

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

**Veyanne-ratiopharm® 24 + 4,
0,02 mg/3 mg Filmdoubletten**

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE
ZUSAMMENSETZUNG**

24 hellrosafarbene Filmdoubletten:

Jede Filmdoublette enthält 0,020 mg Ethinyl-
estradiol (als Betadex-Clathrat) und 3 mg
Drospirenon.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wir-
kung: 46 mg Lactose

4 weiße (unwirksame) Placebo-Filmdoubletten:
Die Doubletten enthalten keine Wirkstoffe.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wir-
kung: 50 mg Lactose

Vollständige Auflistung der sonstigen Be-
standteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmdoublette

Die wirkstoffhaltige Doublette ist hellrosa,
rund mit gewölbten Oberflächen und ein-
seitiger Prägung „DS“ in einem regelmäßi-
gen Sechseck.

Die Placeboublette ist weiß, rund mit ge-
wölbten Oberflächen und einseitiger Prä-
gung „DP“ in einem regelmäßigen Sechseck.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Orale Kontrazeption

Bei der Entscheidung, **Veyanne-
ratiopharm® 24 + 4** zu verschreiben, sollten
die aktuellen, individuellen Risikofaktoren der
einzelnen Frauen, insbesondere im Hinblick
auf venöse Thromboembolien (VTE), be-
rücksichtigt werden. Auch sollte das Risiko
für eine VTE bei Anwendung von **Veyanne-
ratiopharm® 24 + 4** mit dem anderer kom-
binierter hormonaler Kontrazeptiva (KHK)
verglichen werden (siehe Abschnitte 4.3
und 4.4).

**4.2 Dosierung,
Art und Dauer der Anwendung**

Art der Anwendung: zum Einnehmen.

**Einnahme von Veyanne-ratiopharm®
24 + 4**

Die Doubletten müssen jeden Tag etwa zur
gleichen Zeit, falls erforderlich mit etwas
Flüssigkeit, in der auf der Blisterverpackung
angegebenen Reihenfolge eingenommen
werden. Die Doubletteneinnahme erfolgt
durchgehend. Täglich muss 1 Doublette über
28 aufeinander folgende Tage eingenom-
men werden. Mit der jeweils nächsten Pa-
ckung wird am Tag nach Einnahme der
letzten Doublette aus der vorherigen Packung
begonnen. Eine Abbruchblutung setzt übli-
cherweise 2–3 Tage nach Einnahmebeginn
der Placeboubletten (letzte Reihe) ein und
kann noch andauern, wenn mit der Ein-
nahme aus der nächsten Packung begon-
nen wird.

**Beginn der Einnahme von Veyanne-
ratiopharm® 24 + 4**

- Keine vorangegangene Einnahme von
hormonalen Kontrazeptiva (im letzten
Monat)

Mit der Doubletteneinnahme ist am 1. Tag
des natürlichen Zyklus (d. h. am ersten Tag
der Menstruationsblutung) zu beginnen.

- Wechsel von einem kombinierten hormo-
nalen Kontrazeptivum (kombiniertes ora-
les Kontrazeptivum (KOK), Vaginalring
oder transdermales Pflaster)

Mit der Einnahme von **Veyanne-ratiopharm®
24 + 4** sollte vorzugsweise am Tag nach Ein-
nahme der letzten wirkstoffhaltigen Doublette
(die letzte Doublette, die Wirkstoffe enthält)
des zuvor eingenommenen KOKs begon-
nen werden, spätestens aber am Tag nach
dem üblichen einnahmefreien oder Place-
boubletten-Intervall des zuvor eingenom-
menen KOKs. Für den Fall, dass ein Vagi-
naling oder ein transdermales Pflaster an-
gewendet wurde, sollte die Einnahme von
Veyanne-ratiopharm® 24 + 4 vorzugsweise
am Tag der Entfernung begonnen werden,
spätestens aber, wenn die nächste Appli-
kation fällig wäre.

- Wechsel von einem Gestagenmonoprä-
parat („Minipille“, Injektionspräparat, Im-
plantat) oder einem gestagenfreisetzen-
den Intrauterinpessar (IUP)

Bei vorheriger Einnahme der „Minipille“
kann an jedem beliebigen Tag gewechselt
werden (die Umstellung von einem Implan-
tat oder IUP muss am Tag der Entfernung
erfolgen, die Umstellung von einem Injek-
tionspräparat zu dem Zeitpunkt, an dem
die nächste Injektion fällig wäre). In jedem
Fall ist während der ersten 7 Tage der Ta-
bletteneinnahme zusätzlich die Anwendung
einer nicht hormonalen Verhütungsmetho-
de (Barrieremethode) erforderlich.

- Nach einem Abort im ersten Trimenon

Es kann sofort mit der Einnahme von
Veyanne-ratiopharm® 24 + 4 begonnen
werden. In diesem Fall sind keine zusätz-
lichen empfängnisverhütenden Maßnahmen
erforderlich.

- Nach einer Geburt oder einem Abort im
zweiten Trimenon

Den Anwenderinnen sollte empfohlen wer-
den, an den Tagen 21 bis 28 nach einer
Geburt oder nach einem Abort im zweiten
Trimenon mit der Einnahme zu beginnen.
Bei einem späteren Einnahmebeginn sollte
während der ersten 7 Tage zusätzlich eine
Barrieremethode angewendet werden. Wenn
jedoch bereits Geschlechtsverkehr statt-
gefunden hat, muss vor Beginn der KOK-
Einnahme eine Schwangerschaft ausge-
schlossen oder die erste Menstruations-
blutung abgewartet werden.

Zur Anwendung bei stillenden Frauen siehe
Abschnitt 4.6.

**Vorgehen bei vergessener Doubletten-
einnahme**

Die vergessene Einnahme von Placebota-
bletten aus der letzten (4.) Reihe der Blist-
erverpackung kann vernachlässigt werden. Die
vergessenen Placeboubletten sollten je-
doch verworfen werden, um eine verseh-
entliche Verlängerung der Placeboublet-

tenphase zu vermeiden. Die folgenden Hin-
weise beziehen sich nur auf **vergessene
wirkstoffhaltige Doubletten**:

Wird **innerhalb von 24 Stunden** nach dem
üblichen Einnahmezeitpunkt bemerkt, dass
die Einnahme einer Doublette vergessen wur-
de, muss die Doublette sofort eingenommen
werden. Alle darauf folgenden Doubletten
sind dann wieder zur gewohnten Zeit ein-
zunehmen. Der kontrazeptive Schutz ist
nicht eingeschränkt.

Wenn die Einnahmezeit um **mehr als
24 Stunden** überschritten wurde, ist der
Konzeptionsschutz nicht mehr voll gewähr-
leistet. Für das Vorgehen bei vergessener
Einnahme gelten die folgenden zwei Grund-
regeln:

- Das empfohlene hormonfreie Intervall
beträgt 4 Tage; die Doubletteneinnahme
darf nie länger als 7 Tage unterbrochen
werden.
- Eine regelmäßige Einnahme der Doublet-
ten über mindestens 7 Tage ist erfor-
derlich, um wirkungsvoll die Hypothala-
mus-Hypophysen-Ovar-Achse zu un-
terdrücken.

Entsprechend können für die tägliche Praxis
folgende Empfehlungen gegeben werden:

- Tag 1–7

Die Einnahme der letzten vergessenen Ta-
blette sollte so schnell wie möglich nach-
geholt werden, auch wenn dies bedeutet,
dass zwei Doubletten zur gleichen Zeit ein-
genommen werden. Die weitere Doubletten-
einnahme erfolgt dann zur gewohnten Zeit.
Während der nächsten 7 Tage sollte jedoch
zusätzlich eine Barrieremethode, z. B. ein
Kondom, angewendet werden. Wenn in den
vergangenen 7 Tagen Geschlechtsverkehr
stattgefunden hat, sollte die Möglichkeit
einer Schwangerschaft in Betracht gezo-
gen werden. Das Risiko einer Schwanger-
schaft ist umso höher, je mehr Doubletten
vergessen wurden und je näher dies zeitlich
an der Placeboublettenphase liegt.

- Tag 8–14

Die Einnahme der letzten vergessenen Ta-
blette sollte so schnell wie möglich nach-
geholt werden, auch wenn dies bedeutet,
dass zwei Doubletten zur gleichen Zeit ein-
genommen werden. Die weitere Einnahme
der Doubletten erfolgt dann zur üblichen Zeit.
Vorausgesetzt, dass die Einnahme der Ta-
bletten an den 7 Tagen vor der ersten ver-
gessenen Doublette korrekt erfolgt ist, besteht
keine Notwendigkeit, zusätzliche kontra-
zeptive Schutzmaßnahmen anzuwenden.
Wurde jedoch mehr als 1 Doublette vergessen,
sollte die Anwendung zusätzlicher Schutz-
maßnahmen über 7 Tage empfohlen wer-
den.

- Tag 15–24

Aufgrund der bevorstehenden Placebota-
blettenphase kann ein voller Konzeptions-
schutz nicht mehr gewährleistet werden.
Durch eine Anpassung des Einnahmesche-
mas lässt sich eine Herabsetzung der emp-
fängnisverhütenden Wirkung dennoch ver-
hindern. Bei Einhalten einer der beiden fol-
genden Vorgehensweisen besteht daher
keine Notwendigkeit zusätzlicher kontra-
zeptiver Maßnahmen, vorausgesetzt, die

Tabletteneinnahme an den 7 Tagen vor der ersten vergessenen Tablette erfolgte korrekt. Wenn dies nicht der Fall ist, sollte die Anwenderin wie unter Punkt 1 beschrieben vorgehen und außerdem in den nächsten 7 Tagen zusätzliche Schutzmaßnahmen anwenden.

1. Die Anwenderin sollte die Einnahme der letzten vergessenen Tablette so schnell wie möglich nachholen, auch wenn dies bedeutet, dass zwei Tabletten zur gleichen Zeit eingenommen werden. Die Einnahme der Tabletten erfolgt dann wieder zur üblichen Zeit bis die wirkstoffhaltigen Tabletten aufgebraucht sind. Die 4 Placebotabletten der letzten Reihe müssen verworfen werden. Mit der Einnahme aus der nächsten Blisterpackung muss sofort begonnen werden. Es ist unwahrscheinlich, dass es bei der Anwenderin vor Aufbrauchen der wirkstoffhaltigen Tabletten aus der zweiten Packung zu einer Abbruchblutung kommt, allerdings können noch während der Einnahme Schmier- oder Durchbruchblutungen auftreten.
2. Es kann auch ein Abbruch der Einnahme der wirkstoffhaltigen Tabletten aus der aktuellen Blisterpackung empfohlen werden. In diesem Fall sollten bis zu 4 Tage lang Placebotabletten aus der letzten Reihe des Blisters eingenommen werden, die Tage der vergessenen Tabletteneinnahme eingerechnet. Danach wird mit der Tabletteneinnahme aus der neuen Packung begonnen.

Bei vergessener Tabletteneinnahme und anschließendem Ausbleiben einer Abbruchblutung in der Placebotablettenphase sollte die Möglichkeit einer Schwangerschaft in Betracht gezogen werden.

Verhalten bei gastrointestinalen Störungen

Bei schweren gastrointestinalen Störungen (z. B. Erbrechen oder Durchfall) werden die Wirkstoffe möglicherweise nicht vollständig aufgenommen und zusätzliche kontrazeptive Maßnahmen sind erforderlich. Bei Erbrechen in den ersten 3–4 Stunden nach der Einnahme einer wirkstoffhaltigen Tablette sollte so schnell wie möglich eine weitere (Ersatz-)Tablette eingenommen werden. Die Einnahme der neuen Tablette sollte, wenn möglich, innerhalb von 24 Stunden nach der normalen Einnahmezeit erfolgen. Wenn mehr als 24 Stunden vergangen sind, empfiehlt sich die im Abschnitt 4.2 unter „Vorgehen bei vergessener Tabletteneinnahme“ genannte Vorgehensweise für vergessene Tabletten. Wenn die Anwenderin nicht von ihrem normalen Einnahmerhythmus abweichen möchte, muss sie die Ersatztablette(n) aus einer anderen Blisterpackung einnehmen.

Verschieben der Entzugsblutung

Um die Entzugsblutung hinauszuschieben, soll direkt mit der Einnahme aus der nächsten Blisterpackung **Veyanne-ratiopharm® 24 + 4** begonnen werden, ohne die Placebotabletten aus der aktuellen Packung einzunehmen. Die Einnahme kann so lange fortgesetzt werden wie gewünscht, maximal bis die wirkstoffhaltigen Tabletten der

zweiten Packung aufgebraucht sind. Während der Einnahme aus der zweiten Packung kann es zu Durchbruch- oder Schmierblutungen kommen. Nach der Placebotablettenphase kann die Einnahme von **Veyanne-ratiopharm® 24 + 4** wie üblich fortgesetzt werden.

Zum Verschieben der Entzugsblutung auf einen anderen Wochentag als nach dem bisherigen Einnahmeschema üblich, kann die bevorstehende Placebotablettenphase um die gewünschte Zahl von Tagen verkürzt werden. Je kürzer das Intervall, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit einer ausbleibenden Entzugsblutung und während der Einnahme aus der folgenden Packung einsetzender Durchbruch- bzw. Schmierblutungen (wie beim Verschieben der Entzugsblutung).

4.3 Gegenanzeigen

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

- Vorliegen einer oder Risiko für eine venöse Thromboembolie (VTE)
 - o Venöse Thromboembolie – bestehende VTE (auch unter Therapie mit Antikoagulanzen) oder VTE in der Vorgeschichte (z. B. tiefe Venenthrombose [TVT] oder Lungenembolie [LE])
 - o 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
 - o Größere Operationen mit längerer Immobilisierung (siehe Abschnitt 4.4)
 - o Hohes Risiko für eine venöse Thromboembolie aufgrund mehrerer Risikofaktoren (siehe Abschnitt 4.4)
- Vorliegen einer oder Risiko für eine arterielle Thromboembolie (ATE)
 - o Arterielle Thromboembolie – bestehende ATE, ATE in der Vorgeschichte (z. B. Myokardinfarkt) oder Erkrankung im Prodromalstadium (z. B. Angina pectoris)
 - o Zerebrovaskuläre Erkrankung – bestehender Schlaganfall, Schlaganfall oder prodromale Erkrankung (z. B. transitorische ischämische Attacke [TIA]) in der Vorgeschichte
 - o Bekannte erbliche oder erworbene Prädisposition für eine arterielle Thromboembolie, wie z. B. Hyperhomocysteinämie und Antiphospholipid-Antikörper (Anticardiolipin-Antikörper, Lupusantikoagulans)
 - o Migräne mit fokalen neurologischen Symptomen in der Vorgeschichte
 - o 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 nicht normalisiert haben
- Schwere Niereninsuffizienz oder akutes Nierenversagen
- Bestehende oder vorausgegangene Lebertumoren (benigne oder maligne)
- Bekannte oder vermutete sexualhormonabhängige maligne Tumoren (z. B. der Genitalorgane oder der Brust)
- Diagnostisch nicht abgeklärte vaginale Blutungen
- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 aufgeführten sonstigen Bestandteile

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Warnhinweise

Die Eignung von **Veyanne-ratiopharm® 24 + 4** 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 **Veyanne-ratiopharm® 24 + 4** beendet werden sollte.

Bei vermuteter oder bestätigter Thrombose ist das KHK abzusetzen. Wegen der Teratogenität der antikoagulatorischen Therapie (Kumarine) ist auf geeignete alternative Empfängnisverhütung umzusteigen.

- Kreislauferkrankungen

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 Veyanne-ratiopharm® 24 + 4, 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 Veyanne-ratiopharm® 24 + 4,**
- **wie ihre vorliegenden individuellen Risikofaktoren dieses Risiko beeinflussen,**
- **und dass ihr Risiko für VTE in ihrem allerersten Anwendungsjahr am höchsten ist. Es gibt zudem Hinweise, dass das Risiko erhöht ist, wenn die Anwendung eines KHK nach einer Unterbrechung von 4 oder mehr Wochen wieder aufgenommen wird.**

Ungefähr 2 von 10.000 Frauen, die kein KHK anwenden und nicht schwanger sind, erleiden im Verlauf eines Jahres eine VTE. Bei einer einzelnen Frau kann das Risiko jedoch in Abhängigkeit von ihren zugrunde

liegenden Risikofaktoren bedeutend höher sein (siehe Abbildung rechts). Es wird geschätzt¹, dass im Verlauf eines Jahres 9 bis 12 von 10.000 Frauen, die ein Drospirenon-haltiges KHK anwenden, eine VTE erleiden; im Vergleich hierzu kommt es pro Jahr bei ungefähr 6² von 10.000 Frauen, die ein Levonorgestrel-haltiges KHK anwenden, zu einer VTE.

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

VTE verlaufen in 1–2 % der Fälle tödlich.

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).

Veyanne-ratiopharm® 24 + 4 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. 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.

Jährliche Anzahl an VTE Ereignissen pro 10.000 Frauen

Anzahl an
VTE - Ereignissen

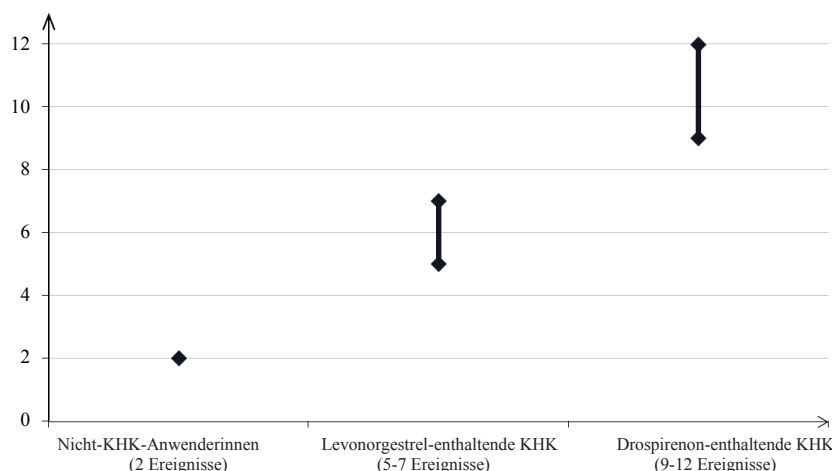


Tabelle: Risikofaktoren für VTE

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 der Tablette (bei einer geplanten Operation mindestens vier Wochen vorher) zu unterbrechen und erst zwei Wochen nach der kompletten Mobilisierung wieder aufzunehmen. Es ist eine andere Verhütungsmethode anzuwenden, um eine ungewollte Schwangerschaft zu verhindern. Eine antithrombotische Therapie muss erwogen werden, wenn Veyanne-ratiopharm® 24+4 nicht vorab abgesetzt wurde.
Familiäre Vorbelastung (jede venöse Thromboembolie bei einem Geschwister- oder Elternteil, insbesondere in relativ jungen Jahren, d. h. jünger als 50 Jahre).	Bei Verdacht auf eine genetische Prädisposition ist die Frau zur Beratung an einen Spezialisten zu überweisen, bevor eine Entscheidung über die Anwendung eines KHKs getroffen wird.
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

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

¹ 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

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

Insult bei Anwenderinnen von KHK erhöht sich bei Frauen, die Risikofaktoren aufweisen (siehe Tabelle). **Veyanne-ratiopharm® 24+4** ist kontraindiziert bei Frauen, die einen schwerwiegenden oder mehrere Risikofaktoren für eine ATE haben, die sie einem hohen Risiko für eine Arterienthrombose aussetzen (siehe Abschnitt 4.3). Weist eine Frau mehr als einen Risikofaktor auf, ist es möglich, dass der Anstieg des Risikos das Risiko der Summe der einzelnen Faktoren übersteigt. In diesem Fall muss ihr Gesamtrisiko betrachtet werden. Bei Vorliegen eines ungünstigen Nutzen/Risiko-Verhältnis darf ein KHK nicht verschrieben werden (siehe Abschnitt 4.3).

Symptome einer ATE

Beim Auftreten von Symptomen ist den Frauen anzuraten, unverzüglich ärztliche Hilfe in Anspruch zu nehmen und das medizinische Fachpersonal darüber zu informieren, dass sie ein KHK anwenden. Bei einem apoplektischen Insult können folgende Symptome auftreten:

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

Vorübergehende Symptome deuten auf eine transitorische ischämische Attacke (TIA) 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

In einigen epidemiologischen Untersuchungen wurde über ein erhöhtes Zervixkarzinom-Risiko bei Langzeitanwendung von KOK (> 5 Jahre) berichtet. Kontrovers diskutiert wird nach wie vor, in welchem Ausmaß dieses Ergebnis durch das Sexualverhalten und andere Faktoren, wie eine Infektion mit dem humanen Papillomavirus (HPV), beeinflusst wird.

Eine Metaanalyse von 54 epidemiologischen Studien hat ein leicht erhöhtes Brustkrebsrisiko (RR = 1,24) bei Frauen ergeben, die aktuell KOK anwenden. Das erhöhte Risiko geht innerhalb von 10 Jahren nach dem Absetzen von KOK allmählich wieder zurück. Da Brustkrebs bei Frauen unter 40 Jahren selten auftritt, ist die Anzahl zusätzlicher Brustkrebserkrankungen bei An-

Tabelle: Risikofaktoren für ATE

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

wenderinnen von KOK oder solchen, die früher KOK eingenommen haben, gering im Vergleich zum Gesamtrisiko an Brustkrebs zu erkranken. Ein Kausalzusammenhang wurde mit diesen Studien nicht bewiesen. Das beobachtete erhöhte Risiko kann an einer früheren Diagnose des Brustkrebses bei KOK-Anwenderinnen, den biologischen Wirkungen von KOK oder einer Kombination beider Faktoren liegen. Brustkrebs, der bei Frauen diagnostiziert wird, die irgendwann einmal ein KOK angewendet haben, scheint klinisch weniger weit fortgeschritten zu sein als Krebs bei Frauen, die noch nie ein KOK angewendet haben.

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

Mit der Anwendung höher dosierter KOK (50 µg Ethinylestradiol) verringert sich das Risiko eines Endometrium- und Ovarialkarzinoms. Ob dies auch für niedriger dosierte KOK gilt, muss noch nachgewiesen werden.

• Sonstige Erkrankungen

Die Gestagenkomponente in **Veyanne-ratiopharm® 24+4** ist ein Aldosteronantagonist mit kaliumsparenden Eigenschaften. In den meisten Fällen wird kein Anstieg des Kaliumspiegels erwartet. In einer klinischen Studie wurde von manchen Patientinnen mit leichter bis mittlerer Einschränkung der Nierenfunktion bei der gleichzeitigen Einnahme von Drospirenon und einem kaliumsparenden Arzneimittel ein leichter, jedoch nicht signifikanter Anstieg des Kaliumspie-

gels beobachtet. Aus diesem Grund ist es ratsam, bei Patientinnen mit Niereninsuffizienz und Serumkaliumwerten im oberen Referenzbereich vor der Behandlung und insbesondere bei gleichzeitiger Einnahme von kaliumsparenden Arzneimitteln die Serumkaliumwerte im ersten Behandlungszyklus zu kontrollieren. Siehe auch Abschnitt 4.5.

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

Obwohl bei vielen Frauen, die KOK einnehmen, ein geringer Blutdruckanstieg berichtet wurde, sind klinisch relevante Blutdruckerhöhungen selten. Nur in diesen seltenen Fällen ist eine sofortige Unterbrechung der Einnahme des KOKs gerechtfertigt. Wenn es bei einer bereits existierenden Hypertonie und der gleichzeitigen Einnahme eines KOKs zu ständig erhöhten Blutdruckwerten oder einer signifikanten Erhöhung des Blutdrucks kommt, und in diesen Fällen eine antihypertensive Therapie keine Wirkung zeigt, muss das KOK abgesetzt werden. Wenn es angemessen erscheint, kann die Einnahme des KOKs wieder begonnen werden, sobald sich die Blutdruckwerte unter der antihypertensiven Therapie normalisiert haben.

Die folgenden Erkrankungen sollen Berichten zufolge sowohl in der Schwangerschaft als auch unter Anwendung eines KOKs auftreten bzw. sich verschlechtern. Jedoch konnte ein Zusammenhang mit der Anwendung von KOK nicht bewiesen werden: cholestatischer Ikterus und/oder Pruritus; Gallensteine; Porphyrie; systemischer Lupus erythematodes; hämolytisch-urämisches Syndrom; Sydenham-Chorea; Herpes gestationis; Otosklerose-bedingte Schwerhörigkeit.

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

Akute oder chronische Leberfunktionsstörungen können eine Unterbrechung der Anwendung des KOKs erforderlich machen, bis sich die Leberfunktionswerte wieder normalisiert haben. Auch ein Rezidiv eines in einer vorausgegangenen Schwangerschaft oder während einer früheren Anwendung von steroidalen Geschlechtshormonen aufgetretenen cholestatischen Ikterus und/oder eines cholestasebedingten Pruritus macht das Absetzen des KOKs erforderlich.

Obwohl KOK einen Einfluss auf die periphere Insulinresistenz und Glucosetoleranz haben können, liegen keine Hinweise auf die Notwendigkeit einer Änderung des Therapieregimes bei Diabetikerinnen vor, die niedrig dosierte KOK anwenden (mit < 0,05 mg Ethinylestradiol). Diabetikerinnen müssen jedoch sorgfältig überwacht werden, insbesondere in der ersten Zeit der Anwendung eines KOKs.

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

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

Jede hellrosa Tablette dieses Arzneimittels enthält 46 mg Lactose pro Tablette, jede weiße Tablette enthält 50 mg. Anwenderinnen mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption, die eine lactosefreie Diät einhalten, sollten diese Menge beachten.

Ärztliche Untersuchung/Beratung

Vor der Einleitung oder Wiederaufnahme der Behandlung mit **Veyanne-ratiopharm® 24+4** 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 **Veyanne-ratiopharm® 24+4** 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 beeinträchtigt sein, wenn z.B. wirkstoffhaltige Tabletten vergessen wurden (siehe Abschnitt 4.2), bei gastrointestinalen Beschwerden während der Einnahme wirkstoffhaltiger Tabletten (siehe Abschnitt 4.2) oder wenn gleichzeitig bestimmte andere Arzneimittel eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.5).

Unregelmäßige Blutungen

Bei allen KOK kann es, insbesondere in den ersten Monaten der Anwendung, zu unregelmäßigen Blutungen (Schmier- oder Durchbruchblutungen) kommen. Eine diagnostische Abklärung dieser Zwischenblutungen ist deshalb erst nach einer Anpassungsphase von ungefähr drei Zyklen sinnvoll.

Bei anhaltenden, unregelmäßigen Blutungen oder beim Auftreten von Blutungsunregelmäßigkeiten bei bislang regelmäßigen Zyklen sollten nichthormonale Ursachen in Betracht gezogen und entsprechende diagnostische Maßnahmen ergriffen werden, um eine maligne Erkrankung oder eine Schwangerschaft auszuschließen. Dies kann auch eine Kürettage beinhalten.

Es ist möglich, dass es bei einigen Anwenderinnen in der Placebotablettenphase zu keiner Entzugsblutung kommt. Wenn das KOK wie unter Abschnitt 4.2 beschrieben eingenommen wurde, ist eine Schwangerschaft unwahrscheinlich. Wenn die Einnahme des KOKs jedoch vor der ersten ausgebliebenen Entzugsblutung nicht vorchriftsmäßig erfolgt ist oder bereits zum zweiten Mal die Entzugsblutung ausgeblieben ist, muss eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden, bevor die Anwendung des KOKs fortgesetzt wird.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

- Einfluss anderer Arzneimittel auf **Veyanne-ratiopharm® 24+4**

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

Leberstoffwechsel

Wechselwirkungen können mit Arzneimitteln auftreten, die Leberenzyme induzieren; dies kann eine erhöhte Clearance von Sexualhormonen zur Folge haben (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 Produkte, die das pflanzliche Heilmittel Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten). Die maximale En-

zyminduktion wird in der Regel nach ungefähr 10 Tagen erreicht, kann aber nach Absetzen des Arzneimittels noch 4 Wochen oder länger anhalten.

Wechselwirkungen mit dem enterohepatischen Kreislauf

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

Vorgehensweise

Frauen, die kurzzeitig mit Arzneimitteln irgendeiner der genannten Substanzklassen oder mit einzelnen Wirkstoffen (Leberenzym-induzierende Arzneimittel) mit Ausnahme von Rifampicin behandelt werden, sollten während dieser Zeit neben dem KOK zusätzlich eine Barrieremethode anwenden, d.h. während der Einnahme der Begleitmedikation und noch 7 Tage darüber hinaus.

Mit Rifampicin behandelte Frauen sollten zusätzlich zu dem KOK eine Barrieremethode für die Dauer der Rifampicinbehandlung und weitere 28 Tage darüber hinaus anwenden.

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

Frauen, die mit Antibiotika behandelt werden (mit Ausnahme von Rifampicin, siehe oben), sollten bis einschließlich 7 Tage nach Behandlungsende eine Barrieremethode anwenden.

Falls die Begleitmedikation auch nach Einnahmeende der wirkstoffhaltigen Tabletten der aktuellen Blisterpackung des KOKs fortgeführt werden muss, müssen die Placebotabletten verworfen werden, und es sollte sofort mit der Einnahme aus der nächsten Packung des KOKs begonnen werden.

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

- Einfluss von **Veyanne-ratiopharm® 24+4** auf andere Arzneimittel

Orale Kontrazeptiva können den Stoffwechsel bestimmter anderer Wirkstoffe beeinflussen. Entsprechend können Plasma- und Gewebekonzentrationen entweder erhöht (z.B. Ciclosporin) oder erniedrigt (z.B. Lamotrigin) werden.

In-vitro-Hemmstudien und *In-vivo*-Studien zu Wechselwirkungen bei Frauen, die Omeprazol, Simvastatin und Midazolam als Markersubstrat erhielten, zeigten, dass eine Wechselwirkung von Drospirenolon in Dosen von 3 mg mit dem Metabolismus anderer Wirkstoffe unwahrscheinlich ist.

- Sonstige Wechselwirkungen

Bei nierengesunden Patientinnen zeigte die gleichzeitige Einnahme von Drospirenolon

und ACE-Hemmern oder NSARs keinen signifikanten Effekt auf den Kaliumspiegel im Serum. Die gleichzeitige Einnahme von **Veyanne-ratiopharm® 24 + 4** und Aldosteronantagonisten oder kaliumsparenden Diuretika wurde jedoch nicht untersucht. In diesem Fall sollte im ersten Behandlungszyklus das Serumkalium kontrolliert werden (siehe auch Abschnitt 4.4).

- Laboruntersuchungen

Die Anwendung von steroidal Kontrazeptiva kann die Ergebnisse bestimmter Labortests beeinflussen, u. a. die biochemischen Parameter der Leber-, Schilddrüsen-, Nebennieren- und Nierenfunktion sowie die Plasmaspiegel von (Träger-)Proteinen, z. B. des kortikosteroidbindenden Globulins und der Lipid-/Lipoprotein-Fractionen, die Parameter des Kohlenhydratstoffwechsels sowie die Gerinnungs- und Fibrinolyseparameter. Im Allgemeinen bleiben diese Veränderungen jedoch innerhalb des Normbereichs. Drospirenon führt aufgrund seiner leichten antimineralokortikoiden Wirkung zu einem Anstieg der Reninaktivität im Plasma und zu einem Anstieg des Plasmaaldosterons.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Veyanne-ratiopharm® 24 + 4 ist während einer Schwangerschaft nicht indiziert.

Falls unter der Einnahme von **Veyanne-ratiopharm® 24 + 4** eine Schwangerschaft eintritt, ist das Arzneimittel sofort abzusetzen. In umfangreichen epidemiologischen Untersuchungen fand sich weder ein erhöhtes Risiko für Missbildungen bei Kindern, deren Mütter vor der Schwangerschaft KOK

eingenommen hatten, noch eine teratogene Wirkung bei versehentlicher Einnahme von KOK in der Schwangerschaft.

Tierstudien zeigten unerwünschte Wirkungen während der Trächtigkeit und Laktation (siehe Abschnitt 5.3). Aufgrund dieser Ergebnisse bei Tieren können hormonelle Nebenwirkungen der Wirkstoffe nicht ausgeschlossen werden. Allgemeine Erfahrungen mit KOK während der Schwangerschaft ergaben jedoch keine Hinweise auf unerwünschte Wirkungen beim Menschen.

Die verfügbaren Daten zur Anwendung von **Veyanne-ratiopharm® 24 + 4** während der Schwangerschaft sind zu begrenzt, um Schlussfolgerungen hinsichtlich negativer Auswirkungen von **Veyanne-ratiopharm® 24 + 4** auf die Schwangerschaft und die Gesundheit des Foetus oder des Neugeborenen zu ermöglichen. Bisher sind keine einschlägigen epidemiologischen Daten verfügbar.

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

Stillzeit

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

Fertilität

Veyanne-ratiopharm® 24 + 4 ist indiziert für die Verhinderung der Schwangerschaft. Zu Informationen über die Rückkehr der Fruchtbarkeit siehe Abschnitt 5.1

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Anwendung von **Veyanne-ratiopharm® 24 + 4** wurde über folgende Nebenwirkungen des Arzneimittels berichtet:

In der nachfolgenden Tabelle wurden die Nebenwirkungen nach MedDRA-Systemorganklassen kategorisiert (MedDRA SOCs). Die Häufigkeiten basieren auf Daten klinischer Studien. Der geeignetste MedDRA-Begriff wurde verwendet, um eine bestimmte Reaktion, ihre Synonyme und in Zusammenhang stehende Erkrankungen zu beschreiben.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

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

Nebenwirkungen, die mit der Anwendung von Veyanne-ratiopharm® 24 + 4 als orales Kontrazeptivum oder zur Behandlung von mittelschwerer Akne vulgaris in Verbindung gebracht wurden, gemäß MedDRA-Systemorganklassen und MedDRA-Begriffen:

System-Organ-Klasse (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	Überempfindlichkeitsreaktionen
Endokrine Erkrankungen			Endokrine Erkrankungen	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			Zunahme des Appetits, Anorexie, Hyperkaliämie, Hyponatriämie	
Psychiatrische Erkrankungen	Stimmungsschwankungen	Depression, Nervosität, Somnolenz	Anorgasmie, Insomnie	
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Benommenheit, Parästhesie	Schwindel, Tremor	
Augenerkrankungen			Konjunktivitis, Augentrockenheit, Augenerkrankungen	
Herzerkrankungen			Tachykardie	
Gefäßerkrankungen		Migräne, Varizen, Hypertonie	Phlebitis, Gefäßerkrankung, Epistaxis, Synkope, Venöse Thromboembolie (VTE), Arterielle Thromboembolie (ATE)	

Fortsetzung Tabelle auf Seite 7

Fortsetzung Tabelle

Nebenwirkungen, die mit der Anwendung von Veyanne-ratiopharm® 24 + 4 als orales Kontrazeptivum oder zur Behandlung von mittelschwerer Akne vulgaris in Verbindung gebracht wurden, gemäß MedDRA-Systemorganklassen und MedDRA-Begriffen:

System-Organ-Klasse (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 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, Photosensible Dermatitis, Hautknötchen	Erythema multiforme
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Rückenschmerzen, Schmerzen in den Extremitäten, Muskelkrämpfe		
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Brustschmerzen, Metrorrhagie*, Amenorrhoe	Vaginale Candidose, Beckenschmerzen, Vergrößerung der Brust, Fibrozystische Brust, Uterus-/Vaginalblutungen*, Genitalfluor, Hitzewallungen, Vaginitis, Zyklusstörungen, Dysmenorrhoe, Hypomenorrhoe, Menorrhagie, Vaginale Trockenheit, Auffälliger Papanicolaou-Abstrich, Abnahme der Libido	Dyspareunie, Vulvovaginitis, Postkoitale Blutung, Entzugsblutung, Brustzysten, Brusthyperplasie, Neoplasie der Brust, Zervixpolyp, Endometriomatrophie, Ovarialzysten, Vergrößerung des Uterus	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Asthenie, Vermehrtes Schwitzen, Ödeme, (Ödemkrankheit, peripheres Ödem, Gesichtsoedem)	Unwohlsein	
Untersuchungen		Gewichtszunahme	Gewichtsabnahme	

* Unregelmäßige Blutungen lassen während fortgesetzter Behandlung üblicherweise nach

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

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

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

4.9 Überdosierung

Für Veyanne-ratiopharm® 24 + 4 liegen bislang keine Erfahrungen zur Überdosierung vor. Ausgehend von den mit kombinierten oralen Kontrazeptiva gesammelten

allgemeinen Erfahrungen können möglicherweise folgende Symptome auftreten, wenn eine Überdosis an wirkstoffhaltigen 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 (ATC): Gestagene und Estrogene, fixe Kombinationen
ATC-Code: G03AA12

Pearl-Index für Methodenversagen: 0,41 (oberes zweiseitiges 95%-Konfidenzlimit: 0,85) Gesamt-Pearl-Index (Methodenversagen + Anwendungsfehler): 0,80 (oberes zweiseitiges 95%-Konfidenzlimit: 1,30)

Die kontrazeptive Wirkung von Veyanne-ratiopharm® 24 + 4 beruht auf dem Zusammenspiel verschiedener Faktoren, wobei die Ovulationshemmung und Endometriumveränderungen als die wichtigsten Faktoren anzusehen sind.

In einer Ovulationshemmstudie über 3 Zyklen, die 3 mg Drospirenon/0,02 mg Ethinylestradiol in einem 24-Tage-Regime und einem 21-Tage-Regime verglichen, war das 24-Tage-Regime mit einer stärkeren Unterdrückung der follikulären Entwicklung verbunden. Nach absichtlichen Einnahmefehlern im dritten Zyklus der Einnahme zeigten anteilmäßig mehr Frauen unter dem 21-Tage-Regime eine ovarielle Aktivität einschließlich Ovulationen („escape ovulations“) als Frauen unter dem 24-Tage-Regime. Die ovarielle Aktivität kehrte bei 91,8 % der Frauen, die das 24-Tage-Regime anwendeten, im Zyklus nach Einnahme („post-treatment“) wieder zu den Werten vor der Einnahme („pre-treatment“) zurück.

Veyanne-ratiopharm® 24 + 4 ist ein kombiniertes orales Kontrazeptivum mit Ethinylestradiol und dem Gestagen Drospirenon. In therapeutischer Dosierung hat Drospirenon auch antiandrogene und milde antimineralokortikoide Eigenschaften. Es zeigt keinerlei estrogene, glukokortikoide und antiglukokortikoide Wirkungen. Dies verleiht Drospirenon ein pharmakologisches Profil, das dem des natürlichen Hormons Progesteron sehr ähnlich ist.

Aus klinischen Studien geht hervor, dass die leichten antimineralokortikoiden Eigenschaften von **Veyanne-ratiopharm® 24 + 4** zu einem leichten antimineralokortikoiden Effekt führen.

Zwei multizentrische, doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Studien wurden durchgeführt, um die Wirksamkeit und Sicherheit von **Veyanne-ratiopharm® 24 + 4** bei Frauen mit moderater Akne vulgaris zu beurteilen.

Nach sechs Monaten Behandlung zeigte **Veyanne-ratiopharm® 24 + 4** im Vergleich zu Placebo eine statistisch signifikant stärkere Verminderung von entzündlichen Läsionen um 15,6 % (49,3 % versus 33,7 %), von nichtentzündlichen Läsionen um 18,5 % (40,6 % versus 22,1 %) sowie der Anzahl der Läsionen insgesamt um 16,5 % (44,6 % versus 28,1 %). Darüber hinaus erreichte ein um 11,8 % höherer prozentualer Anteil von Probandinnen (18,6 % versus 6,8 %) die Einstufung „rein“ oder „nahezu rein“ auf der Skala Investigator's Static Global Assessment (ISGA).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

- Drospirenon

Resorption

Oral angewendetes Drospirenon wird rasch und fast vollständig resorbiert. Nach einmaliger Einnahme werden nach ca. 1–2 Stunden maximale Wirkstoffkonzentrationen im Serum von etwa 38 ng/ml erreicht. Die Bioverfügbarkeit liegt zwischen 76 % und 85 %. Eine gleichzeitige Nahrungsaufnahme hat keinen Einfluss auf die Bioverfügbarkeit von Drospirenon.

Verteilung

Nach oraler Gabe sinken die Drospirenonspiegel im Serum mit einer terminalen Halbwertszeit von 31 Stunden. Drospirenon wird an Serumalbumin gebunden und bindet nicht an sexualhormonbindendes Globulin (SHBG) oder kortikosteroidbindendes Glo-

bulin (CBG). Nur 3–5 % der Gesamtkonzentration des Wirkstoffs im Serum liegen als freies Steroid vor. Der 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.

Metabolismus

Drospirenon wird nach oraler Gabe weitgehend metabolisiert. Die Hauptmetaboliten im Plasma sind die Säureform von Drospirenon, die durch eine Öffnung des Lactonrings entsteht, und das 4,5-Dihydro-Drospirenon-3-sulfat. Beide Metaboliten werden ohne Beteiligung des P450-Systems gebildet. Drospirenon wird in geringem Ausmaß durch Cytochrom P450 3A4 metabolisiert. *In vitro* konnte gezeigt werden, dass Drospirenon Cytochrom P450 3A4, Cytochrom P450 1A1, Cytochrom P450 2C9 und Cytochrom P450 2C19 hemmt.

Ausscheidung

Die metabolische Clearance-Rate von Drospirenon im Serum beträgt $1,5 \pm 0,2$ ml/min/kg. Drospirenon wird unverändert nur in Spuren ausgeschieden. Die Metaboliten von Drospirenon werden mit dem Stuhl und Urin bei einem Exkretionsverhältnis von ungefähr 1,2 bis 1,4 ausgeschieden. Die Halbwertszeit der Metabolitenausscheidung über Urin und Stuhl beträgt ungefähr 40 Stunden.

Steady-state-Bedingungen

Im Verlauf eines Behandlungszyklus werden die maximalen Steady-state-Konzentrationen von Drospirenon im Serum von ungefähr 70 ng/ml nach etwa 8 Behandlungstagen erreicht. Die Serumdrospirenonspiegel akkumulierten um einen Faktor von ungefähr 3 als Folge des Verhältnisses von terminaler Halbwertszeit und Dosisintervall.

Bestimmte Gruppen von Anwenderinnen

Auswirkungen einer Niereninsuffizienz

Die Serumspiegel von Drospirenon im Fließgleichgewicht bei Frauen mit leichter Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance CL_{Cr}, 50–80 ml/min) waren vergleichbar mit denen von Frauen mit normaler Nierenfunktion. Bei Frauen mit mäßiger Niereninsuffizienz (CL_{Cr}, 30–50 ml/min) waren die Serumspiegel von Drospirenon im Mittel um 37 % höher als bei Frauen mit normaler Nierenfunktion. Die Behandlung mit Drospirenon wurde auch von Frauen mit leichter bis mäßiger Niereninsuffizienz gut vertragen. Die Drospirenon-Behandlung hatte keinen klinisch signifikanten Einfluss auf die Kaliumkonzentration im Serum.

Auswirkungen einer Leberinsuffizienz

In einer Einzeldosisstudie nahm bei Probandinnen mit mäßiger Leberinsuffizienz die orale Clearance (CL/f) um ca. 50 % ab im Vergleich zu denen mit normaler Leberfunktion. Die beobachtete Abnahme der Drospirenon-Clearance bei Probandinnen mit mäßiger Leberinsuffizienz führte nicht zu erkennbaren Änderungen der Kaliumkonzentrationen im Serum. Selbst bei Diabetes und begleitender Behandlung mit Spironolacton (zwei prädisponierenden Faktoren für eine Hyperkaliämie) war kein Anstieg der Kaliumkonzentrationen im Serum

über die obere Grenze des Normalbereichs zu beobachten. Es kann daher festgestellt werden, dass Drospirenon von Patienten mit leichter bis mäßiger Leberinsuffizienz (Child-Pugh B) gut vertragen wird.

Ethnische Gruppen

Zwischen japanischen und kaukasischen Frauen wurden keine klinisch bedeutsamen Unterschiede in der Pharmakokinetik von Drospirenon und Ethinylestradiol beobachtet.

- Ethinylestradiol

Resorption

Oral angewendetes Ethinylestradiol wird schnell und vollständig resorbiert. Das Konzentrationsmaximum im Serum von ca. 33 pg/ml wird innerhalb von 1–2 Stunden nach oraler Einzelgabe erreicht. Infolge der präsystemischen Konjugation und des First-Pass-Metabolismus liegt die absolute Bioverfügbarkeit bei ca. 60 %. Bei ca. 25 % der untersuchten Probandinnen verringerte die gleichzeitige Nahrungsaufnahme die Bioverfügbarkeit von Ethinylestradiol, während bei den übrigen Probandinnen keine Änderung zu beobachten war.

Verteilung

Serumspiegel von Ethinylestradiol sinken in zwei Phasen. Die terminale Dispositionsphase ist von einer Halbwertszeit von ca. 24 Stunden gekennzeichnet. Ethinylestradiol wird stark (zu ca. 98,5 %) aber unspezifisch an Serumalbumin gebunden. Ethinylestradiol induziert einen Anstieg der Konzentrationen von Sexualhormon-bindendem Globulin (SHBG) und Kortikosteroid-bindendem Globulin (CBG) im Serum. Das scheinbare Verteilungsvolumen wurde mit ca. 5 l/kg bestimmt.

Metabolismus

Ethinylestradiol unterliegt der präsystemischen Konjugation sowohl in der Mukosa des Dünndarms als auch in der Leber. Der primäre Metabolisierungsweg von Ethinylestradiol besteht in einer aromatischen Hydroxylierung. Jedoch werden zahlreiche hydroxylierte und methylierte Metabolite gebildet, die in freier Form und in Form von Glukuronid- und Sulfatkonjugaten vorliegen. Die metabolische Clearance-Rate von Ethinylestradiol beträgt ca. 5 ml/min/kg.

Ausscheidung

Ethinylestradiol wird geringfügig in unveränderter Form ausgeschieden. Die Metaboliten von Ethinylestradiol werden über den Urin und die Galle im Verhältnis 4:6 ausgeschieden. Die Halbwertszeit der Metabolitenausscheidung liegt bei ungefähr 1 Tag.

Steady-state-Bedingungen

Steady-state-Bedingungen werden in der zweiten Hälfte des Behandlungszyklus erreicht und die Serumspiegel von Ethinylestradiol akkumulieren um einen Faktor von ungefähr 2,0 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 Wirkungen bei den Versuchstieren, die als speziesspezifische Effekte bewertet wurden. Unter Exposition in Dosen, die über denen liegen, wie sie mit **Veyanne-ratiopharm® 24 + 4** eingenommen werden, wurden Veränderungen in der Differenzierung der Sexualorgane von Rattenfeteten, nicht aber bei Feteten von Affen beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Wirkstoffhaltige Filmtabletten (hellrosa):

Tablettenkern:

Lactose-Monohydrat

Maisstärke

Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]

(E 470b)

Tablettenfilmüberzug:

Hypromellose (E 464)

Talkum (E 553b)

Titandioxid (E 171)

Eisen(III)-oxid (E 172)

Placebo-Filmtabletten (weiß):

Tablettenkern:

Lactose-Monohydrat

Maisstärke

Povidon K25

Magnesiumstearat (Ph. Eur.)

[pflanzlich] (E 470b)

Tablettenfilmüberzug:

Hypromellose (E 464)

Talkum (E 553b)

Titandioxid (E 171)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Transparente PVC/Aluminium-Blisterpackung

Packungsgrößen:

28 Tabletten

3 × 28 Tabletten

6 × 28 Tabletten

2 × (3 × 28) Tabletten

Jede Blisterpackung enthält 24 hellrosafarbene wirkstoffhaltige Filmtabletten und 4 weiße Placebo-Filmtabletten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm GmbH

Graf-Arco-Str. 3

89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER

89699.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

9. September 2014

10. STAND DER INFORMATION

September 2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zusätzliche Angaben der Firma ratiopharm GmbH zur Bioverfügbarkeit von Veyanne-ratiopharm®

Für **Veyanne-ratiopharm® Filmtabletten** wurde im Jahr 2007 eine Bioverfügbarkeitsstudie an 32 Probandinnen im Vergleich zu einem Referenzpräparat durchgeführt. Die Studie brachte folgende Ergebnisse:

Tab. 1:

Pharmakokinetische Parameter von **Ethinylestradiol** nach Einmalgabe von 3 **Veyanne-ratiopharm® Filmtabletten** bzw. Referenzpräparat:

	Veyanne-ratiopharm® Filmtabletten (MW ± SD)	Referenzpräparat (MW ± SD)
C_{max} [pg/ml]	142,23 ± 28,56	147,38 ± 29,19
AUC_{0-t} [h × ng/ml]	1.431,60 ± 306,07	1.498,04 ± 265,15

Siehe Abb. 1

Tab. 2:

Pharmakokinetische Parameter von **Drospirenon** nach Einmalgabe von 3 **Veyanne-ratiopharm® Filmtabletten** bzw. Referenzpräparat:

	Veyanne-ratiopharm® Filmtabletten (MW ± SD)	Referenzpräparat (MW ± SD)
C_{max} [pg/ml]	85.147,76 ± 15.417,19	84.901,19 ± 17.256,05
AUC_{0-t} [h × pg/ml]	1.298.613,57 ± 306.671,62	1.306.220,41 ± 306.083,14

C_{max} maximale Plasmakonzentration
 AUC_{0-t} Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve
 MW Mittelwert
 SD Standardabweichung

Siehe Abb. 2

Bioverfügbarkeit/Bioäquivalenzentscheid

Die mittlere relative Bioverfügbarkeit von **Veyanne-ratiopharm® Filmtabletten** im Vergleich zum Referenzpräparat beträgt für Ethinylestradiol 94,82 % und für Drospirenon 99,32 % bezogen auf AUC_{0-t} (berechnet aus den arithmetischen Mittelwerten). Bezogen auf C_{max} betragen die Werte für Ethinylestradiol 96,35 % und für Drospirenon 100,54 %. Die statistische Bewertung der pharmakokinetischen Zielgrößen AUC , C_{max} und t_{max} dieser Studie beweist Bioäquivalenz zum Referenzpräparat.

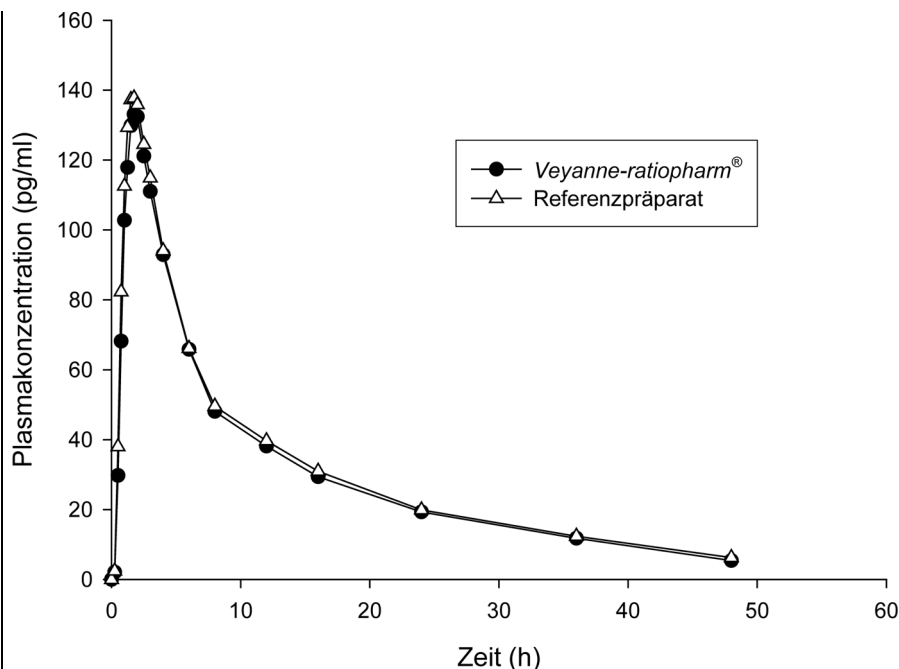


Abb. 1: Mittelwerte und Standardabweichungen der Plasmakonzentration von **Ethinylestradiol** nach Einmalgabe von 3 **Veyanne-ratiopharm® Filmtabletten** bzw. Referenzpräparat.

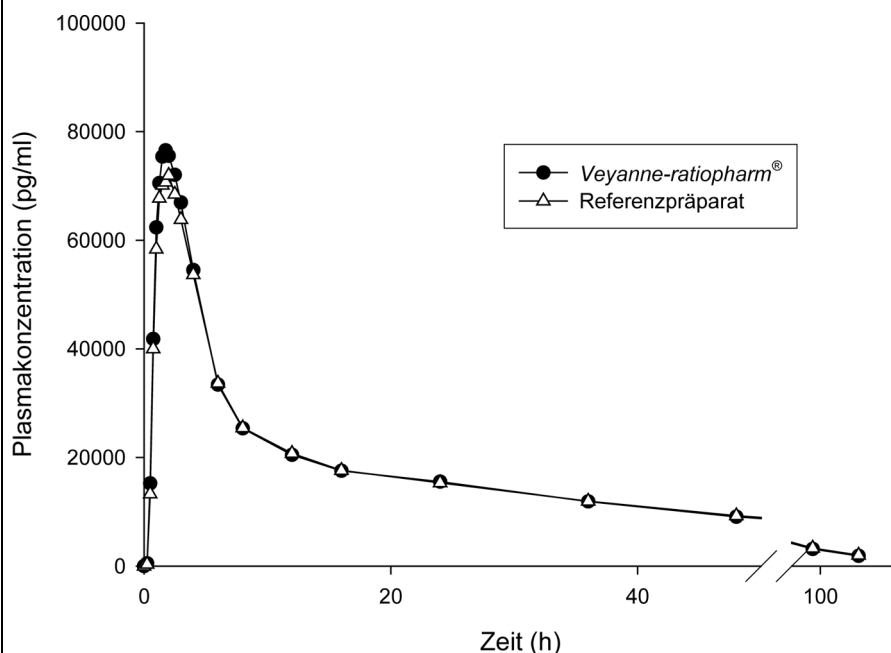


Abb. 2: Mittelwerte und Standardabweichungen der Plasmakonzentration von **Drospirenon** nach Einmalgabe von 3 **Veyanne-ratiopharm® Filmtabletten** bzw. Referenzpräparat.