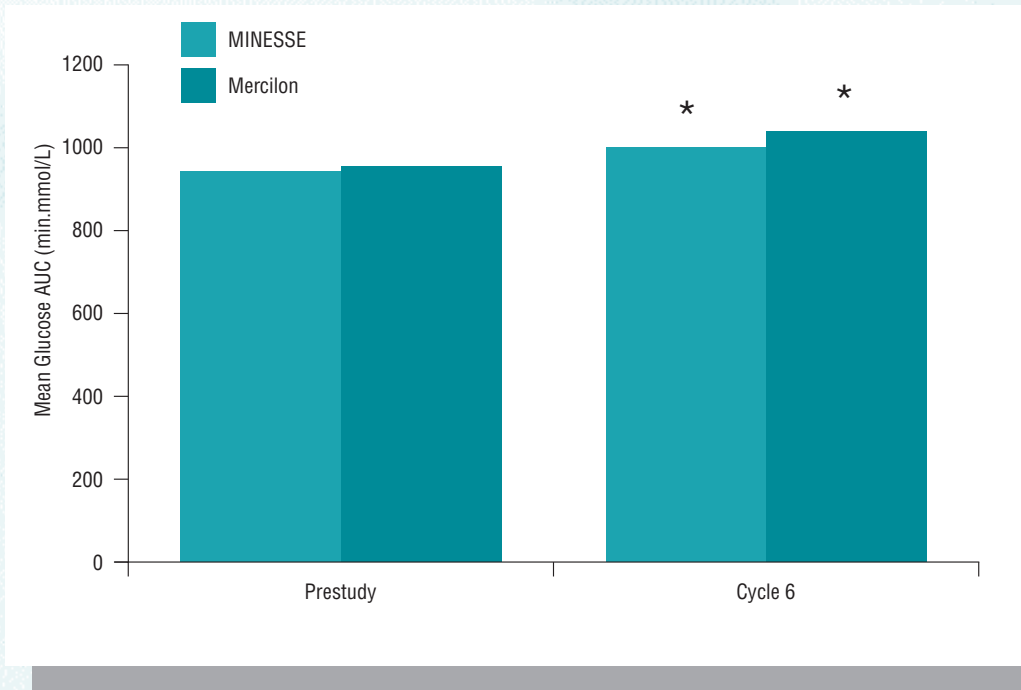


Figure 14. Effects of MINESSE and Mercilon on glucose AUC from prestudy to cycle 6. * $P < 0.001$ vs prestudy. Reprinted with permission from van der Mooren et al.³⁰

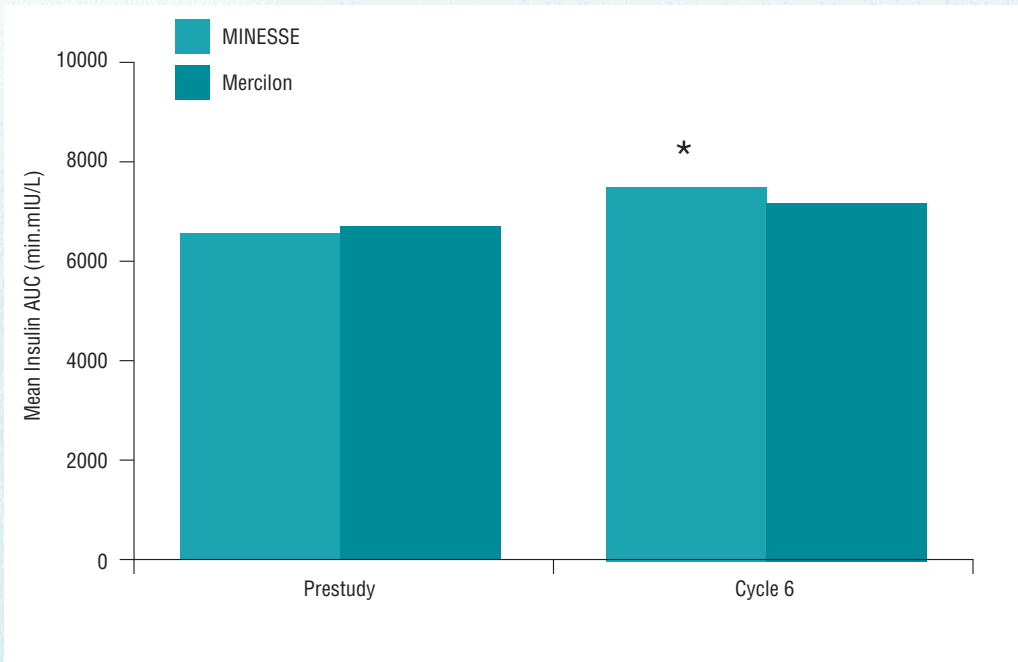


Figure 15. Effects of MINESE and Mercilon on insulin AUC from prestudy to cycle 6. * $P \leq 0.05$ vs prestudy. Reprinted with permission from van der Mooren et al.³⁰

MINESSE—a low-dose 24-day regimen of GSD 60 µg/EE 15 µg—offers the lowest dose of EE with an associated reduction in GSD dose and a reduced pill-free interval. MINESSE should be considered as a first-choice COC, offering the well-recognized profile of GSD. The 24-day regimen reduces hormonal variability, effecting a more consistent inhibition of estrogen and progesterone and enhanced ovarian suppression compared to a 21-day regimen. Advanced benefits of this regimen may include a shorter duration and intensity of withdrawal bleeding and fewer discontinuations due to common COC-related side effects (nausea, breast pain, headache). MINESSE provides well-tolerated, effective contraception at the lowest dose available.

Area under the curve (AUC) – technique used to measure drug clearance in pharmacokinetic studies. The AUC assesses the total exposure of the individual to a drug over time.³²

C-peptide – the connecting peptide chain that is removed when proinsulin is cleaved to form insulin.³³

Coagulation factors – substances in the blood that are essential to the clotting process and to the maintenance of normal hemostasis.³³

Ferning – the appearance of a fernlike pattern in a dried specimen; in a specimen of cervical mucus, this indicates the presence of estrogen not being counteracted by progesterone.³³

Glucose tolerance test – a metabolic test of carbohydrate tolerance; it measures active insulin.³³

Spinnbarkeit – the formation of a thread by mucus from the cervix when spread onto a glass slide and drawn out by a coverglass; the time at which it can be drawn to the maximum length usually precedes or coincides with the time of ovulation.³³

1. Wilde MI, Balfour JA, Gestodene. *Drugs* 50:364-395, 1995.
2. Guillebaud J, *Oral Contraceptive Compliance: What You and Your Patients Need to Know*. New York: Churchill Livingstone, 1994.
3. Carr BR, Re-evaluation of oral contraceptive classifications. *Int J Fertil* 42(Suppl 1):133-144, 1997.
4. Speroff L, DeCherney A, Evaluation of a new generation of oral contraceptives. *Obstet Gynecol* 81:1034-1047, 1993.
5. Fotherby K, Caldwell ADS, New progestogens in oral contraception. *Contraception* 49:1-32, 1994.
6. Endrikat J, Jaques M-A, Mayerhofer M et al, A twelve-month comparative clinical investigation of two low-dose oral contraceptives containing 20 µg ethinylestradiol/75 µg gestodene and 20 µg ethinylestradiol/150 µg desogestrel, with respect to efficacy, cycle control and tolerance. *Contraception* 52:229-235, 1995.
7. Fitzgerald C, Feichtinger W, Spona J et al, A comparison of the effects of two monophasic low dose oral contraceptives on the inhibition of ovulation. *Adv Contracept* 10:5-18, 1994.
8. Spona J, Elstein M, Feichtinger W et al, Shorter pill-free interval in combined oral contraceptives decreases follicular development. *Contraception* 54:71-77, 1996.
9. Korver T, Goorissen E, Guillebaud J, The combined oral contraceptive pill: What advice should we give when tablets are missed? *Br J Obstet Gynaecol* 102:601-607, 1995.
10. Kuhl H, Comparative pharmacology of newer progestogens. *Drugs* 51:188-215, 1996.
11. Elger W, Steinbeck H, Schillinger E et al, Endocrine-pharmacological profile of gestodene. *Adv Contracept Deliv Syst* 2:182-197, 1986.
12. Spona J, Huber J, Pharmacological and endocrine profiles of gestodene. *Int J Fertil* 32:6-14, 1987.
13. Düsterberg B, Beier S, Schneider et al, Pharmacological features of gestodene in laboratory animals and man, in Breckwoldt M, Düsterberg B (eds), *Gestodene, A New Direction in Oral Contraception*. Carnforth, Lancs, England: Parthenon Publishing, 1988, pp 13-29.
14. Düsterberg B, Ellman H, Müller U et al, A three-year clinical investigation into efficacy, cycle control and tolerability of a new low-dose monophasic oral contraceptive containing gestodene. *Gynecol Endocrinol* 10:33-39, 1996.
15. Sullivan H, Furniss H, Spona J et al, Effect of 21-day and 24-day oral contraceptive regimens containing gestodene (60 µg) and ethinyl estradiol (15 µg) on ovarian activity. *Fertil Steril* 72(1):115-120, 1999.
16. Insler V, Melmed H, Eichenbrenner I et al, The cervical score: A simple semiquantitative method for monitoring of the menstrual cycle. *Int J Gynaecol Obstet* 10:223-228, 1972.
17. Hoogland HJ, Skouby SO, Ultrasound evaluation of ovarian activity under oral contraceptives. *Contraception* 47:583-590, 1993.
18. Data on File, Wyeth-Ayerst Research. GMR 27309, Protocol #0612G-320-UK.
19. Data on File, Wyeth-Ayerst Research. GMR 27308, Protocol #0612G-321-UK.
20. Eyoung E, Elstein M, Clinical update on a new progestogen-gestodene. *Br J Fam Plann* 15:18-22, 1989.
21. Coenen CMH, Hollanders JMG, Rolland R et al, The effects of a low-dose gestodene-containing oral contraceptive on endometrial histology in healthy women. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 1:325-329, 1996.
22. Oosterbaan HP, An open-label study of the effects of a 24-day regimen of gestodene 60 µg/ethinyl estradiol 15 µg on endometrial histologic findings in healthy women. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 4:3-8, 1999.
23. Ethinyloestradiol, in Dollery C (ed), *Therapeutic Drugs*. Edinburgh, Scotland: Churchill Livingstone, 1991, pp E65-E71.
24. Ermer JC, Muzzin S, Lim L et al, Pharmacokinetics of a 24-day regimen of gestodene 60 µg/ethinyl estradiol 15 µg. Presented at the 5th Congress of the European Society of Contraception, Prague, Czech Republic, June 1998.
25. Gestodene Study Group 322, The safety and contraceptive efficacy of a 24-day low-dose OC regimen containing gestodene 60 µg and ethinyl estradiol 15 µg. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 4:9-15, 1999.

26. Gestodene Study Group 324, Cycle control, safety, and efficacy of a 24-day regimen of gestodene 60 µg/ethinyl estradiol 15 µg and a 21-day regimen of desogestrel 150 µg/ethinyl estradiol 20 µg. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 4:17–25, 1999.
27. Saleh WA, Burkman RT, Zacur HA et al, A randomized trial of three oral contraceptives: Comparison of bleeding patterns by contraceptive types and steroid levels. *Am J Obstet Gynecol* 168:1740-1747, 1993.
28. Loudon NB, Kirkman RJE, Dewsbury JA, A double-blind comparison of the efficacy and acceptability of Femodene and Microgynon-30. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 34:257-266, 1990.
29. Rosenberg MJ, Waugh MS, Higgins JE, The effect of desogestrel, gestodene and other factors on spotting and bleeding. *Contraception* 53:85-90, 1996.
30. van der Mooren MJ, Klipping C, van Aken B et al, Effects of a 24-day regimen of gestodene 60 µg/ethinyl estradiol 15 µg on hemostatic balance, blood lipids, and carbohydrate metabolism. Presented at the *5th Congress of the European Society of Contraception*, Prague, Czech Republic, June 1998.
31. Spellacy WN, Tsibris AMN, Tsibris JCM et al, Carbohydrate metabolism studies after one year of using an oral contraceptive containing gestodene and ethinyl estradiol. *Contraception* 49:125-130, 1994.
32. *American Medical Association Manual of Style*, 9th ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1998, p. 533.
33. *Dorland's Illustrated Medical Dictionary*, 28th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1994, pp. 605, 616, 1254, 1558, 1674.

Minesse-Filmtabletten

Zusammensetzung (arzneilich wirksame Bestandteile nach Art und Menge)

Jede hellgelbe Filmtablette (Wirkstofffilmtablette) enthält 0,060 mg Gestoden und 0,015 mg Ethinylestradiol.

Die weißen Filmtabletten sind wirkstofffrei (Plazebo).

Darreichungsform

Die Wirkstofftablette ist eine runde, hellgelbe Filmtablette.

Auf einer Seite der konvex gewölbten Oberfläche ist "60", auf der anderen Seite ist "15" eingepreßt.

Die Plazebotablette ist eine weiße, runde Filmtablette mit konvex gewölbter Oberfläche.

KLINISCHE ANGABEN

Anwendungsgebiete

Orale hormonale Kontrazeption.

Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die Einnahme hat regelmäßig und ohne Weglassen von Tabletten, 1mal täglich zur gleichen Zeit, an 28 aufeinanderfolgenden Tagen und ohne Einnahmepause zwischen den einzelnen Blisterstreifen zu erfolgen (je eine hellgelbe Filmtablette während der ersten 24 Tage, je eine weiße Filmtablette während der folgenden 4 Tage).

Beginn der Einnahme von Minesse:

- Keine hormonale Kontrazeption während des vorangegangenen Monats:

Die erste Filmtablette ist am ersten Tag der Monatsblutung einzunehmen.

- Umstellung von einem anderen kombinierten oralen Kontrazeptivum:

Die Einnahme der ersten Filmtablette sollte am Tag nach der Einnahme der letzten Wirkstofftablette des vorherigen kombinierten oralen Kontrazeptivums erfolgen.

- Umstellung von einem Gestagenmonopräparat (Minipille; Injektion; Implantat):

Die Umstellung von einer Minipille kann an jedem beliebigen Tag erfolgen, wobei mit der Anwendung von Minesse am Tag nach dem Absetzen der Minipille begonnen werden soll.

Bei Wechsel von einem Implantat am Tag der Entfernung und bei Wechsel von einem Injektionspräparat zu dem Zeitpunkt, an dem die nächste Injektion fällig wäre. In allen diesen Fällen ist die Frau darauf hinzuweisen, an den ersten 7 Tagen der Einnahme von Minesse zusätzlich mechanische Verhütungsmittel zu verwenden.

- Nach einem Abort im 1. Trimenon: Mit der Einnahme von Minesse kann sofort begonnen werden. Zusätzliche Verhütungsmaßnahmen sind nicht erforderlich.

- Nach einer Geburt oder einem Abort im 2. Trimenon: Da in der unmittelbaren Post-partum-Periode ein erhöhtes Thromboembolie-Risiko besteht, soll die Einnahme von Minesse nicht vor dem 21. bis 28. Tag nach einer Geburt oder einem Abort im 2. Trimenon begonnen werden. Die Frau ist darauf hinzuweisen, zusätzliche nichthormonale Verhütungsmaßnahmen in den ersten 7 Tagen der Einnahme anzuwenden.

Hat jedoch in der Zwischenzeit bereits ein Geschlechtsverkehr stattgefunden, ist vor dem Beginn der Einnahme eine Schwangerschaft auszuschließen oder die erste Monatsblutung abzuwarten.

- Stillzeit: siehe Schwangerschaft und Stillzeit.

Vergessene Einnahme einer oder mehrerer Filmtabletten

Der Konzeptionsschutz kann beeinträchtigt sein, wenn die Einnahme hellgelber Filmtabletten, besonders während der ersten Einnahmetage eines Zyklus, vergessen wird.

Wenn die vergessene Einnahme der hellgelben Filmtablette innerhalb von 12 Stunden nach der gewohnten Einnahmezeit bemerkt wird, sollte die vergessene Filmtablette sofort eingenommen, und die Einnahme normal fortgesetzt, also die folgende Filmtablette zur gewohnten Zeit eingenommen werden.

Wenn die vergessene Einnahme mehr als 12 Stunden nach der gewohnten Einnahmezeit bemerkt wird, ist der Konzeptionsschutz nicht länger gewährleistet. Die letzte vergessene Filmtablette sollte unverzüglich eingenommen werden und die Anwendung des oralen Kontrazeptivums sollte bis zum Ende des Blisterstreifens gemeinsam mit einer Barriere Methode (wie Kondome, Spermizide usw.) bis zum Beginn des nächsten Blisterstreifens - auch während der Abbruchblutung - erfolgen.

Fehler bei der Einnahme einer oder mehrerer weißer Filmtabletten haben keine Folgen für den Konzeptionsschutz, vorausgesetzt der Zeitabstand zwischen der letzten hellgelben Filmtablette der aktuellen Packung und der ersten hellgelben Filmtablette der folgenden Packung ist nicht größer als 4 Tage.

Gastrointestinale Störungen:

Bei gastrointestinalen Störungen wie Erbrechen oder schwerer Diarrhöe, innerhalb von 4 Stunden nach der Filmtabletten-Einnahme, kann diese Verhütungsmethode vorübergehend unwirksam werden. In solchen Situationen ist wie beim Vergessen einer Filmtablette für weniger als 12 Stunden vorzugehen. Wenn die gastrointestinalen Störungen mehrere Tag lang immer wieder auftreten, soll bis zum Beginn des nächsten Blisterstreifens eine zusätzliche kontrazeptive Methode, bevorzugt eine Barriere Methode (Kondom, Spermizide, etc.), angewendet werden.

Gegenanzeigen

Dieses Arzneimittel ist kontraindiziert bei:

- Überempfindlichkeit gegenüber einem Wirkstoff oder Hilfsstoff;
- bestehenden oder vorausgegangenen arteriellen Thromboembolien (besonders koronare Herzerkrankung, zerebrovaskuläre Prozesse);
- bestehenden oder vorausgegangenen venösen Thromboembolien (tiefe Venenthrombose, Lungenembolie) mit oder ohne erkennbaren Trigger-Mechanismus;
- kardiovaskulären Erkrankungen: Hypertonie, koronare Herzerkrankungen, Herzklappenerkrankungen, thrombotische Herzrhythmusstörungen;
- vaskulär bedingten Augenerkrankungen;
- Diabetes mellitus mit Mikro- oder Makroangiopathie;
- bestehendem oder vermutetem Mammakarzinom;
- Endometriumkarzinom oder anderen bestehenden oder vermuteten östrogenabhängigen Neoplasien;
- schweren oder erst kürzlich aufgetretenen Lebererkrankungen, solange sich die Leberfunktionswerte noch nicht normalisiert haben;
- bestehenden oder vorausgegangenen benignen oder malignen Lebertumoren;
- Genitalblutungen unklarer Genese;
- gleichzeitiger Anwendung von Ritonavir.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**● Risiko für arterielle und venöse Thromboembolien**

Vor der Verordnung von kombinierten oralen Kontrazeptiva ist eine gründliche Untersuchung unter besonderer Berücksichtigung von Risikofaktoren für arterielle und venöse Thromboembolien sowie von Kontraindikationen oder Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung erforderlich.

Die Anwendung sollte sofort abgebrochen werden beim Auftreten von Symptomen, die auf unmittelbar bevorstehende Komplikationen hindeuten: schwere ungewohnte Kopfschmerzen, Sehstörungen, erhöhter Blutdruck, klinische Anzeichen von Phlebitis und Lungenembolie.

1. Risiko für venöse Thromboembolien

Epidemiologische Studien haben gezeigt, dass das Risiko für venöse Thromboembolien (VTE) durch die Anwendung oraler Kontrazeptiva erhöht wird. Die ungefähre VTE-Inzidenz liegt bei Anwenderinnen oraler Kontrazeptiva mit niedriger Estrogendosis (weniger als 50 µg Ethinylestradiol) bei 10-15 Fällen pro 100.000 Frauenjahre verglichen mit 4 Fällen pro 100.000 Frauenjahre bei Nichtanwenderinnen.

Dennoch ist dieses Risiko geringer als während einer Schwangerschaft.

Dieses beträgt 60 Fälle pro 100.000 Schwangerschaftsjahre.

Darüber hinaus wurde in einigen epidemiologischen Studien bei Anwenderinnen oraler Kontrazeptiva der dritten Generation mit Gestagenen, wie Desogestrel oder Gestoden, ein leichter Anstieg des Risikos für eine venöse Thromboembolie (ungefähr 1,5fach) im Vergleich zu Anwenderinnen von Kontrazeptiva der zweiten Generation mit Gestagenen, wie Levonorgestrel, Lynestrol oder Norethisteron, festgestellt. Diese Unterschiede könnten durch systemische Fehler (Bias) oder andere Störfaktoren erklärbar sein.

Risikofaktoren für venöse Thromboembolien sind:

- Adipositas (Body Mass Index ≥ 30 kg/m²)
- Operationen, längerfristige Immobilisierung, Puerperium:
Im Falle geplanter Operationen sollte die Anwendung kombinierter oraler Kontrazeptiva einen Monat vor der Operation abgesetzt werden. Die Anwendung sollte auch im Falle einer längerfristigen Immobilisierung abgesetzt werden. Post partum ist bis zur ersten Monatsblutung eine andere Verhütungsmethode vorzuziehen.
- Familienanamnese
Wenn bei einem oder mehreren engen Familienangehörigen eine venöse Thromboembolie vor dem 50. Lebensjahr aufgetreten ist, sollen pathologische Veränderungen, die das Entstehen einer Thromboembolie begünstigen, vor Verordnung eines Estrogen-Gestagenhaltigen Kontrazeptivums ausgeschlossen werden.
- zunehmendes Alter

Es gibt keine einheitliche Meinung über die Rolle von Varizen und oberflächlicher Thrombophlebitis bei der Entstehung venöser Thromboembolien.

2. Risiko für arterielle Thromboembolien

- Die vorliegenden Daten über die Risiken für einen Myokardinfarkt lassen keine Schlussfolgerung auf ein unterschiedliches Risiko für Anwenderinnen oraler Kontrazeptiva der zweiten oder dritten Generation zu.
- Das Risiko für arterielle Thromboembolien in Verbindung mit der Anwendung oraler Kontrazeptiva steigt mit zunehmendem Alter und

Zigarettenkonsum an. Daher müssen Anwenderinnen oraler Kontrazeptiva, die älter als 35 Jahre sind, das Rauchen einstellen.

- Andere Risikofaktoren für arterielle Thromboembolien sind:
 - Bestimmte kardiovaskuläre Erkrankungen, wie Hypertonie, koronare Herzkrankheit und Herzklappenerkrankungen, thrombotische Arrhythmie; Diabetes mellitus; Faktoren, welche Kontraindikationen darstellen (siehe Gegenanzeigen), und Stoffwechselstörungen.
 - Alter:
Das Risiko für eine arterielle Thrombose nimmt mit dem Alter zu; eine Nutzen-Risikobewertung für diese Verhütungsmethode sollte ab dem 35. Lebensjahr von Frau zu Frau neu erfolgen.
 - Positive Familienanamnese (arterielle Thrombose bei Verwandten in relativ jungem Alter).

● Gynäkologische Malignome

- Eine Meta-Analyse aus 54 internationalen Studien zeigte ein geringfügig erhöhtes Risiko für Mammakarzinome bei Anwenderinnen von oralen Kontrazeptiva. Dieses erhöhte Risiko scheint nicht von der Anwendungsdauer abhängig zu sein. Der Einfluss von Risikofaktoren wie Nulliparität oder Brustkrebs in der Familienanamnese ist nicht bestätigt.
Diese Risikoerhöhung ist vorübergehend und 10 Jahre nach Absetzen der Kontrazeptiva nicht mehr vorhanden. Möglicherweise spielen die regelmäßigeren Kontrolluntersuchungen bei Anwenderinnen oraler Kontrazeptiva eine wichtige Rolle für die höhere Anzahl diagnostizierter Brustkrebskrankungen durch die erhöhte Wahrscheinlichkeit einer Früherkennung. Die veröffentlichten Daten kompromittieren nicht den Gebrauch oraler Kontrazeptiva, da die Vorteile die möglichen Risiken zu überwiegen scheinen.
- Darüber hinaus ist unter oraler Kontrazeption das Risiko für die Entstehung des Ovarial- und Endometriumkarzinoms verringert.

● Hepatische Neoplasien

In seltenen Fällen wurde unter Anwendung von kombinierten oralen Kontrazeptiva das Auftreten gutartiger und in noch selteneren Fällen bösartiger Lebertumore beschrieben. In Einzelfällen haben diese Tumore zu lebensbedrohlichen intraabdominellen Blutungen geführt.

● Kopfschmerzen

Das erstmalige oder verstärkte Auftreten von Migräne oder von Kopfschmerzen anderer Ausprägung, die wiederholt auftreten, bestehen bleiben oder sich verschlechtern, erfordert ein Absetzen von kombinierten oralen Kontrazeptiva und eine Bewertung der Ursache.

- Eine vollständige Eigen- und Familienanamnese sowie eine gründliche Untersuchung soll vor Beginn der Anwendung von kombinierten oralen Kontrazeptiva durchgeführt und periodisch, in zweckmäßigen Abständen, während der Anwendung wiederholt werden.
- Vorsicht ist geboten bei:
 - Stoffwechselstörungen, wie Diabetes mellitus ohne vaskuläre Beteiligung, Hyperlipidämie (Hypertriglyzeridämie, Hypercholesterinämie);
 - Adipositas (Body Mass Index = Gewicht/Größe² ≥ 30)
 - benignen Tumoren der Mammæ und Uteruserkrankungen (Hyperplasie, Fibrom)
 - Hyperprolaktinämie mit oder ohne Galaktorrhoe
- Engmaschige Überwachung sollte gewährleistet sein bei Vorliegen

von Grunderkrankungen, die während einer Schwangerschaft oder Anwendung von kombinierten oralen Kontrazeptiva auftreten oder sich verschlechtern können bzw. bei Patienten mit folgenden bestehenden oder anamnestisch bekannten Erkrankungen: Epilepsie, Migräne, Otosklerose, Asthma, Familienanamnese von Gefäßkrankungen, Varizen, cholestatischer Ikterus bzw. Pruritus, Herpes gestationis, Cholelithiasis, systemischer Lupus erythematoses, kardiale, renale oder hepatische Dysfunktion, Depression, Hypertonie, Chorea, hämolytisch-urämisches Syndrom.

- Metrorrhagie und Schmierblutungen können insbesondere während der ersten Anwendungsmonate auftreten. Normalerweise sistieren diese spontan und die Anwendung braucht nicht abgebrochen zu werden. Falls diese Blutungen andauern oder zum ersten Mal nach längerfristiger Anwendung auftreten, sollte eine organische Ursache ausgeschlossen werden.
- In klinischen Prüfungen wurde eine nicht schwangerschaftsbedingte Amenorrhoe in 7% der Zyklen beobachtet - wobei im gesamten Verlauf der Studien bei 24% der Frauen amenorrhöische Zyklen auftraten - und 3,6% der Frauen hatten aufeinanderfolgende amenorrhöische Zyklen. Nur 1% der Frauen brach die Anwendung deswegen ab.
Tritt unter vorschriftsmäßiger Anwendung ein amenorrhöischer Zyklus auf, erfordert dies kein Absetzen oder einen Schwangerschaftstest. Eine Schwangerschaft soll ausgeschlossen werden, wenn Minesse nicht den Anweisungen entsprechend eingenommen wurde oder eine Amenorrhoe nach einer längeren Phase regulärer Abbruchblutungen auftritt.
- Trat während einer Schwangerschaft Chloasma auf, sollte eine Sonnenlichtexposition vermieden werden.

Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Gleichzeitige Anwendung ist kontraindiziert bei:

Ritonavir: Die Wirksamkeit der Verhütungsmethode kann infolge verminderter Estrogenspiegel reduziert sein. Eine alternative Verhütungsmethode, geeigneterweise eine Barrieremethode, sollte angewendet werden.

Gleichzeitige Anwendung ist abzuraten bei:

- Enzyminduktoren: Antikonvulsiva (Phenobarbital, Phenytoin, Primidon, Carbamazepin); Rifabutin; Rifampicin; Griseofulvin. Durch den verstärkten Lebermetabolismus wird der Konzeptionsschutz während der Anwendung und für einen Zyklus nach Beendigung der Anwendung vermindert. Einer alternativen Verhütungsmethode, geeigneterweise einer Barrieremethode, sollte der Vorzug gegeben werden.
- Modafinil: Die Wirksamkeit der Verhütungsmethode kann während der Anwendung und während des ersten Monatszyklus nach Beendigung der Anwendung reduziert sein. Es sollten höher dosierte orale Kontrazeptiva oder eine andere Verhütungsmethode angewendet werden.

Gleichzeitige Anwendung ist mit Vorsicht möglich:

- Bestimmte Antibiotika (z.B. Ampicillin, Tetracyclin) reduzieren die Wirksamkeit der Verhütungsmethode infolge vermindertem enterohepatischen Kreislauf der Estrogene. Eine zusätzliche nichthormonale Verhütungsmethode wird während der Behandlung und in den ersten 7 Tagen nach Absetzen der Behandlung empfohlen.
- Flunarizin: Infolge erhöhter Empfindlichkeit des Brustdrü-

sengewebes für Prolaktin besteht die Möglichkeit einer Galaktorrhoe.

Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Dieses Arzneimittel ist während der Schwangerschaft kontraindiziert. Ergebnisse aus umfangreichen epidemiologischen Studien ergeben nach dem derzeitigen Stand des Wissens keinen Hinweis auf ein Risiko von Mißbildungen nach Verabreichung von Estrogenen allein oder in Kombination während der Frühschwangerschaft - im Gegensatz zu Diethylstilbestrol.

Außerdem können die Risiken betreffend fetaler Geschlechtsdifferenzierung (besonders bei weiblichen Feten), welche für die frühen Gestagene mit hoher androgener Partialwirkung beschrieben wurden, nicht auf die neueren Gestagene, wie in diesem Arzneimittel vorhanden, übertragen werden. Diese neueren Gestagene haben, wenn überhaupt eine geringere androgene Partialwirkung. Daraus kann gefolgert werden, daß das Auftreten einer Schwangerschaft unter Estrogen-Gestagen-Anwendung keinen Schwangerschaftsabbruch rechtfertigt.

Stillzeit

Während der Stillzeit ist von der Anwendung dieses Arzneimittels abzuraten, da Estrogene und Gestagene in die Muttermilch übertreten. Während der Stillzeit soll eine andere Verhütungsmethode vorgeschlagen werden.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Keine bekannt.

Nebenwirkungen

Folgende Nebenwirkungen wurden unter der Einnahme von kombinierten oralen Kontrazeptiva berichtet:

Ober schwerwiegende Nebenwirkungen unter kombinierten oralen Kontrazeptiva siehe Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung.

Relativ seltene Nebenwirkungen, die jedoch einen Abbruch der Einnahme erforderlich machen, sind:

- arterielle Thromboembolien (insbesondere Myokardinfarkt, zerebrovaskuläre Prozesse);
- venöse Thromboembolien (Phlebitis, Lungenembolie);
- Hypertonie, Erkrankung der Herzkranzgefäße;
- Hyperlipidämie (Hypertriglyzeridämie und/oder Hypercholesterinämie);
- schwere Mastodynie, benigne Mastopathie;
- schwere ungewohnte Kopfschmerzen, Migräne, Benommenheit, beeinträchtigtes Sehvermögen;
- Verschlimmerung epileptischer Anfälle;
- Leberadenome, cholestatischer Ikterus;
- Chloasma.

Bei folgenden häufigeren Nebenwirkungen, die üblicherweise kein Absetzen der Einnahme erfordern, ist ein Wechsel auf ein anderes kombiniertes orales Kontrazeptivum in Erwägung zu ziehen:

- Übelkeit; leichte Kopfschmerzen; Gewichtszunahme, Reizbarkeit; "schwere" Beine;
- Spannungsgefühl in den Brüsten; Zwischenblutungen; Veränderungen des Vaginalsekretes; Oligomenorrhoe, Amenorrhoe, Libidoyeränderungen;

- Augenreizungen bei Kontaktlinsenträgerinnen.

Selten können folgende Nebenwirkungen auftreten:

- Hautveränderungen (Akne, Seborrhoe, Hypertrichosis, Exanthem, Erythema nodosum, Erythema multiforme);
- depressive Verstimmung;
- Erbrechen;
- Oberempfindlichkeitsreaktionen.

Andere Nebenwirkungen:

Cholelithiasis, Flüssigkeitsretention.

Nebenwirkungen nach Beendigung der Anwendung:

Post-therapeutische Amenorrhoe. Nach Abbruch der Anwendung kann eine Amenorrhoe mit Anovulation auftreten. Diese tritt häufiger bei Frauen mit unregelmäßigen Zyklen in der Anamnese auf. Üblicherweise normalisieren sich die Zyklen spontan. Falls die Amenorrhoe länger besteht, sollen vor einer neuerlichen Verordnung Hypophysenerkrankungen ausgeschlossen werden.

Überdosierung

Beschwerden seitens des Verdauungstraktes (Übelkeit, Erbrechen usw.) und Zyklusunregelmäßigkeiten können Zeichen einer Überdosierung sein.

PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

Pharmakodynamische Eigenschaften

Gestagen und Estrogene in fixer Kombination

ATC-Code: G03AA10 (Urogenitalsystem und Geschlechtshormone).

Einphasige Estrogen-Gestagen Kombination. Pearl Index: 0,24 (21.521 Zyklen).

Die kontrazeptive Wirksamkeit von Minesse basiert auf drei, einander ergänzenden Wirkprinzipien:

- Die Ovulation wird auf Ebene der hypothalamisch-hypo-physären Achse gehemmt.
- Das Zervikalsekret wird für Spermien unpassierbar.
- Das Endometrium wird für eine Nidation ungeeignet.

Pharmakokinetische Eigenschaften

Ethinylestradiol:

Resorption

Ethinylestradiol wird rasch und vollständig nach oraler Einnahme resorbiert. Nach Verabreichung von 15 µg werden maximale Plasmakonzentrationen von 30 pg/ml nach 1-1,5

Stunden erreicht. Ethinylestradiol unterliegt einem starken First-Pass-Effekt, der große interindividuelle Unterschiede zeigt. Die absolute Bioverfügbarkeit beträgt ca. 45%.

Verteilung

Ethinylestradiol hat ein Verteilungsvolumen von 15 L/kg und bindet zu ungefähr 98% an Plasmaproteine. Ethinylestradiol induziert die hepatische Synthese von Sexhormon-Binding-Globulin (SHBG) und Corticoid-Binding-Globulin (CBG). Während der Verabreichung von 15 µg Ethinylestradiol steigt die Plasmakonzentration des SHBG von 86 auf ca. 200 nmol/L.

Metabolismus

Ethinylestradiol wird vollständig metabolisiert (die metabolische Clearance beträgt ca. 10 ml/min/kg). Die gebildeten Metaboliten werden mit dem Harn (40%) und den Faeces (60%) ausgeschieden.

Elimination

Die Eliminationshalbwertszeit von Ethinylestradiol beträgt ca. 15 Stunden. Ethinylestradiol wird in keinem signifikanten Ausmaß unverändert ausgeschieden. Die Metaboliten von Ethinylestradiol werden in einem Verhältnis von 4:6 (Harn: Galle) ausgeschieden.

Steady State

Das Steady State wird in der zweiten Zyklushälfte erreicht, wobei die Plasmaspiegel von Ethinylestradiol ca. mit dem Faktor 1,4-2,1 kumulieren.

Gestoden:

Resorption

Nach oraler Verabreichung wird Gestoden rasch und vollständig resorbiert. Die absolute Bioverfügbarkeit beträgt ca. 100%. Nach oraler Einnahme einer Einzeldosis von 60 µg werden maximale Plasmakonzentrationen von 2 µg/ml nach ca. 60 Minuten erreicht. Die Plasmakonzentrationen sind stark abhängig von der SHBG-Konzentration.

Verteilung

Nach einer Einzeldosis von 60 µg hat Gestoden ein Verteilungsvolumen von 1,4 L/kg. Es ist zu 30% an Albumin und zu 50-70% an SHBG gebunden.

Metabolismus

Gestoden wird nahezu vollständig über die üblichen Wege des Steroidmetabolismus metabolisiert. Die metabolische Clearance beträgt nach einer Einzeldosis von 60 ng ca. 0,8 ml/min/kg. Nichtaktive Metaboliten werden mit dem Harn (60%) und den Faeces (40%) ausgeschieden.

Elimination

Die Eliminationshalbwertszeit von Gestoden beträgt ungefähr 13 h. Sie verlängert sich bei gleichzeitiger Verabreichung mit Ethinylestradiol auf 20 h.

Steady State

Nach mehrfacher Dosierung in Kombination mit Ethinylestradiol nimmt die Plasmakonzentration ca. um den Faktor 2-4 zu.

Präklinische Daten zur Sicherheit

Studien zur Toxikologie der Einzelkomponenten sowie deren Kombination wurden durchgeführt.

Studien zur akuten Toxizität an Tieren brachten keinen Hinweis auf eine, mögliche toxische Wirkung bei einer versehentlichen Überdosierung. Studien zur systemischen Verträglichkeit unter wiederholter Verabreichung ergaben keine Hinweise auf unerwartete Risiken für die Anwendung beim Menschen.

Langzeitstudien zur Kanzerogenität unter wiederholter Verabreichung ergaben keinen Hinweis auf ein kanzerogenes Potential. Es ist jedoch zu bedenken, dass Sexualsteroidoide die Transformation bestimmter Gewebe in hormonabhängige Tumore fördern können.

Studien zur Teratogenität zeigten keinen Hinweis auf ein besonderes Risiko, vorausgesetzt die Estrogen-Gestagen-Kombinationen werden richtig angewendet. Es ist jedoch erforderlich, eine irrtümlich zu Beginn einer Schwangerschaft fortgesetzte Behandlung sofort abzubrechen. Mutagenitätsstudien zeigten kein mutagenes Potential für Ethinylestradiol oder Gestoden.

PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

Hilfsstoffe

Hellgelbe Filmtabletten (wirkstoffhaltig):

Lactosemonohydrat, mikrokristalline Zellulose, Magnesiumstearat, Polacrilin-Kalium, Opadry gelb YS-6386-G [Hypromellose, Titandioxid (E 171), Eisenoxid gelb (E 172), Eisenoxid rot (E 172)], Makrogol 1450, Wachs E (Montanglykolwachs).

Weißer Filmtabletten (Placebo):

Lactosemonohydrat, mikrokristalline Zellulose, Magnesiumstearat, Polacrilin-Kalium, Opadry weiß Y-5-18024-A (Hydromellose, Hydroxypropylcellulose, Titanoxid (E 171), Makrogol 400), Makrogol 1450, Wachs E (Montanglykolwachs).

Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

Besondere Lagerungshinweise

Nicht über 30° C lagern. In der Originalpackung aufbewahren.

Art und Inhalt des Behältnisses

24 hellgelbe Filmtabletten und 4 weiße Filmtabletten in Blisterstreifen (PVC/Aluminium): Packung mit 1 Blisterstreifen und 3 Blisterstreifen.

Hinweise für die Handhabung

Keine speziellen Hinweise erforderlich.

Zulassungsinhaber: Wyeth-Lederle Pharma, Wien.

Zulassungsnummer: 1-23620

Zulassung: 10. Mai 2000.


Abgabe: Rezept- und apothekenpflichtig.

PKZ: 28 ST * [11,5], 84 ST * [31,2]

Fachinformation laut Austria Codex, Stand 2004

Combination Oral Contraceptives (COCs) are not appropriate for all women. As with all COCs, serious as well as minor adverse reactions have been reported with the use of MINESSE. Women who use COCs should be strongly advised not to smoke. Cigarette smoking increases the risk of serious cardiovascular side effects from COC use. COCs do not protect against HIV and other sexually transmitted diseases.

Please see MINESSE prescribing information.



W *WYETH-AYERST*
PHARMACEUTICALS
World Leader in Women's Health

© 2000, Wyeth-Ayerst Pharmaceuticals Inc.
Printed in U.S.A.

January 2001

MS-E4-98-BK