



1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS
Yara HEXAL® 30 Filmtabletten, 0,03 mg/3 mg

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Filmtablette enthält 0,03 mg Ethinyl-
estradiol und 3 mg Drospirenon.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wir-
kung: Jede Tablette enthält 46 mg Lactose

Vollständige Auflistung der sonstigen Be-
standteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM
Filmtablette

Hellgelbe, runde Tabletten mit gewölbter
Oberfläche und einseitiger Prägung „DO“
in einem regelmäßigen Sechseck.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Orale Kontrazeption

Bei der Entscheidung, Yara HEXAL zu ver-
schreiben, sollten die aktuellen, individuellen
Risikofaktoren der einzelnen Frauen, insbe-
sondere im Hinblick auf venöse Thrombo-
embolien (VTE), berücksichtigt werden. Auch
sollte das Risiko für eine VTE bei Anwendung
von Yara HEXAL mit dem anderer kombinier-
ter hormonaler Kontrazeptiva (KHK) vergli-
chen werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Einnahme von Yara HEXAL

Die Tabletten müssen jeden Tag etwa zur
gleichen Zeit, falls erforderlich mit etwas
Flüssigkeit, in der auf der Blisterpackung
angegebenen Reihenfolge eingenommen
werden. Täglich muss 1 Tablette über
21 aufeinander folgende Tage eingenom-
men werden. Mit der jeweils nächsten Pa-
ckung wird nach einer 7-tägigen Einnah-
mepause begonnen, in der es üblicherwei-
se zu einer Abbruchblutung kommt. Diese
beginnt in der Regel 2-3 Tage nach Ein-
nahme der letzten Tablette und kann noch
andauern, wenn mit der Einnahme aus der
nächsten Packung begonnen wird.

Beginn der Einnahme von Yara HEXAL

- *Keine vorangegangene Einnahme von hor-
monalen Kontrazeptiva (im letzten Monat)*
Mit der Tabletteneinnahme ist am 1. Tag
des natürlichen Zyklus (d. h. am ersten Tag
der Menstruationsblutung) zu beginnen.
- *Wechsel von einem kombinierten hor-
monalen Kontrazeptivum (kombiniertes
orales Kontrazeptivum [KOK], Vaginal-
ring oder transdermales Pflaster)*

Mit der Einnahme von Yara HEXAL sollte
vorzugsweise am Tag nach Einnahme der
letzten wirkstoffhaltigen Tablette (die letzte
Tablette, die Wirkstoffe enthält) des zuvor
eingenommenen KOKs begonnen werden,
spätestens aber am Tag nach dem übli-
chen einnahmefreien oder Placebotablet-
ten-Intervall des zuvor eingenommenen
KOKs. Für den Fall, dass ein Vaginalring
oder ein transdermales Pflaster angewen-
det wurde, sollte die Einnahme von Yara
HEXAL vorzugsweise am Tag der Entfer-
nung begonnen werden, spätestens aber,
wenn die nächste Applikation fällig wäre.

- *Wechsel von einem Gestagenmonoprä-
parat („Minipille“, Injektionspräparat,
Implantat) oder von einem gestagenfrei-
setzenden Intrauterinpessar (IUP)*

Bei vorheriger Einnahme der „Minipille“
kann an jedem beliebigen Tag gewechselt
werden, die Umstellung von einem Implan-
tat oder einem IUP muss am Tag der Ent-
fernung erfolgen, die Umstellung von einem
Injektionspräparat zu dem Zeitpunkt, an
dem die nächste Injektion fällig wäre. In je-
dem Fall ist während der ersten 7 Tage der
Tabletteneinnahme zusätzlich die Anwen-
dung einer nichthormonalen Verhütungs-
methode (Barrieremethode) erforderlich.

- *Nach einem Abort im ersten Trimenon*
Es kann sofort mit der Einnahme von Yara
HEXAL begonnen werden. In diesem Fall
sind keine zusätzlichen empfängnisver-
hütenden 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
stattgefunden hat, muss vor Beginn der
KOK-Einnahme eine Schwangerschaft
ausgeschlossen oder die erste Menstrua-
tionsblutung abgewartet werden.

Zur Anwendung bei stillenden Frauen
siehe Abschnitt 4.6.

**Vorgehen bei vergessener Tabletten-
einnahme**

Wird **innerhalb von 12 Stunden** nach dem
üblichen Einnahmezeitpunkt bemerkt, dass
die Einnahme einer Tablette vergessen wurde,
muss die Tablette sofort eingenommen wer-
den. Alle darauf folgenden Tabletten sind dann
wieder zur gewohnten Zeit einzunehmen. Der
kontrazeptive Schutz ist nicht eingeschränkt.

Wenn die Einnahmezeit um **mehr als
12 Stunden** überschritten wurde, ist der

Konzeptionsschutz nicht mehr voll gewährleis-
tet. Für das Vorgehen bei vergessener Einnah-
me gelten die folgenden zwei Grundregeln:

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

Entsprechend können für die tägliche Praxis
folgende Empfehlungen gegeben werden:

- **Woche 1**
Die Einnahme der letzten vergessenen Ta-
blette sollte so schnell wie möglich nach-
geholt werden, auch wenn dies bedeutet,
dass zwei Tabletten zur gleichen Zeit ein-
genommen werden. Die weitere Tabletten-
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 Ge-
schlechtsverkehr stattgefunden hat, sollte
die Möglichkeit einer Schwangerschaft in
Betracht gezogen werden. Das Risiko
einer Schwangerschaft ist umso höher, je
mehr Tabletten vergessen wurden und je
näher dies zeitlich am regulären einnah-
mefreien Intervall liegt.

- **Woche 2**
Die Einnahme der letzten vergessenen
Tablette sollte so schnell wie möglich
nachgeholt werden, auch wenn dies be-
deutet, dass zwei Tabletten zur gleichen
Zeit eingenommen werden. Die weitere
Einnahme der Tabletten erfolgt dann zur
üblichen Zeit. Vorausgesetzt, dass die
Einnahme der Tabletten an den 7 Tagen
vor der ersten vergessenen Tablette kor-
rekt erfolgt ist, besteht keine Notwendig-
keit, zusätzliche kontrazeptive Schutz-
maßnahmen anzuwenden. Wurde jedoch
mehr als 1 Tablette vergessen, sollte die
Anwendung zusätzlicher Schutzmaßnah-
men über 7 Tage empfohlen werden.

- **Woche 3**
Aufgrund des bevorstehenden 7-tägigen
einnahmefreien Intervalls kann ein voller
Konzeptionsschutz nicht mehr gewähr-
leistet werden. Durch eine Anpassung des
Einnahmeschemas lässt sich eine Herab-
setzung der empfängnisverhütenden Wir-
kung dennoch verhindern. Bei Einhalten
einer der beiden folgenden Vorgehenswei-
sen besteht daher keine Notwendigkeit
zusätzlicher kontrazeptiver 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 außer-
dem 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 restlichen Tabletten erfolgt dann wieder zur üblichen Zeit. Mit der Einnahme aus der nächsten Blisterpackung wird direkt nach Aufbrauchen der aktuellen Blisterpackung begonnen, d. h. zwischen den beiden Packungen soll kein einnahmefreies Intervall liegen. Es ist unwahrscheinlich, dass es bei der Anwenderin vor Aufbrauchen 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 aus der aktuellen Blisterpackung empfohlen werden, an den sich ein einnahmefreies Intervall von bis zu 7 Tagen, die Tage der vergessenen Tabletteneinnahme eingerechnet, anschließen sollte. Danach wird mit der Tabletteneinnahme aus der neuen Packung begonnen.

Bei vergessener Tabletteneinnahme und anschließendem Ausbleiben einer Abbruchblutung im nächsten regulären einnahmefreien Intervall 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 Tabletteneinnahme sollte so schnell wie möglich eine weitere (Ersatz-)Tablette eingenommen werden. Die Einnahme der neuen Tablette sollte, wenn möglich, innerhalb von 12 Stunden nach der normalen Einnahmezeit erfolgen. Wenn mehr als 12 Stunden vergangen sind, empfiehlt sich die im Abschnitt 4.2 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 ohne einnahmefreies Intervall mit der Einnahme aus der nächsten Blisterpackung Yara HEXAL begonnen werden. Die Einnahme kann so lange fortgesetzt werden wie gewünscht, maximal bis die zweite Packung aufgebraucht ist. Während der Einnahme aus der zweiten Packung kann es zu Durchbruch- oder Schmierblutungen kommen. Nach der darauf folgenden regulären 7-tägigen Einnahmepause kann die Einnahme von Yara HEXAL wie üblich fortgesetzt werden.

Zur Verschiebung der Entzugsblutung auf einen anderen Wochentag als nach dem bisherigen Einnahmeschema üblich, kann das bevorstehende einnahmefreie Intervall um die gewünschte Zahl von Tagen verkürzt werden. Je kürzer das einnahmefreie 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).

Kinder und Jugendliche

Yara HEXAL darf nur bei Frauen nach der ersten Monatsblutung angewendet werden. Basierend auf epidemiologischen Daten von mehr als 2.000 jugendlichen Frauen unter 18 Jahren gibt es keine Hinweise darauf, dass die Sicherheit und Wirksamkeit in dieser jungen Altersgruppe verschieden zu denen bei Frauen über 18 Jahre sind.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen

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)
 - venöse Thromboembolie - bestehende VTE (auch unter Therapie mit Antikoagulantien) 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:
 - o Diabetes mellitus mit Gefäßschädigung
 - o schwere Hypertonie
 - o 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 genannten sonstigen Bestandteile

Yara HEXAL ist kontraindiziert für die gleichzeitige Anwendung mit Arzneimitteln, die Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir enthalten (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Warnhinweise
Die Eignung von Yara HEXAL 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 Yara HEXAL 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.

Kreislaufkrankungen

Risiko für eine venöse Thromboembolie (VTE)
Die Anwendung jedes kombinierten hormonalen Kontrazeptivums (KHK) birgt ein erhöhtes Risiko für das Auftreten venöser Thromboembolien (VTE) im Vergleich zur Nichtanwendung. **Arzneimittel, die Levonorgestrel, Norgestimat oder Norethisteron enthalten, sind mit dem geringsten Risiko für eine VTE verbunden.**



Andere Arzneimittel, wie Yara HEXAL, 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 Yara HEXAL
- 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 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.

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

Siehe Grafik rechts.

Bei Anwenderinnen von KHK wurde extrem selten von Thrombosen in anderen Blutgefäßen, wie z. B. in den Venen und Arterien von Leber, Mesenterium, Nieren oder Retina, berichtet.

Risikofaktoren für VTE

Das Risiko für venöse thromboembolische Komplikationen bei Anwenderinnen von KHK kann deutlich ansteigen, wenn bei der Anwenderin zusätzliche Risikofaktoren bestehen, insbesondere wenn mehrere Risikofaktoren vorliegen (siehe Tabelle auf Seite 4).

Yara HEXAL 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 „Fertilität, 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 auf Seite 5). Yara HEXAL ist kontraindiziert bei Frauen, die einen schwerwiegenden oder

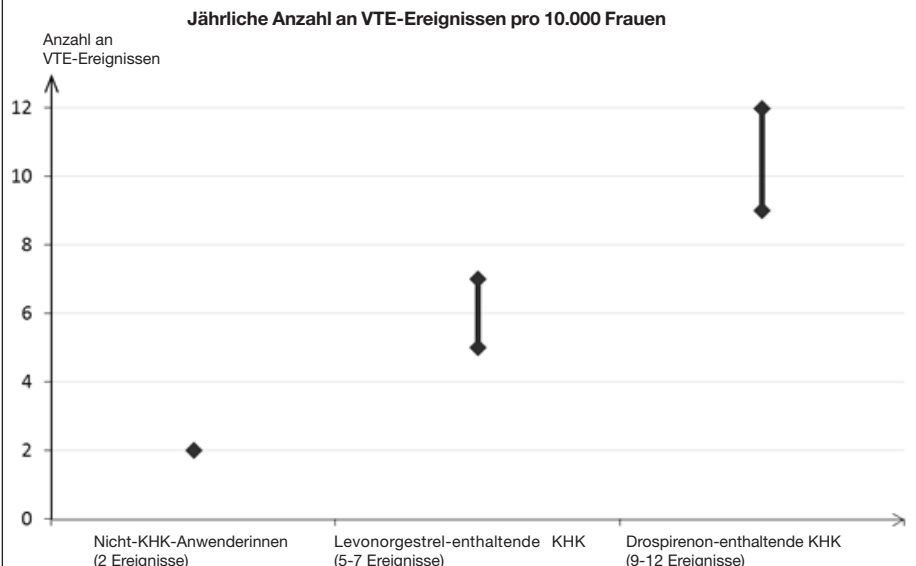




Tabelle: Risikofaktoren für VTE

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

mehrere Risikofaktoren für eine ATE haben, die sie einem hohen Risiko für eine Arterien-thrombose 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-Verhältnisses 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:

- 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

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 Brustkrebs-erkrankungen bei Anwenderinnen 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 Yara HEXAL 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 Kaliumspiegels 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 Hypertriglyceridämie oder einer diesbezüglich positiven Familienanamnese können ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Pankreatitis haben, wenn sie KOK einnehmen.



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 Jahre, 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 KHK getroffen wird.
Migräne	Ein Anstieg der Häufigkeit oder des Schweregrads der Migräne während der Anwendung von KHKs (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

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 < 50 µg 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 ultraviolettem Licht aussetzen.

Dieses Arzneimittel enthält 46 mg Lactose pro Tablette. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Yara HEXAL nicht einnehmen.

Ärztliche Untersuchung/Beratung

Vor der Einleitung oder Wiederaufnahme der Behandlung mit Yara HEXAL 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 Yara HEXAL 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 Untersuchungsrichtlinien 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.

Anstieg der ALT

Während klinischer Studien mit Patienten, deren Hepatitis-C-Virus-Infektionen (HCV) mit Arzneimitteln behandelt wurden, die Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir mit oder ohne Ribavirin enthielten, traten Erhöhungen der Transaminase (ALT) bis über das 5-Fache des oberen normalen Grenzwertes (Upper Limit of Normal, ULN) signifikant häufiger bei Frauen auf, die ethinylestradiolhaltige kombinierte hormonelle Verhütungsmittel (KHK) verwendeten (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).

Verminderte Wirksamkeit

Die Wirksamkeit von KOK kann beeinträchtigt sein, wenn z. B. Tabletten vergessen wurden (siehe Abschnitt 4.2), bei gastrointestinalen Beschwerden (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 im einnahmefreien Intervall 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 vorschriftsmäßig 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.

Wirkungen anderer Arzneimittel auf Yara HEXAL

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

Vorgehensweise

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

Kurzzeitige Behandlung

Frauen, die mit enzyminduzierenden Arzneimitteln behandelt werden, sollten vorübergehend eine Barrieremethode oder eine andere Verhütungsmethode zusätzlich zu dem KOK anwenden.

Die Barrieremethode muss während der gesamten Dauer der gleichzeitigen Anwendung der Arzneimittel und 28 Tage nach Absetzen der Behandlung verwendet werden. Wenn eines dieser Arzneimittel auch dann noch weiter eingenommen werden muss, wenn eine Blisterpackung des KOK aufgebraucht ist, sollte direkt ohne das übliche einnahmefreie Intervall mit der Einnahme aus der nächsten Blisterpackung des KOK begonnen werden.

Langzeitbehandlung

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

Die folgenden Wechselwirkungen sind in der Literatur beschrieben.

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

Substanzen mit unterschiedlicher Wirkung auf die Clearance von KOK:

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

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

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

Die klinische Relevanz von potentiellen Wechselwirkungen mit Enzymhemmern ist unbekannt.

Eine gleichzeitige Verabreichung von starken CYP3A4-Hemmern kann die Plasmakonzentration von Estrogenen oder Gestagenen oder beiden erhöhen.

In einer Multiple-Dose-Studie mit der Kombination Drospirenon (3 mg/Tag)/Ethinylestradiol (0,02 mg/Tag) erhöhte sich bei gleichzeitiger Einnahme des starken CYP3A4-Hemmers Ketoconazol über 10 Tage die AUC (0 – 24 h) von Drospirenon und Ethinylestradiol jeweils um das 2,7-Fache bzw. 1,4-Fache.

Etoricoxib in Dosen von 60 bis 120 mg/Tag hat bei gleichzeitiger Anwendung mit einem kombinierten hormonellen Kontrazeptivum,

das 0,035 mg Ethinylestradiol enthält, gezeigt, dass die Plasmakonzentration von Ethinylestradiol jeweils um das 1,4- bis 1,6-Fache ansteigt.

Wirkungen von Yara HEXAL auf andere Arzneimittel

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

In-vivo-Studien zu Wechselwirkungen bei Frauen, die Omeprazol, Simvastatin oder Midazolam als Markersubstrat erhielten, zeigten, dass eine klinisch relevante Wechselwirkung von Drospirenon in Dosen von 3 mg mit dem Cytochrom P450-vermittelten Metabolismus anderer Wirkstoffe unwahrscheinlich ist.

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

Sonstige Arten von Wechselwirkungen

Bei nierengesunden Patientinnen zeigte die gleichzeitige Einnahme von Drospirenon und ACE-Hemmern oder NSAR keinen signifikanten Effekt auf den Kaliumspiegel im Serum. Die gleichzeitige Einnahme von Yara HEXAL 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).

Pharmakodynamische Gegenanzeigen

Die gleichzeitige Anwendung mit Arzneimitteln, die Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir mit oder ohne Ribavirin enthalten, kann das Risiko von ALT-Erhöhungen steigern (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4). Deshalb müssen Yara HEXAL-Anwenderinnen auf eine alternative Verhütungsmethode (z. B. Verhütungsmittel, die nur ein Progestin enthalten oder nicht-hormonelle Methoden) wechseln, bevor sie mit der Behandlung mit dieser Arzneimittelkombination beginnen. Zwei Wochen nach Beendigung der Behandlung mit dieser Arzneimittelkombination kann mit Yara HEXAL wieder begonnen werden.

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 antimineralkortikoiden Wirkung zu einem Anstieg der Reninaktivität im Plasma und des Plasmaaldosterons.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit Schwangerschaft

Yara HEXAL ist während einer Schwangerschaft nicht indiziert.

Falls unter der Einnahme von Yara HEXAL 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 Drospirenon/Ethinylestradiol während der Schwangerschaft sind zu begrenzt, um Schlussfolgerungen hinsichtlich negativer Auswirkungen von Ethinylestradiol + Drospirenon auf die Schwangerschaft und die Gesundheit des Fötus 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.

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

Zu schweren Nebenwirkungen bei Anwenderinnen von KOK siehe auch Abschnitt 4.4.

Bei der Anwendung von Yara HEXAL wurde über folgende Nebenwirkungen des Arzneimittels berichtet:

Siehe Tabelle auf Seite 8.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

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

Bei Anwenderinnen von KOK wurde über die folgenden schweren unerwünschten Ereignisse berichtet, die in Abschnitt 4.4 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 erythematodes, 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, an Brustkrebs zu erkranken, im Verhältnis zum Gesamtrisiko gering. Die Kausalität mit der Anwendung von KOK ist

nicht bekannt. Für weitere Informationen siehe Abschnitte 4.3 und 4.4.

Wechselwirkungen

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: www.bfarm.de

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Für Yara HEXAL liegen bislang keine Erfahrungen zur Überdosierung vor. Ausgehend von den mit kombinierten oralen Kontrazeptiva gesammelten allgemeinen Erfahrungen können in einem solchen Fall eventuell folgende Symptome auftreten: 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: 0,09 (oberes zweiseitiges 95 %-Konfidenzlimit: 0,32)

Gesamt-Pearl-Index (Methodenversagen + Anwendungsfehler): 0,57 (oberes zweiseitiges 95 %-Konfidenzlimit: 0,90)

Die kontrazeptive Wirkung von Yara HEXAL beruht auf dem Zusammenspiel verschiedener Faktoren, wobei die Ovulationshemmung und Endometriumveränderungen als die wichtigsten Faktoren anzusehen sind.

Yara HEXAL ist ein kombiniertes orales Kontrazeptivum mit Ethinylestradiol und



Systemorganklasse (MedDRA)	Häufigkeit von Nebenwirkungen		
	Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeitsreaktionen, Asthma
Psychiatrische Erkrankungen	depressive Verstimmungen	Zunahme der Libido, Abnahme der Libido	
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen		
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Schwerhörigkeit
Gefäßerkrankungen	Migräne	Hypertonie, Hypotonie	venöse Thromboembolie (VTE), arterielle Thromboembolie (ATE)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakt	Übelkeit	Erbrechen, Durchfall	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Akne, Ekzeme, Pruritus, Alopezie	Erythema nodosum, Erythema multiforme
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Zyklusstörungen, Zwischenblutungen, Brustschmerzen, Druckempfindlichkeit der Brust, vaginaler Ausfluss, vulvovaginale Candidose	Vergrößerung der Brust, Vaginalinfektion	Brustdrüsenausfluss
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Flüssigkeitsretention, Gewichtszunahme, Gewichtsverlust	

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 Ethinylestradiol/Drospirenon zu einem leichten antimineralokortikoiden Effekt führen.

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 Globulin (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 ± 1,2 l/kg.

Biotransformation

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, gebildet durch Reduktion und anschließende Sulfatierung. Drospirenon unterliegt ebenfalls einem oxidativen Stoffwechsel katalysiert durch CYP3A4. *In vitro* konnte gezeigt werden, dass Drospirenon schwach bis moderat die Cytochrom P450-Enzyme CYP1A1, CYP2C9, CYP2C19 und CYP3A4 hemmt.

Elimination

Die metabolische Clearance-Rate von Drospirenon im Serum beträgt 1,5 ± 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.

Besondere Patientengruppen

Niereninsuffizienz

Die Serumspiegel von Drospirenon im Fließgleichgewicht bei Frauen mit leichter

Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance CLcr, 50-80 ml/min) waren vergleichbar mit denen von Frauen mit normaler Nierenfunktion. Bei Frauen mit mäßiger Niereninsuffizienz (CLcr, 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.

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

Ethinylestradiol wird nach der Einnahme rasch und vollständig resorbiert. Nach der Verabreichung von 30 µg werden 1 bis 2 Stunden nach Einnahme Spitzenplasmakonzentrationen von 100 pg/ml erreicht. Ethinylestradiol unterliegt einem starken First-Pass-Effekt, der individuell sehr verschieden sein kann. Die absolute Bioverfügbarkeit liegt bei ungefähr 45%.

Verteilung

Ethinylestradiol hat ein scheinbares Verteilungsvolumen von 5 l/kg und bindet zu ungefähr 98% an Plasmaproteine. Ethinylestradiol induziert die Synthese von sexualhormonbindendem Globulin (SHBG) und kortikosteroidbindendem Globulin (CBG) in der Leber. Während der Behandlung mit 30 µg Ethinylestradiol steigt die Plasmakonzentration von SHBG von 70 auf ungefähr 350 nmol/l.

Ethinylestradiol geht in geringen Mengen in die Muttermilch über (0,02 % der Dosis).

Biotransformation

Ethinylestradiol unterliegt einem starken Darm- und Leber-First-Pass-Stoffwechsel. Ethinylestradiol wird primär durch aromatische Hydroxylierung verstoffwechselt, jedoch wird eine Vielzahl von hydroxylierten und methylierten Metaboliten gebildet, die als freie Metaboliten und als Glukuronid- und Sulfat-Konjugate vorliegen. Die metabolische Clearance-Rate von Ethinylestradiol beträgt ca. 5 ml/min/kg.

In vitro ist Ethinylestradiol ein reversibler Hemmer von CYP2C19, CYP1A1 und CYP1A2 sowie ein Mechanismus-basierender Hemmer von CYP3A4/5, CYP2C8 und CYP2J2.

Elimination

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. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt 20 Stunden.

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 1,4 bis 2,1.

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 Yara HEXAL 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

Tablettenkern

- Lactose-Monohydrat
- Maisstärke
- vorverkleisterte Stärke (aus Maisstärke)
- Povidon K25
- Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]

Tablettenüberzug

- Hypromellose
- Macrogol 6.000
- Talkum
- Titandioxid
- Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/Aluminium-Blisterpackung

Packungsgrößen:

- 21 Filmtabletten
- 3 x 21 Filmtabletten
- 6 x 21 Filmtabletten
- 13 x 21 Filmtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen

7. INHABER DER ZULASSUNG

Hexal AG
 Industriestraße 25
 83607 Holzkirchen
 Telefon: (08024) 908-0
 Telefax: (08024) 908-1290
 E-Mail: medwiss@hexal.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

89637.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

09. September 2014

10. STAND DER INFORMATION

August 2017

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig