

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

VELMARI® Langzyklus 0,02 mg/3 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 0,02 mg Ethinyl-estradiol und 3 mg Drospirenon.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 44 mg Lactose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe, Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

Die Tablette ist rosa und rund und hat einen Durchmesser von 5,7 mm.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Orale Kontrazeption.

Bei der Entscheidung, VELMARI® Langzyklus 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 VELMARI® Langzyklus mit dem anderer kombinierter hormonaler Kontrazeptiva (KKH) verglichen werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Vor der erstmaligen Einnahme von VELMARI® Langzyklus sollten Sie mit Ihrem Arzt besprechen, wie dieses Produkt während der verschiedenen Phasen zu verwenden ist.

Dosierung

Art der Anwendung: zum Einnehmen
Die Tabletten müssen jeden Tag etwa zur gleichen Zeit genommen werden, gegebenenfalls mit einer geringen Menge an Flüssigkeit. Die Tabletten müssen durchgehend über einen Zeitraum von mindestens 24 aufeinanderfolgenden Tagen eingenommen werden. VELMARI® Langzyklus kann kontinuierlich bis zu 120 Tage eingenommen werden, danach muss mit einem 4-tägigen tablettenfreien Intervall begonnen werden.

Die Tabletteneinnahme besteht aus zwei Phasen:

1. Pflichtphase (Tag 1–24):

Zu Beginn der Einnahme von VELMARI® Langzyklus müssen die Tabletten durchgehend über einen Zeitraum von mindestens 24 aufeinanderfolgenden Tagen eingenommen werden, danach kann die Frau entweder:

- ein 4-tägiges tablettenfreies Intervall beginnen
- oder die Tabletten bis zu 120 Tage weiterhin einnehmen (siehe unten „Flexible Phase“).

2. Flexible Phase (Tag 25–120):

Während der Tage 25–120 können die Tabletten über einen Zeitraum von maximal 120 Tagen durchgehend eingenommen werden (dann sind alle im Umkarton enthaltenen Blisterpackungen aufgebraucht). Innerhalb dieses Zeitraums kann die Frau selbst entscheiden, ob sie ein 4-tägiges tablet-

tenfreies Intervall einlegen möchte (um eine Entzugsblutung zu planen) oder nicht. Dieses 4-tägige tablettenfreie Intervall sollte erst eingelegt werden, nachdem die Tabletten durchgehend über 24 Tage eingenommen wurden.

Im Fall einer anhaltenden Blutung (drei aufeinanderfolgende Tage) während der flexiblen Phase (Tag 25–120), ist es ratsam, ein 4-tägiges tablettenfreies Intervall einzulegen, das eine Entzugsblutung herbeiführen wird. Dadurch wird die Gesamtzahl der Tage mit Blutungen verringert.

Tablettenfreies Intervall

Ein tablettenfreies Intervall sollte nie länger als 4 Tage andauern und sollte nur nach einer durchgehenden Einnahme von mindestens 24 Tagen begonnen werden.

Während des 4-tägigen tablettenfreien Intervalls tritt gewöhnlich eine Blutung auf und es kann sein, dass diese Blutung noch nicht beendet ist, wenn die Frau mit dem nächsten Einnahmezyklus beginnt.

Nach jedem 4-tägigen tablettenfreien Intervall beginnt ein neuer Einnahmezyklus von mindestens 24 Tagen bis zu maximal 120 Tagen. Nach der Pflichtphase von einer 24-tägigen, durchgehenden Tabletten-einnahme hat die Frau wieder bis zum Tag 120 der flexiblen Phase die Wahl, sich zu entscheiden, ob sie ein 4-tägiges tablettenfreies Intervall beginnt oder nicht.

Flexible Phase ohne 4-tägiges tablettenfreies Intervall

Ein 4-tägiges tablettenfreies Intervall sollte nie später als nach 120 Tagen der kontinuierlichen Tabletteneinnahme stattfinden.

Einnahme während der Pflichtphase

Es wird empfohlen nach dem tablettenfreien Intervall für die Pflichtphase mit einer neuen Blisterpackung, die 24 Tabletten enthält, zu beginnen, damit die Frau den Anweisungen zur Einnahme korrekt folgen kann.

Das Rezept für die nächste Blisterpackung sollte rechtzeitig ausgestellt werden, d.h. bevor die letzte Blisterpackung im Umkarton angebrochen wird, um sicherzustellen, dass der Frau die Tabletten nicht ausgehen.

Beginn der Einnahme von VELMARI® Langzyklus

- Keine vorangegangene Einnahme eines hormonalen Kontrazeptivums (im vergangenen Monat).

Mit der Tabletteneinnahme muss am 1. Tag des natürlichen Zyklus der Frau (d.h. am 1. Tag der Regelblutung) begonnen werden. Ein Beginn der Einnahme an Tag 2–5 ist möglich, aber dann sollte während des ersten Einnahmezyklus zusätzlich eine mechanische Verhütungsmethode in den ersten 7 Tagen der Tabletteneinnahme angewandt werden.

- Umstellung von einem kombinierten hormonellen Kontrazeptivum (einem kombinierten oralen Kontrazeptivum (KOK), Vaginalring oder transdermalen Pflaster)
Die Frau sollte die Einnahme von VELMARI® Langzyklus vorzugsweise am Tag nach der Einnahme der letzten wirksstoffhaltigen Tablette (die letzte Tablette, die Wirkstoff enthält) des zuvor eingenommenen KOKs beginnen, spätestens aber am Tag nach der

üblichen tablettenfreien Phase bzw. Placebotabletten-Intervall des bisherigen KOK. Wenn die Frau zuvor einen Vaginalring oder ein transdermales Pflaster benutzt hat, sollte die Einnahme von VELMARI® Langzyklus vorzugsweise nach deren Entfernung beginnen, spätestens aber, wenn die nächste Anwendung fällig gewesen wäre.

- Umstellung von einem Gestagenmonopräparat (Gestagenmonopille, Injektion, Implantat) oder von einem Gestagen-freisetzenden Intrauterinsystem (IUS)

Die Umstellung von der Gestagenmonopille kann an jedem beliebigen Tag erfolgen (von einem Implantat oder IUS am Tag der Entfernung, von einer Injektion zu dem Zeitpunkt, an dem die nächste Injektion fällig wäre); in jedem dieser Fälle ist der Anwenderin aber anzuraten, während der ersten 7 Tage der Tabletteneinnahme zusätzlich eine Barrieremethode anzuwenden.

- Nach einem Abort im ersten Trimenon
Mit der Tabletteneinnahme kann sofort begonnen werden. In diesem Fall sind keine zusätzlichen kontrazeptiven Maßnahmen erforderlich.

- Nach einer Geburt oder einem Abort im zweiten Trimenon

Den Anwenderinnen sollte empfohlen werden mit der Einnahme am Tag 21 bis 28 nach einer Geburt oder einem Abort im zweiten Trimenon zu beginnen.

Wenn die Einnahme erst später begonnen wird, sollte während der ersten 7 Tage der Tabletteneinnahme zusätzlich eine Barrieremethode angewandt werden. Wenn jedoch bereits Geschlechtsverkehr stattgefunden hat, muss vor Beginn der KOK-Einnahme eine Schwangerschaft ausgeschlossen oder die erste Monatsblutung abgewartet werden.

Zur Anwendung bei stillenden Frauen siehe Abschnitt 4.6.

Vorgehen bei vergessener Tabletteneinnahme

Nimmt die Anwenderin eine Tablette **weniger als 24 Stunden** zu spät ein, wird der kontrazeptive Schutz dadurch nicht beeinträchtigt. Die Tabletteneinnahme soll so bald wie möglich nachgeholt und die nächsten Tabletten sollen zur gewohnten Zeit eingenommen werden.

Wenn die Einnahmezeit um **mehr als 24 Stunden** überschritten wurde, kann der kontrazeptive Schutz herabgesetzt sein. Für das Vorgehen bei vergessener Einnahme gelten die beiden folgenden Grundregeln:

1. Die Tabletteneinnahme darf nie länger als 4 Tage unterbrochen werden.
2. Eine ununterbrochene Tabletteneinnahme über 7 Tage ist erforderlich, um eine ausreichende Suppression der Hypothalamus- Hypophysen-Ovar-Achse zu erreichen.

Entsprechend können für die tägliche Praxis folgende Empfehlungen gegeben werden:

- Tag 1–7

Die Einnahme der letzten vergessenen Tablette soll so schnell wie möglich nachgeholt werden, auch wenn das bedeutet, dass

zwei Tabletten zur gleichen Zeit eingenommen werden. Die weitere Tabletteneinnahme erfolgt dann zur gewohnten Zeit. Während der nächsten 7 Tage soll jedoch zusätzlich eine Barrieremethode, zum Beispiel Kondome, angewendet werden. Wenn in den 7 Tagen vor der vergessenen Einnahme Geschlechtsverkehr stattgefunden hat, sollte die Möglichkeit einer Schwangerschaft in Betracht gezogen werden. Je mehr Tabletten vergessen wurden und je näher dieses Ereignis am tabletteneinnahmefreien Intervall liegt, desto höher ist das Risiko für eine Schwangerschaft.

• Tag 8–14

Die Einnahme der letzten vergessenen Tablette soll so schnell wie möglich nachgeholt werden, auch wenn dies bedeutet, dass zwei Tabletten zur gleichen Zeit eingenommen werden. Die weitere Tabletteneinnahme erfolgt dann zur gewohnten Zeit. Vorausgesetzt, dass die Tabletteneinnahme an den 7 Tagen vor der ersten vergessenen Tablette korrekt erfolgt ist, besteht keine Notwendigkeit, zusätzliche kontrazeptive Schutzmaßnahmen anzuwenden. Wenn jedoch mehr als 1 Tablette vergessen wurde, soll die Anwendung zusätzlicher Schutzmaßnahmen über 7 Tage empfohlen werden.

• Tag 15–24

Aufgrund des bevorstehenden tabletteneinnahmefreien Intervalls besteht ein Risiko für eine verminderte Zuverlässigkeit des kontrazeptiven Schutzes. Durch Anpassung des Tabletteneinnahmeschemas kann jedoch einem verminderten kontrazeptiven Schutz noch vorgebeugt werden. Bei Einhalten einer der beiden folgenden Vorgehensweisen besteht daher keine Notwendigkeit zusätzlicher Verhütungsmethoden, vorausgesetzt, dass die Tabletteneinnahme an den 7 Tagen vor der ersten vergessenen Tablette korrekt erfolgte. Wenn dies nicht der Fall ist, sollte die erste dieser beiden Möglichkeiten befolgt und außerdem in den nächsten 7 Tagen zusätzlich verhütet werden:

1. Die Einnahme der vergessenen Tablette soll so schnell wie möglich nachgeholt werden, auch wenn dies bedeutet, dass zwei Tabletten zur gleichen Zeit eingenommen werden. Die weitere Tabletteneinnahme erfolgt dann zur gewohnten Zeit bis die 24 Tabletten aufgebraucht sind. Das 4-tägige tabletteneinnahmefreie Intervall muss vermieden werden. Mit der Einnahme aus der nächsten Blisterpackung muss sofort begonnen werden. Es ist unwahrscheinlich, dass es bei der Anwenderin vor Aufbrauchen der Tabletten aus der zweiten Blisterpackung zu einer Entzugsblutung kommt; allerdings können an den Tagen mit Tabletteneinnahme Schmier- oder Durchbruchblutungen auftreten.
2. Es kann auch ein Abbruch der Einnahme der Tabletten aus der aktuellen Blisterpackung empfohlen werden. In diesem Fall sollte ein 4-tägiges tabletteneinnahmefreies Intervall eingelegt werden, die Tage der vergessenen Tabletteneinnahme eingerechnet. Anschließend wird mit der Tabletteneinnahme aus der nächsten Blisterpackung begonnen.

• Tag 25–120

Aufgrund des bevorstehenden tabletteneinnahmefreien Intervalls besteht ein Risiko für eine verminderte Zuverlässigkeit des kontrazeptiven Schutzes. Durch Anpassung des Tabletteneinnahmeschemas kann jedoch einem verminderten kontrazeptiven Schutz noch vorgebeugt werden. Bei Einhalten einer der beiden folgenden Vorgehensweisen besteht daher keine Notwendigkeit zusätzlicher Verhütungsmethoden, vorausgesetzt, dass die Tabletteneinnahme an den 7 Tagen vor der ersten vergessenen Tablette korrekt erfolgte. Wenn dies nicht der Fall ist, sollte die erste dieser beiden Möglichkeiten befolgt und außerdem in den nächsten 7 Tagen zusätzlich verhütet werden.

1. Die Einnahme der letzten vergessenen Tablette soll so schnell wie möglich nachgeholt werden, auch wenn dies bedeutet, dass zwei Tabletten zur gleichen Zeit eingenommen werden. Die weitere Tabletteneinnahme erfolgt dann zur gewohnten Zeit, bis mindestens 7 Tabletten nacheinander ohne Unterbrechung eingenommen wurden.
2. Es kann auch ein 4-tägiges tabletteneinnahmefreies Intervall eingelegt werden, die Tage der vergessenen Tabletteneinnahme eingerechnet, um eine Entzugsblutung zu induzieren und anschließend einen neuen Einnahmezyklus mit VELMARI® Langzyklus zu beginnen.

Nach vergessener Tabletteneinnahme und anschließendem Ausbleiben der Entzugsblutung in der nächsten Einnahmepause sollte die Möglichkeit einer Schwangerschaft in Betracht gezogen werden.

Verhalten bei gastrointestinalen Störungen

Bei schweren gastrointestinalen Störungen (z. B. Erbrechen oder Durchfall) ist die Resorption möglicherweise unvollständig und zusätzliche Verhütungsmaßnahmen sollten angewendet werden. Bei Erbrechen innerhalb von 3–4 Stunden nach der Einnahme einer Tablette soll so rasch wie möglich eine neue (Ersatz-)Tablette eingenommen werden. Die neue Tablette sollte möglichst innerhalb von 12 Stunden nach der üblichen Einnahmezeit eingenommen werden. Wenn mehr als 12 Stunden vergangen sind, empfiehlt sich die im Abschnitt 4.2 unter „Vorgehen bei vergessener Tabletteneinnahme“ genannte Vorgehensweise für vergessene Tabletten. Falls die Anwenderin den gewohnten Einnahmerhythmus nicht verändern will, muss sie die Ersatztablette(n) aus einer anderen Blisterpackung einnehmen.

Zusätzliche Informationen über besondere Patientengruppen
Kinder und Jugendliche

VELMARI® Langzyklus darf erst nach der Menarche eingenommen werden.

Ältere Patienten

Nicht zutreffend. VELMARI® Langzyklus ist nach der Menopause nicht indiziert.

Patienten mit Leberfunktionsstörungen

VELMARI® Langzyklus ist bei Frauen mit schweren Lebererkrankungen kontraindiziert; siehe auch Abschnitte 4.3 und 5.2.

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen

VELMARI® Langzyklus ist bei Frauen mit schwerer Niereninsuffizienz oder akutem Nierenversagen kontraindiziert; siehe auch Abschnitte 4.3 und 5.2.

4.3 Gegenanzeigen

Kombinierte hormonale Kontrazeptiva (KHK) dürfen unter den folgenden Bedingungen nicht angewendet werden.

- Vorliegen einer oder Risiko für eine venöse Thromboembolie (VTE)
 - Venöse Thromboembolie – bestehende VTE (auch unter Therapie mit Antikoagulanzen) oder VTE in der Vorgeschichte (z. B. tiefe Venenthrombose [TVT] oder Lungenembolie [LE])
 - Bekannte erbliche oder erworbene Prädisposition für eine venöse Thromboembolie, wie z. B. APC-Resistenz (einschließlich Faktor-V-Leiden), Antithrombin-III-Mangel, Protein-C-Mangel oder Protein-S-Mangel
 - Größere Operationen mit längerer Immobilisierung (siehe Abschnitt 4.4)
 - Hohes Risiko für eine venöse Thromboembolie aufgrund mehrerer Risikofaktoren (siehe Abschnitt 4.4)
- Vorliegen einer oder Risiko für eine arterielle Thromboembolie (ATE)
 - Arterielle Thromboembolie – bestehende ATE, ATE in der Vorgeschichte (z. B. Myokardinfarkt) oder Erkrankung im Prodromalstadium (z. B. Angina pectoris)
 - Zerebrovaskuläre Erkrankung – bestehender Schlaganfall, Schlaganfall oder prodromale Erkrankung (z. B. transitorische ischämische Attacke [TIA]) in der Vorgeschichte
 - Bekannte erbliche oder erworbene Prädisposition für eine arterielle Thromboembolie, wie z. B. Hyperhomocysteinämie und Antiphospholipid-Antikörper (Anticardiolipin-Antikörper, Lupusantikoagulans)
 - Migräne mit fokalen neurologischen Symptomen in der Vorgeschichte
 - Hohes Risiko für eine arterielle Thromboembolie aufgrund mehrerer Risikofaktoren (siehe Abschnitt 4.4) oder eines schwerwiegenden Risikofaktors wie:
 - Diabetes mellitus mit Gefäßschädigung
 - Schwere Hypertonie
 - Schwere Dyslipoproteinämie
- Bestehende oder vorausgegangene schwere Lebererkrankung, solange sich die Leberfunktionswerte noch nicht normalisiert haben,
- Schwere Niereninsuffizienz oder akutes Nierenversagen,
- Bestehende oder vorausgegangene Lebertumoren (benigne oder maligne),
- Bekannte oder vermutete maligne durch Geschlechtshormone beeinflusste Erkrankungen (z. B. der Genitalorgane oder der Brüste),
- Diagnostisch nicht abgeklärte vaginale Blutungen,
- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vor-sichtsmaßnahmen für die Anwendung

Warnhinweise

Die Eignung von VELMARI® Langzyklus 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 VELMARI® Langzyklus beendet werden sollte.

Bei Vorliegen oder Verdacht auf VTE oder ATE, sollte das KHK abgesetzt werden. Wird eine Antikoagulationstherapie begonnen, sollte eine angemessene alternative Verhütungsmethode auf Grund der Teratogenität von Antikoagulationstherapien (Kumarin) eingesetzt werden.

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.

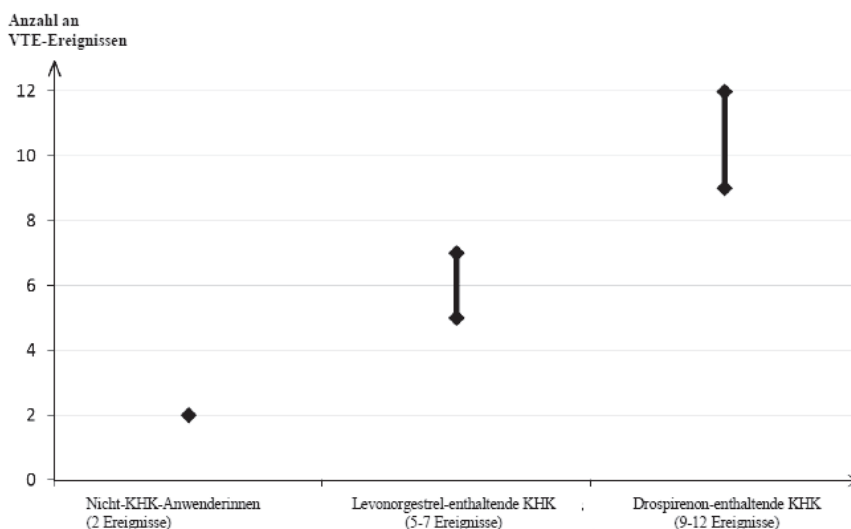
Arzneimittel, die Levonorgestrel, Norgestimat oder Norethisteron enthalten, sind mit dem geringsten Risiko für eine VTE verbunden. Andere Arzneimittel, wie VELMARI® Langzyklus, können ein bis zu doppelt so hohes Risiko aufweisen. Die Entscheidung, ein Arzneimittel anzuwenden, das nicht zu denen mit dem geringsten VTE-Risiko gehört, sollte nur nach einem Gespräch mit der Frau getroffen werden, bei dem sicherzustellen ist, dass sie Folgendes versteht: das Risiko für eine VTE bei Anwendung von VELMARI® Langzyklus, wie ihre vorliegenden individuellen Risikofaktoren dieses Risiko beeinflussen, und dass ihr Risiko für VTE in ihrem allerersten Anwendungsjahr am höchsten ist. Es gibt zudem Hinweise, dass das Risiko erhöht ist, wenn die Anwendung eines KHK nach einer Unterbrechung von 4 oder mehr Wochen wieder aufgenommen wird.

Ungefähr 2 von 10.000 Frauen, die kein KHK anwenden und nicht schwanger sind, erleiden im Verlauf eines Jahres eine VTE. Bei einer einzelnen Frau kann das Risiko jedoch in Abhängigkeit von ihren zugrunde liegenden Risikofaktoren bedeutend höher sein (siehe unten).

Es wird geschätzt¹, dass im Verlauf eines Jahres 9 bis 12 von 10.000 Frauen, die ein Drospirennon-haltiges KHK anwenden, eine VTE erleiden; im Vergleich hierzu kommt es pro Jahr bei ungefähr 6² von 10.000 Frauen, die ein Levonorgestrel-haltiges KHK anwenden, zu einer VTE.

In beiden Fällen ist die Anzahl an VTE pro Jahr geringer als die erwartete Anzahl wäh-

Jährliche Anzahl an VTE-Ereignissen pro 10.000 Frauen



rend der Schwangerschaft oder in der Zeit nach der Geburt.

VTE verlaufen in 1–2 % der Fälle tödlich.

Siehe Abbildung oben

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).

VELMARI® Langzyklus ist kontraindiziert, wenn bei einer Frau mehrere Risikofaktoren gleichzeitig bestehen, die sie insgesamt einem hohen Risiko für eine Venenthrombose 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 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.

Tabelle: Risikofaktoren für VTE

Risikofaktor	Anmerkung
Adipositas (Body-Mass-Index über 30 kg/m ²)	Das Risiko nimmt mit steigendem BMI deutlich zu. Besonders wichtig, wenn weitere Risikofaktoren vorliegen.
Längere Immobilisierung, größere Operationen, jede Operation an Beinen oder Hüfte, neurochirurgische Operation oder schweres Trauma Hinweis: Eine vorübergehende Immobilisierung einschließlich einer Flugreise von > 4 Stunden Dauer kann ebenfalls einen Risikofaktor für eine VTE darstellen, insbesondere bei Frauen mit weiteren Risikofaktoren.	In diesen Fällen ist es ratsam, die Anwendung des Pflasters/der Tablette/des Rings (bei einer geplanten Operation mindestens vier Wochen vorher) zu unterbrechen und erst zwei Wochen nach der kompletten Mobilisierung wieder aufzunehmen. Es ist eine andere Verhütungsmethode anzuwenden, um eine ungewollte Schwangerschaft zu verhindern. Eine antithrombotische Therapie muss erwogen werden, wenn VELMARI® Langzyklus nicht vorab abgesetzt wurde.
Familiäre Vorbelastung (jede venöse Thromboembolie bei einem Geschwister oder Elternteil, insbesondere in relativ jungen Jahren, z. B. jünger als 50 Jahre).	Bei Verdacht auf eine genetische Prädisposition ist die Frau zur Beratung an einen Spezialisten zu überweisen, bevor eine Entscheidung über die Anwendung eines KHKs getroffen wird.
Andere Erkrankungen, die mit einer VTE verknüpft sind.	Krebs, systemischer Lupus erythematoses, hämolytisches urämisches Syndrom, chronisch entzündliche Darmerkrankung (Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa) und Sichelzellerkrankheit
Zunehmendes Alter	Insbesondere älter als 35 Jahre

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

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 und weniger schwerwiegende Ereignisse fehlinterpretiert werden (z. B. als Atemwegsinfektionen).

Andere Anzeichen für einen Gefäßverschluss können plötzlicher Schmerz sowie Schwellung und leicht bläuliche Verfärbung einer Extremität sein.

Tritt der Gefäßverschluss im Auge auf, können die Symptome von einem schmerzlosen verschwommenen Sehen bis zu einem Verlust des Sehvermögens reichen. In manchen Fällen tritt der Verlust des Sehvermögens sehr plötzlich auf.

Risiko für eine arterielle Thromboembolie (ATE)

Epidemiologische Studien haben die Anwendung von KHK mit einem erhöhten Risiko für arterielle Thromboembolie (Myokardinfarkt) oder apoplektischen Insult (z. B. transitorische ischämische Attacke, Schlaganfall) in Verbindung gebracht. Arterielle thromboembolische Ereignisse können tödlich verlaufen.

Risikofaktoren für ATE

Das Risiko für arterielle thromboembolische Komplikationen oder einen apoplektischen Insult bei Anwenderinnen von KHK erhöht sich bei Frauen, die Risikofaktoren aufweisen (siehe Tabelle). VELMARI® Langzyklus ist kontraindiziert bei Frauen, die einen schwerwiegenden oder mehrere Risikofaktoren für eine ATE haben, die sie einem hohen Risiko für eine Arterienthrombose aussetzen (siehe Abschnitt 4.3). Weist eine Frau mehr als einen Risikofaktor auf, ist es möglich, dass der Anstieg des Risikos das Risiko der Summe der einzelnen Faktoren übersteigt

Tabelle: Risikofaktoren für ATE

Risikofaktor	Anmerkung
Zunehmendes Alter	Insbesondere älter als 35 Jahre
Rauchen	Frauen ist anzuraten, nicht zu rauchen, wenn sie ein KHK anwenden möchten. Frauen über 35 Jahren, die weiterhin rauchen, ist dringend zu empfehlen, eine andere Verhütungsmethode anzuwenden.
Hypertonie	
Adipositas (Body-Mass-Index über 30 kg/m²)	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, 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.
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.

– 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).

Siehe Tabelle oben

Symptome einer ATE

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

Bei einem apoplektischen Insult können folgende Symptome auftreten:

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

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

Bei einem Myokardinfarkt (MI) können folgende Symptome auftreten:

- Schmerz, Unbehagen, Druck, Schweregefühl, Enge- oder Völlegefühl in Brust, Arm oder unterhalb des Sternums;
- in den Rücken, Kiefer, Hals, Arm, Magen ausstrahlende Beschwerden;
- Völlegefühl, Indigestion oder Erstickungsgefühl;

- Schwitzen, Übelkeit, Erbrechen oder Schwindelgefühl;
- extreme Schwäche, Angst oder Kurzatmigkeit;
- schnelle oder unregelmäßige Herzschläge.

Tumoren

Ein erhöhtes Risiko für Zervixkarzinom bei Langzeitanwenderinnen von KOK (> 5 Jahre) wurde in einigen epidemiologischen Untersuchungen berichtet; weiterhin gibt es aber kontroverse Auffassungen darüber, in welchem Ausmaß dieses Untersuchungsergebnis den schwer fassbaren Auswirkungen des Sexualverhaltens und anderen Faktoren wie dem humanen Papillomavirus (HPV) zuzuordnen ist.

Eine Metaanalyse von 54 epidemiologischen Studien hat ergeben, dass das relative Risiko für die Diagnosestellung eines Mammakarzinoms bei Frauen, die zu diesem Zeitpunkt ein KOK einnehmen, geringfügig erhöht ist (RR = 1,24). Nach Absetzen des KOK verschwindet das erhöhte Risiko innerhalb von 10 Jahren allmählich wieder. Da bei Frauen unter 40 Jahren Brustkrebs selten auftritt, ist die Anzahl der zusätzlich diagnostizierten Brustkrebsfälle bei Anwenderinnen, die zu diesem Zeitpunkt ein KOK einnehmen oder kürzlich eingenommen haben, gering im Verhältnis zum Gesamtrisiko, an Brustkrebs zu erkranken. Diese Studien liefern keine Hinweise auf eine Kausalität. Das beobachtete Muster eines erhöhten Risikos kann auf eine frühzeitigere Diagnosestellung von Brustkrebs bei KOK-Anwenderinnen, die biologischen Wirkungen eines KOK oder eine Kombination aus beidem zurückzuführen sein. Bei Frauen, die irgendwann einmal ein KOK angewendet haben, befindet sich der diagnostizierte Brustkrebs tendenziell in einem weniger fortgeschrittenen klinischen

Stadium als bei Frauen, die noch nie ein KOK angewendet haben.

In seltenen Fällen wurde über benigne Lebertumoren und noch seltener über maligne Lebertumoren bei KOK-Anwenderinnen berichtet. In Einzelfällen führten diese Tumoren zu lebensbedrohlichen intraabdominellen Blutungen. Differentialdiagnostisch sollte an einen Lebertumor gedacht werden, wenn bei Frauen unter KOK-Anwendung starke Oberbauchschmerzen, eine Lebervergrößerung oder Zeichen einer intraabdominellen Blutung auftreten.

Mit der Anwendung von höher dosierten KOK (50 Mikrogramm Ethinylestradiol) verringert sich das Risiko für Endometrium- und Ovarialkarzinom. Ob dies auch für niedriger dosierte KOK gilt, muss noch bestätigt werden.

Sonstige Erkrankungen

Die Gestagen-Komponente in VELMARI® Langzyklus ist ein Aldosteron-Antagonist mit kaliumsparenden Eigenschaften. In den meisten Fällen ist kein Anstieg der Kaliumspiegel zu erwarten. In einer klinischen Studie stiegen jedoch bei einigen Patienten mit leichter oder mittelschwerer Einschränkung der Nierenfunktion und gleichzeitiger Anwendung kaliumsparender Medikamente die Serumkaliumspiegel leicht, aber nicht signifikant bei Einnahme von Drospirenon an. Daher wird empfohlen, während des ersten Behandlungszyklus die Serumkaliumwerte bei Patienten mit Niereninsuffizienz und Serumkaliumwerten im oberen Referenzbereich vor der Behandlung, und insbesondere bei gleichzeitiger Anwendung kaliumsparender Medikamente, zu kontrollieren. Siehe auch Abschnitt 4.5.

Frauen mit einer Hypertriglyzeridämie oder einer diesbezüglich positiven Familienanamnese können unter der Einnahme eines KOK ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer Pankreatitis haben.

Obwohl bei vielen Frauen, die ein KOK verwenden, von einem geringfügigen Blutdruckanstieg berichtet wurde, ist ein klinisch relevanter Blutdruckanstieg selten. Nur in diesen seltenen Fällen ist ein sofortiges Absetzen der KOK-Einnahme gerechtfertigt. Wenn unter der Anwendung eines KOK bei bereits bestehender Hypertonie anhaltend erhöhte Blutdruckwerte oder ein signifikanter Blutdruckanstieg nicht adäquat auf eine blutdrucksenkende Behandlung ansprechen, muss das KOK abgesetzt werden. Wenn es angemessen erscheint, kann die Einnahme des KOK wieder aufgenommen werden, sofern unter der blutdrucksenkenden Behandlung normotensive Blutdruckwerte erreicht werden können.

Über das Auftreten bzw. eine Verschlechterung folgender Erkrankungen wurde sowohl in der Schwangerschaft als auch unter KOK-Anwendung berichtet, wobei ein Zusammenhang mit der KOK-Anwendung nicht eindeutig nachgewiesen werden konnte: cholestasebedingter Ikterus und/oder Pruritus; Gallensteine; Porphyrie; systemischer Lupus erythematosus; hämolytisch-urämisches Syndrom; Chorea Sydenham; Herpes gestationis; Otosklerose-bedingter Hörverlust.

Bei Frauen mit angeborenem Angioödem können exogene Estrogene Symptome eines Angioödems auslösen oder verschlimmern.

Akute oder chronische Leberfunktionsstörungen können eine Unterbrechung der Einnahme des KOK erforderlich machen, bis die Parameter für die Leberfunktion wieder im Normbereich liegen. Ein Wiederauftreten eines bereits früher während einer Schwangerschaft oder einer früheren Anwendung von steroidalen Sexualhormonen aufgetretenen cholestatischen Ikterus und/oder eines cholestasebedingten Pruritus macht das Absetzen von KOK erforderlich.

Obwohl KOK einen Einfluss auf die periphere Insulinresistenz und Glukosetoleranz haben können, liegen keine Hinweise für eine Notwendigkeit zur Änderung der Einnahmeschemas bei Diabetikerinnen vor, die niedrig dosierte KOK (mit < 0,05 mg Ethinylestradiol) anwenden. Dennoch sollen Diabetikerinnen, insbesondere in der ersten Zeit der KOK-Anwendung, sorgfältig überwacht werden.

Unter KOK-Anwendung wurde über eine Verschlechterung von endogenen Depressionen, Epilepsie, Morbus Crohn und Colitis ulcerosa berichtet.

Chloasma kann gelegentlich auftreten, insbesondere bei Frauen mit Chloasma gravidarum in der Anamnese. Frauen mit einer Veranlagung für Chloasma sollten während der KOK-Einnahme direkte Sonneneinstrahlung oder UV-Strahlung meiden.

Jede rosa Tablette dieses Arzneimittels enthält 44 mg Lactose pro Tablette. Patientinnen mit seltener hereditärer Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption, die eine lactosefreie Diät einhalten, sollten VELMARI® Langzyklus nicht einnehmen.

Ärztliche Untersuchung/Beratung

Vor der Einleitung oder Wiederaufnahme der Behandlung mit VELMARI® Langzyklus 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 VELMARI® Langzyklus im Vergleich zu anderen KHK, die Symptome einer VTE und ATE, die bekannten Risikofaktoren und darauf, was im Falle einer vermuteten Thrombose zu tun ist.

Die Anwenderin ist zudem anzuweisen, die Packungsbeilage sorgfältig zu lesen und die darin gegebenen Ratschläge zu befolgen. Die Häufigkeit und Art der Untersuchungen sollte den gängigen Untersuchungsleitlinien entsprechen und individuell auf die Frau abgestimmt werden.

Die Anwenderinnen sind darüber aufzuklären, dass hormonale Kontrazeptiva nicht vor HIV-Infektionen (AIDS) und anderen sexuell übertragbaren Krankheiten schützen.

Verminderte Wirksamkeit

Die Wirksamkeit von KOK kann z.B. im Falle von vergessenen wirkstoffhaltigen Tabletten (siehe Abschnitt 4.2), gastrointestinalen Beschwerden während der Einnahme wirkstoffhaltiger Tabletten (siehe Abschnitt 4.2) oder bei gleichzeitiger Anwendung anderer Arzneimittel (siehe Abschnitt 4.5) vermindert sein.

Zyklusstörungen

Bei allen KOK kann es, insbesondere in den ersten Monaten der Einnahme, zu unregelmäßigen Blutungen (Schmier- oder Durchbruchblutungen) kommen. Eine Beurteilung von Blutungsunregelmäßigkeiten ist daher erst nach einer Anpassungsphase von ungefähr drei Monaten sinnvoll.

Wenn Blutungsunregelmäßigkeiten persistieren oder nach zuvor regelmäßigen Zyklen auftreten, sollten nichthormonale Ursachen in Betracht gezogen und geeignete diagnostische Maßnahmen ergriffen werden, um eine maligne Erkrankung oder eine Schwangerschaft auszuschließen. Dazu kann auch eine Kürettage gehören.

Es ist möglich, dass es bei manchen Frauen während des tablettenfreien Intervalls zu keiner Entzugsblutung kommt. Wenn das KOK vorschriftsmäßig, wie unter Abschnitt 4.2 beschrieben, eingenommen wurde, ist eine Schwangerschaft unwahrscheinlich. Wenn die Einnahme des KOK jedoch vor der ersten ausgebliebenen Entzugsblutung nicht vorschriftsmäßig erfolgt ist, oder bereits zum zweiten Mal die Entzugsblutung ausgeblieben ist, muss eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden, bevor die Einnahme des KOK fortgesetzt wird.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Hinweis: Mögliche Wechselwirkungen sind auch den Fachinformationen der Begleitmedikamente zu entnehmen.

- Einfluss anderer Arzneimittel auf VELMARI® Langzyklus

Wechselwirkungen zwischen oralen Kontrazeptiva und anderen Arzneimitteln können zu Durchbruchblutungen und/oder Versagen des Kontrazeptivums führen. Die folgenden Wechselwirkungen sind in der Literatur beschrieben.

Leberstoffwechsel Wechselwirkungen können mit Arzneimitteln auftreten, die Leberenzyme induzieren und so die Clearance von Sexualhormonen steigern (z. B. Phenytoin, Barbiturate, Primidon, Carbamazepin, Rifampicin, Bosentan und Arzneimittel zur Behandlung einer HIV-Infektion (z. B. Ritonavir, Nevirapin) und möglicherweise auch Oxcarbazepin, Topiramat, Felbamate, Griseofulvin und Präparate, die das pflanzliche Heilmittel Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten). Die maximale Enzyminduktion wird nach ungefähr 10 Tagen beobachtet, kann dann aber nach Absetzen des Medikamentes über mindestens 4 Wochen anhalten.

Störwirkung auf den enterohepatischen Kreislauf

Ein Versagen von Kontrazeptiva wurde auch unter der Anwendung von Antibiotika wie Penicillinen und Tetrazyklinen berichtet. Der Mechanismus dieser Wirkung ist bislang nicht geklärt.

Handhabung

Frauen, die kurzzeitig mit Arzneimitteln aus einer der oben genannten Substanzklassen bzw. mit einem der genannten Einzelwirkstoffe (Leberenzym-Induktoren) mit Ausnahme von Rifampicin behandelt werden, sollten zusätzlich zum KOK vorübergehend eine Barrieremethode anwenden, d. h. während der Zeit der Einnahme der Begleitmedikation und über 7 Tage nach deren Absetzen.

Frauen, die mit Rifampicin behandelt werden, sollten zusätzlich zum KOK eine Barrieremethode für die Dauer der Anwendung von Rifampicin und über weitere 28 Tage nach dessen Absetzen anwenden.

Bei Frauen unter längerfristiger Behandlung mit Leberenzym-induzierenden Wirkstoffen wird die Anwendung einer anderen zuverlässigen, nicht-hormonellen Verhütungsmethode empfohlen.

Frauen, die mit Antibiotika (mit Ausnahme von Rifampicin, siehe oben) behandelt werden, sollten bis zum Ende der Behandlung und noch 7 Tage darüber hinaus eine Barrieremethode anwenden.

Falls das gleichzeitig angewendete Arzneimittel auch dann noch weiter angewendet werden muss, wenn die Tabletten der aktuellen Blisterpackung des KOK aufgebraucht sind, sollte die Einnahme nicht durch ein tablettenfreies Intervall unterbrochen werden und sofort mit einer neuen Blisterpackung des KOK begonnen werden.

Die Hauptmetaboliten von Drospirenon im menschlichen Plasma entstehen ohne Beteiligung des Cytochrom-P450-Systems. Es ist daher unwahrscheinlich, dass Inhibitoren dieses Enzymsystems den Metabolismus von Drospirenon beeinflussen.

- Einfluss von VELMARI® Langzyklus auf andere Arzneimittel

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

Nach von *In-vitro*-Inhibitionsstudien und *In-vivo*-Interaktionsstudien an Probandinnen mit Omeprazol, Simvastatin und Midazolam als Markersubstrat ist eine Wechselwirkung von Drospirenon in Dosen von 3 mg mit dem Metabolismus anderer Wirkstoffe unwahrscheinlich.

- Sonstige Wechselwirkungen

Bei Patienten ohne Niereninsuffizienz zeigte die gleichzeitige Anwendung von Drospirenon und ACE-Hemmern oder NSAR keine signifikante Wirkung auf den Serumkaliumspiegel. Jedoch wurde die gleichzeitige Anwendung von VELMARI® Langzyklus mit Aldosteron-Antagonisten oder kaliumsparenden Diuretika nicht untersucht. In diesem Fall sollen die Serumkaliumwerte im ersten Behandlungszyklus kontrolliert werden. Siehe auch Abschnitt 4.4.

- Laboruntersuchungen

Die Anwendung kontrazeptiver Steroide kann die Ergebnisse bestimmter Laboruntersuchungen beeinflussen, darunter biochemische Parameter der Leber-, Schilddrüsen-, Nebennieren- und Nierenfunktion, Plasmaspiegel von (Träger-)proteinen, z. B. Kortikosteroid-bindendes Globulin und Lipid-/Lipoproteinfraktionen, Parameter des Kohlenhydratstoffwechsels sowie Parameter der Blutgerinnung und Fibrinolyse. Im Allgemeinen bleiben die veränderten Werte jedoch im Normalbereich. Drospirenon bewirkt durch seinen geringen antimineralokortikoiden Effekt einen Anstieg der Plasma-Renin-Aktivität und der Plasma-Aldosteronkonzentration.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

VELMARI® Langzyklus ist während der Schwangerschaft nicht indiziert. Falls während der Einnahme von VELMARI® Langzyklus eine Schwangerschaft eintritt, ist das Präparat sofort abzusetzen. Aus umfangreichen epidemiologischen Studien ergab sich weder ein erhöhtes Risiko für angeborene Fehlbildungen bei Kindern, deren Mütter vor der Schwangerschaft KOK angewendet hatten, noch eine teratogene Wirkung bei versehentlicher Einnahme eines KOK während der Schwangerschaft.

Tierstudien zeigten unerwünschte Wirkungen während der Trächtigkeit und Laktation (siehe Abschnitt 5.3). Aufgrund dieser Ergebnisse am Tier können Nebenwirkungen, welche auf die hormonellen Effekte der Wirkstoffe zurückzuführen sind, nicht ausgeschlossen werden. Allgemeine Erfahrungen mit KOK während der Schwangerschaft ergaben jedoch keine Hinweise auf eine tatsächlich vorhandene schädliche Wirkung beim Menschen.

Die verfügbaren Daten zur Anwendung von VELMARI® Langzyklus während der Schwangerschaft sind zu begrenzt, um Schlussfolgerungen hinsichtlich negativer Auswirkungen von VELMARI® Langzyklus auf die Schwangerschaft und die Gesundheit des Fötus bzw. des Neugeborenen zu erlauben. Bislang stehen keine relevanten epidemiologischen Daten zur Verfügung.

Während der längerfristigen Einnahme von VELMARI® Langzyklus tritt eine Entzugsblutung im Normalfall nicht alle 4 Wochen auf, sondern mit einer reduzierten Häufigkeit in Abständen von bis zu 120 Tagen. Eine unerwartete Schwangerschaft kann schwer zu erkennen sein. Wenn aus welchem Grund auch immer ein Verdacht auf eine Schwangerschaft besteht, sollte ein Schwangerschaftstest durchgeführt werden.

KOK können die Laktation beeinflussen, da sie die Menge der Muttermilch vermindern und ihre Zusammensetzung verändern können. Daher wird die Anwendung von KOK generell nicht empfohlen, solange eine Mutter ihr Kind nicht vollständig abgestillt hat. Geringe Mengen der kontrazeptiven Steroide und/oder ihrer Metaboliten können unter KOK-Anwendung in die Muttermilch übergehen. Diese Mengen können Auswirkungen auf das Kind haben.

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Bei Anwenderinnen von KHK wurde ein erhöhtes Risiko für arterielle und venöse thrombotische und thromboembolische Ereignisse einschließlich Myokardinfarkt, Schlaganfall, transitorische ischämische Attacken, Venenthrombose und Lungenembolie beobachtet, die in Abschnitt 4.4 eingehender behandelt werden.

Die folgenden Nebenwirkungen wurden während der Anwendung von Drospirenon 3 mg-Ethinylestradiol 0,02 mg in einem 24/4-Tage Einnahmeschema (YAZ) berichtet:

In der Tabelle auf Seite 7 sind die Nebenwirkungen nach MedDRA-Systemorganklassen (MedDRA SOCs) aufgeführt. Die Häufigkeiten basieren auf Daten aus klinischen Prüfungen. Der geeignetste MedDRA-Begriff wurde verwendet, um eine bestimmte Reaktion und deren Synonyme sowie damit in Zusammenhang stehende Erkrankungen zu beschreiben.

Bei KOK-Anwenderinnen wurde über die folgenden schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse berichtet, die in Abschnitt 4.4 näher aufgeführt werden.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung:

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

Die Diagnosehäufigkeit von Brustkrebs bei Anwenderinnen hormonaler Kontrazeptiva ist ganz geringfügig erhöht. Da bei Frauen unter 40 Jahren Brustkrebs selten auftritt,

Systemorganklassen gemäß MedDRA version 9.1	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			Candidose	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Anämie, Thrombozythämie	
Erkrankungen des Immunsystems			Allergische Reaktion	Überempfindlichkeit
Endokrine Erkrankungen			Endokrine Erkrankung	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			Vermehrter Appetit Anorexie Hyperkaliämie Hyponatriämie	
Psychiatrische Erkrankungen	Emotionale Labilität	**Depression **Verminderte Libido Nervosität Somnolenz	Anorgasmie, Insomnie	
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Schwindel Parästhesie	Vertigo Tremor	
Augenerkrankungen			Konjunktivitis Augentrockenheit Augenerkrankung	
Herzerkrankungen			Tachykardie	
Gefäßerkrankungen		**Migräne Varizen Hypertonie	Phlebitis Gefäßerkrankung Epistaxis Synkope Venöse Thromboembolie (VTE) Arterielle Thromboembolie (ATE)	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit	Bauchschmerzen Erbrechen Dyspepsie Flatulenz Gastritis Diarrhoe	Abdomenvergrößerung Gastrointestinale Erkrankung Gastrointestinales Völlegefühl Hiatushernie Orale Candidose Obstipation Mundtrockenheit	
Leber- und Gallenerkrankungen			Gallenschmerzen, Cholezystitis	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Akne, Pruritus Hautausschlag	Chloasma Ekzem Alopezie Akneiforme Dermatitis Trockene Haut Erythema nodosum Hypertrichosis Erkrankung der Haut Striae der Haut Kontaktdermatitis Photosensitive Dermatitis Hautknötchen	Erythema multiforme
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Rückenschmerzen Schmerzen in den Extremitäten Muskelkrämpfe		

Fortsetzung auf Seite 8

Fortsetzung Tabelle

Systemorganklassen gemäß MedDRA version 9.1	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Brustschmerzen Metrorrhagie, *Amenorrhoe	Vaginale Candidose, Beckenschmerzen Vergrößerung der Brust Fibrozystische Brust Uterus-/Vaginalblutungen* Genitalfluor Hitzewallungen Vaginitis Menstruationsstörungen Dysmenorrhoe Hypomenorrhoe Menorrhagie Vaginale Trockenheit Auffälliger Papanicolaou-Abstrich	Dyspareunie Vulvovaginitis Postkoitale Blutung Entzugsblutung Brustzyste Brusthyperplasie Neoplasie der Brust Zervixpolyp Endometriumatrophie Ovarialzyste Uterusvergrößerung	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Asthenie Vermehrtes Schwitzen Ödeme (generalisiertes Ödem, peripheres Ödem, Gesichtsoedem)	Unwohlsein	
Untersuchungen		Gewichtszunahme	Gewichtsabnahme	

* Blutungsunregelmäßigkeiten bilden sich normalerweise bei fortgesetzter Behandlung zurück

** Häufige Berichte über unerwünschte Ereignisse aus klinischen Studien mit Drospirenon 3 mg-Ethinylestradiol 0,02 mg bei einem flexiblen Einnahmeschema von bis zu 120 Tagen

ist das Risiko an Brustkrebs zu erkranken im Verhältnis zum Gesamtrisiko gering. Ein Kausalzusammenhang mit der KOK-Anwendung ist nicht bekannt. Weitere Angaben siehe Abschnitte 4.3 und 4.4.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Zu Überdosierungen mit VELMARI® Langzyklus liegen bislang keine Erfahrungen vor. Auf der Grundlage der allgemeinen Erfahrungen mit kombinierten oralen Kontrazeptiva können möglicherweise folgende Symptome auftreten, falls eine Überdosis hormonhaltiger Tabletten eingenommen wurde: Übelkeit, Erbrechen und, bei jungen Mädchen, leichte vaginale Blutungen. Es gibt kein Antidot, und die weitere Behandlung erfolgt symptomatisch.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Gestagene und Estrogene, fixe Kombinationen.

ATC Code: G03AA12.

Drospirenon 3 mg-Ethinylestradiol 0,02 mg verabreicht in einem konventionellen Einnahmeschema von 24/4 (24 aktive Tabletten, gefolgt von einem 4-tägigen hormonfreien Intervall) zeigte einen Pearl-Index für Methodenversagen von: 0,41 (Obergrenze des zweiseitigen 95%-Konfidenzintervalls: 0,85) Gesamt-Pearl-Index (Methodenversagen + Anwendungsfehler): 0,80 (Obergrenze des zweiseitigen 95%-Konfidenzintervalls: 1,30).

In klinischen Studien mit Drospirenon 3 mg-Ethinylestradiol 0,02 mg in einem flexiblen Einnahmeschema von bis zu 120 Tagen wurde der folgende Pearl-Index berechnet: Pearl-Index für Methodenversagen: 0,59 (Obergrenze des zweiseitigen 95%-Konfidenzintervalls: 1,22). Gesamt-Pearl-Index (Methodenversagen + Anwendungsfehler): 0,63 (Obergrenze des zweiseitigen 95%-Konfidenzintervalls: 1,24).

Die kontrazeptive Wirkung von VELMARI® Langzyklus beruht auf dem Zusammenspiel verschiedener Faktoren, wobei die Ovulationshemmung und Endometriumsveränderungen als die wichtigsten gelten.

VELMARI® Langzyklus ist ein kombiniertes orales Kontrazeptivum mit Ethinylestradiol und dem Gestagen Drospirenon. In therapeutischer Dosierung besitzt Drospirenon auch antiandrogene und schwach antimineralokortikoide Eigenschaften. Es hat keine östrogenen, glukokortikoiden- und antiglukokortikoiden Wirkungen. Damit besitzt Drospirenon ein pharmakologisches Profil, das dem des natürlichen Hormons Progesteron sehr nahe kommt.

Aus klinischen Studien gibt es Hinweise, dass die schwach antimineralokortikoiden Eigenschaften von VELMARI® Langzyklus zu einer schwachen antimineralokortikoiden Wirkung führen.

VELMARI® Langzyklus ist ein kombiniertes orales Kontrazeptivum mit der optionalen Möglichkeit das Einnahmeschema zu verlängern. Es basiert auf dem konventionellen kombinierten oralen Kontrazeptivum Drospirenon 3 mg-Ethinylestradiol 0,02 mg (Einnahmeschema 24/4; Yaz®). Die kürzestmögliche kontinuierliche Tabletteneinnahme beträgt 24 Tage und die Länge des einnahmefreien Intervalls beträgt 4 Tage.

Eine multizentrische, offene, randomisierte Parallelgruppenstudie (EU/Kanada) zum Vergleich von Drospirenon 3 mg-Ethinylestradiol 0,02 mg verabreicht in einem anpassungsfähigen Einnahmeschema von bis zu 120 Tagen mit Drospirenon 3 mg-Ethinylestradiol 0,02 mg verabreicht in einem konventionellen Einnahmeschema über 24/4 zeigte, dass das anpassungsfähige Einnahmeschema mit dem Ziel das blutungsfreie Intervall auf eine größtmögliche Zeit zu verlängern, die absolute Anzahl von Blutungstagen pro Jahr (menstruelle und Zwischenblutungen) von einem Mittelwert von 66 Tagen (24/4 Einnahmeschema) auf einen Mittelwert von 41 Tagen verringerte.

Zwei multizentrische, doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Studien wurden durchgeführt, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Drospirenon 3 mg-Ethinylestradiol 0,02 mg in einem konventionellen

Einnahmeschema von 24/4 bei Frauen mit mittelschwerer Akne vulgaris zu beurteilen.

Nach sechsmonatiger Behandlung zeigte sich bei Drospirenon 3 mg-Ethinylestradiol 0,02 mg verabreicht im Rahmen eines konventionellen Einnahmeschema von 24/4 im Vergleich zum Placebo eine statistisch signifikant stärkere Reduktion von entzündlichen Läsionen 15,6 % (49,3 % versus 33,7 %), von nichtentzündlichen Läsionen um 18,5 % (40,6 % versus 22,1 %) sowie die Anzahl der Läsionen insgesamt um 16,5 % (44,6 % versus 28,1 %). Darüber hinaus erreichte ein um 11,8 % höherer prozentualer Anteil der Patientinnen (18,6 % versus 6,8 %) auf der Skala „Investigator's Static Global Assessment“ (ISGA) die Einstufung „läsionsfrei“ oder „nahezu läsionsfrei“.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

- Drospirenon

Resorption

Oral verabreichtes Drospirenon wird rasch und nahezu vollständig resorbiert. Maximale Serumkonzentrationen des Wirkstoffs von ungefähr 38 ng/ml werden etwa 1 bis 2 Stunden nach einmaliger Anwendung erreicht. Die Bioverfügbarkeit liegt zwischen 76 und 85 %. Gleichzeitige Nahrungsaufnahme hat keinen Einfluss auf die Bioverfügbarkeit von Drospirenon.

Verteilung

Nach oraler Gabe nehmen die Serum-Drospirenonspiegel mit einer terminalen Halbwertszeit von 31 Stunden ab. Drospirenon wird an Serumalbumin gebunden und bindet nicht an sexualhormonbindendes Globulin (SHBG) oder kortikosteroidbindendes Globulin (CBG). Lediglich 3–5 % der Gesamtserumkonzentrationen des Wirkstoffs liegen als freies Steroid vor. Der durch Ethinylestradiol induzierte Anstieg des SHBG beeinflusst die Serumproteinbindung von Drospirenon nicht. Das mittlere scheinbare Verteilungsvolumen von Drospirenon beträgt $3,7 \pm 1,2$ l/kg.

Biotransformation

Drospirenon wird nach der oralen Aufnahme weitestgehend metabolisiert. Die Hauptmetaboliten im Plasma sind die Säureform von Drospirenon, die durch eine Öffnung des Lactonrings entsteht, und 4,5-Dihydrodrospirenon-3-sulfat, die beide ohne Beteiligung des P450-Systems gebildet werden. Drospirenon wird in geringem Umfang durch Cytochrom-P450 3A4 metabolisiert und besitzt nachweislich das Vermögen, dieses Enzym und Cytochrom-P450 1A1, Cytochrom-P450 2C9 und Cytochrom-P450 2C19 *in vitro* zu hemmen.

Elimination

Die metabolische Clearancerate von Drospirenon im Serum beträgt $1,5 \pm 0,2$ ml/min/kg. Drospirenon wird lediglich in Spuren in unveränderter Form ausgeschieden. Die Metaboliten von Drospirenon werden mit dem Fäzes und dem Urin in einem Verhältnis von ungefähr 1,2 bis 1,4 ausgeschieden. Die Halbwertszeit der Ausscheidung der Metaboliten mit dem Urin und dem Fäzes beträgt ungefähr 40 Stunden.

Steady-State-Bedingungen

Während eines Behandlungszyklus werden maximale Steady-State-Konzentrationen von Drospirenon im Serum von ungefähr 70 ng/ml nach ungefähr 8 Behandlungstagen erreicht. Die Serum-Drospirenonspiegel kumulierten um ungefähr den Faktor 3 als Folge des Verhältnisses von terminaler Halbwertszeit und Dosierungsintervall.

Besondere Gruppen von Anwenderinnen

Auswirkungen einer Niereninsuffizienz

Die Steady-State-Drospirenonspiegel im Serum waren bei Frauen mit leicht eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance CLcr, 50–80 ml/min) vergleichbar mit denjenigen von Frauen mit normaler Nierenfunktion. Die Serum-Drospirenonspiegel waren bei Frauen mit mäßig eingeschränkter Nierenfunktion (CLcr, 30 bis 50 ml/min) durchschnittlich um 37 % höher als diejenigen von Frauen mit normaler Nierenfunktion. Die Behandlung mit Drospirenon wurde auch von Frauen mit leicht oder mäßig eingeschränkter Nierenfunktion gut vertragen. Die Behandlung mit Drospirenon hatte keinen klinisch relevanten Effekt auf die Serum-Kaliumkonzentration.

Auswirkungen einer eingeschränkten Leberfunktion

In einer Studie mit Einmalgabe war die orale Clearance (CL/F) bei Probandinnen mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion gegenüber Lebergesunden um ungefähr 50 % verringert. Die beobachtete Abnahme der Drospirenon-Clearance bei Probandinnen mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion führte zu keinem erkennbaren Unterschied bei den Serum Kaliumkonzentrationen. Selbst bei Vorliegen eines Diabetes und gleichzeitiger Behandlung mit Spironolacton (zwei für eine Hyperkaliämie prädisponierende Faktoren) wurde kein Anstieg der Serum-Kaliumkonzentrationen über die obere Grenze des Normalbereichs beobachtet. Daraus kann geschlossen werden, dass Drospirenon von Patientinnen mit leicht oder mäßig eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh B) gut vertragen wird.

Ethnische Gruppen

Es wurden keine klinisch relevanten Unterschiede in der Pharmakokinetik von Drospirenon oder Ethinylestradiol zwischen japanischen und kaukasischen Frauen beobachtet.

- Ethinylestradiol

Resorption

Oral verabreichtes Ethinylestradiol wird rasch und vollständig resorbiert. Spitzenserumkonzentrationen von ca. 33 pg/ml werden innerhalb von 1 bis 2 Stunden nach einmaliger Einnahme erreicht. Die absolute Bioverfügbarkeit beträgt infolge präsystemischer Konjugation und First-pass-Metabolisierung etwa 60 %. Gleichzeitige Nahrungsaufnahme reduzierte die Bioverfügbarkeit von Ethinylestradiol bei ungefähr 25 % der untersuchten Probandinnen, während bei den übrigen keine Veränderung beobachtet wurde.

Verteilung

Die Serumspiegel von Ethinylestradiol fallen in 2 Phasen ab. Die terminale Verteilungsphase ist charakterisiert durch eine Halbwertszeit von ungefähr 24 Stunden.

Ethinylestradiol ist in hohem Maße, jedoch unspezifisch an Serumalbumin gebunden (zu ungefähr 98,5 %) und bewirkt einen Anstieg der Serumkonzentrationen von sexualhormonbindendem Globulin (SHBG) und kortikosteroidbindendem Globulin (CBG) im Serum. Ein scheinbares Verteilungsvolumen von ca. 5 l/kg wurde bestimmt.

Biotransformation

Ethinylestradiol wird präsystemisch sowohl in der Dünndarmschleimhaut als auch in der Leber konjugiert. Es wird primär durch aromatische Hydroxilierung metabolisiert, jedoch wird eine Vielzahl von hydroxilierten und methylierten Metaboliten gebildet, die sowohl in freier Form als auch als Glucuronid- und Sulfatkonjugate vorliegen. Die metabolische Clearancerate von Ethinylestradiol beträgt ca. 5 ml/min/kg.

Elimination

Ethinylestradiol wird nur in einem sehr geringen Ausmaß unverändert ausgeschieden. Die Metaboliten von Ethinylestradiol werden über Urin und Galle im Verhältnis 4:6 ausgeschieden. Die Halbwertszeit der Metabolitenausscheidung liegt bei ungefähr 1 Tag.

Steady-State-Bedingungen

Steady-State-Konzentrationen werden nach etwa 14 Tagen kontinuierlicher Tabletteneinnahme erreicht; die Serumspiegel von Ethinylestradiol kumulieren um etwa den Faktor von 1,5 bis 2,3.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Tierversuchen beschränkten sich die Effekte von Drospirenon und Ethinylestradiol auf diejenigen, die mit den bekannten pharmakologischen Wirkungen in Verbindung gebracht werden. Insbesondere zeigten reproduktionstoxikologische Studien embryotoxische und fetotoxische Schädigungen an den Versuchstieren, die als speziespezifische Effekte bewertet wurden. Bei Expositionen, die über denen liegen, wie sie mit VELMARI® Langzyklus eingenommen werden, wurden Veränderungen der Differenzierung der Sexualorgane von Rattenfeten, nicht aber bei Feten von Affen beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat
 vorverkleisterte Stärke (Mais)
 Magnesiumstearat (Ph. Eur.) (E 572)
 Povidon K-30
 Croscarmellose-Natrium
 Polysorbat 80

Tablettenüberzug:

Poly(vinylalkohol)
 Macrogol 3350
 Talk (E 553b)
 Titandioxid (E 171)
 Eisen(III)-hydroxid-oxid \times H₂O (E 172)
 Eisen(III)-oxid (E 172)
 Eisen(II,III)-oxid (E 172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

**6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen
für die Aufbewahrung**

Nicht über 30 °C lagern

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackungen mit 24 Filmtabletten pro Blisterpackung.

5 Blisterpackungen in einem Umkarton. Jeder Umkarton enthält insgesamt 120 Tabletten.

Jeder Umkarton VELMARI® Langzyklus enthält fünfunddreißig (5 × 7) Klebeetiketten mit Aufdruck der Wochentage.

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen
für die Beseitigung**

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Exeltis Germany GmbH
Adalperostraße 84
85737 Ismaning
Telefon: 089 4520529-0
Telefax: 089 4520529-99

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

89823.00.00

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER
ZULASSUNG**

26. Juni 2014

10. STAND DER INFORMATION

02/2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt