Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Yasminelle 0,02 mg/3 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält 0,020 mg Ethinylestradiol (als Betadex Clathrat) und 3 mg Drospirenon.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 46 mg Lactose (als Lactosemonohydrat 48,18 mg)

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Hellrosa, runde Tabletten mit konvexer Oberfläche, einseitig gekennzeichnet mit den Buchstaben ”DS” in einem regelmäßigen Sechseck.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Orale Kontrazeption.

Bei der Entscheidung, Yasminelle zu verschreiben, sollten die aktuellen, individuellen Risikofaktoren der einzelnen Frauen, insbesondere im Hinblick auf venöse Thromboembolien (VTE), berücksichtigt werden. Auch sollte das Risiko für eine VTE bei Anwendung von Yasminelle mit dem anderer kombinierter hormonaler Kontrazeptiva (KHK) verglichen werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Art der Anwendung: zum Einnehmen

Dosierung:

Einnahme von Yasminelle

Die Tabletten müssen jeden Tag etwa zur gleichen Zeit, erforderlichenfalls mit etwas Flüssigkeit, in der auf dem Blister angegebenen Reihenfolge eingenommen werden. Jeweils 1 Tablette täglich muss über 21 aufeinanderfolgende Tage eingenommen werden. Mit der Einnahme der Tabletten aus dem nächsten Blister wird nach einer 7-tägigen Einnahmepause begonnen, in der es üblicherweise zu einer Abbruchblutung kommt. Diese setzt in der Regel 2-3 Tage nach der Einnahme der letzten Tablette ein und ist möglicherweise noch nicht beendet, wenn mit der Einnahme aus der nächsten Packung begonnen wird.

Beginn der Einnahme von Yasminelle

- Keine vorangegangene Einnahme hormonaler Kontrazeptiva (im vergangenen Monat)

  Mit der Tabletteneinnahme muss am 1. Tag des natürlichen Zyklus (d.h. am ersten Tag der Menstruationsblutung) begonnen werden.

- Wechsel von einem kombinierten hormonalen Kontrazeptivum (kombiniertes orales Kontrazeptivum (KOK), Vaginalring oder transdermales Pflaster

  Mit der Einnahme von Yasminelle 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 üblichen einnahmefreien oder Placebotabletten-Intervall des zuvor eingenommenen KOKs. Für den Fall, dass ein Vaginalring oder ein transdermales Pflaster angewendet wurde, sollte die Einnahme von Yasminelle vorzugsweise am Tag der Entfernung begonnen werden, spätestens aber, wenn die nächste Applikation fällig wäre.

- Wechsel von einem Gestagen-Monopräparat (Gestagenmonopille (Minipille), Injektionspräparat, Implantat) oder von einem Gestagen-freisetzenden Intrauterinsystem (IUS)

  Die Umstellung von der Gestagenmonopille kann an jedem beliebigen Tag erfolgen (von einem Implantat oder IUS am Tag der Entfernung, von einer Injektion dann, wenn die nächste Injektion fällig wäre); die Frau sollte aber in all diesen Fällen angewiesen werden, während der ersten 7 Tage der Einnahme zusätzlich eine Barrieremethode anzuwenden.

- Nach einem Abortus im ersten Trimenon

  Mit der Tabletteneinnahme kann sofort begonnen werden. Wenn dies erfolgt, müssen keine zusätzlichen kontrazeptiven Maßnahmen angewendet werden.

- Nach einer Geburt oder einem Abortus im zweiten Trimenon

  Den Anwenderinnen sollte empfohlen werden, mit der Einnahme am 21. bis 28. Tag nach einer Geburt oder einem Abortus im zweiten Trimenon zu beginnen. Bei einem späteren Einnahmebeginn sollte der Verwenderin empfohlen werden, während der ersten 7 Tage zusätzlich eine Barrieremethode anzuwenden. Wenn jedoch bereits ein Geschlechtsverkehr stattgefunden hat, muss vor Beginn der KOK-Einnahme eine Schwangerschaft ausgeschlossen oder die erste Menstruationsblutung abgewartet werden.

  Stillende Frauen siehe Abschnitt 4.6.

Vorgehen bei vergessener Tabletteneinnahme

Nimmt die Verwenderin eine Tablette **weniger als 12 Stunden** zu spät ein, wird der Konzeptionsschutz dadurch nicht beeinträchtigt. Die Tabletteneinnahme soll so bald wie möglich nachgeholt und die nächsten Tabletten sollen zur gewohnten Zeit eingenommen werden.

Wenn die Einnahmezeit um **mehr als 12 Stunden** überschritten wurde, kann der Konzeptionsschutz herabgesetzt sein. Zur Vorgangsweise beim Vergessen von Tabletten können folgende 2 Basisregeln gelten:

1. Die Tabletteneinnahme darf nie länger als 7 Tage unterbrochen werden.

2. Eine regelmäßige Tabletteneinnahme über 7 zusammenhängende Tage ist erforderlich, um eine ausreichende Suppression der Hypothalamus-Hypophysen-Ovarialachse zu erreichen.

Entsprechend können für die tägliche Praxis die folgenden Empfehlungen gegeben werden:

- Woche 1
  Die Einnahme der vergessenen Tablette sollte so schnell wie möglich nachgeholt werden, auch wenn dies bedeutet, dass zwei Tabletten zur gleichen Zeit einzunehmen sind. Die weitere

Tabletteneinnahme erfolgt dann zur gewohnten Zeit. In den nächsten 7 Tagen sollte jedoch zusätzlich eine Barrieremethode, zum Beispiel ein Kondom, angewandt werden. Wenn in den vergangenen 7 Tagen ein Geschlechtsverkehr stattgefunden hat, sollte die Möglichkeit einer Schwangerschaft in Betracht gezogen werden. Das Risiko einer Schwangerschaft ist umso größer, je mehr Tabletten vergessen wurden und je näher dies im Bereich des einnahmefreien Intervalls liegt.

- Woche 2
  Die Einnahme der vergessenen Tablette sollte so schnell wie möglich nachgeholt werden, auch wenn dies bedeutet, dass 2 Tabletten zur gleichen Zeit einzunehmen sind. Die weitere Tabletteneinnahme erfolgt dann zur üblichen Zeit. Vorausgesetzt, dass die Tabletteneinnahme an den der ersten vergessenen Tablette vorangegangenen 7 Tagen korrekt erfolgt ist, besteht keine Notwendigkeit, zusätzliche Schutzmaßnahmen anzuwenden. Wenn jedoch mehr als 1 Tablette vergessen wurde, sollte die Anwendung zusätzlicher Schutzmaßnahmen über 7 Tage empfohlen werden.

- Woche 3
  Ein voller Konzeptionsschutz kann aufgrund der bevorstehenden 7-tägigen Einnahmepause nicht mehr gewährleistet werden. Durch Anpassung des Tabletteneinnahmeschemas kann jedoch einem verminderten Konzeptionsschutz noch vorgebeugt werden. Bei Einhalten einer der beiden folgenden Vorgehensweisen besteht daher keine Notwendigkeit zusätzlicher kontrazeptiver Maßnahmen, vorausgesetzt, dass die Tabletteneinnahme an den der ersten vergessenen Tablette vorangegangenen 7 Tagen korrekt erfolgte. Wenn dies nicht der Fall ist, sollte die erste dieser 2 Möglichkeiten befolgt und zusätzliche Schutzmaßnahmen in den nächsten 7 Tagen angewendet werden:

  1. Die Anwenderin sollte die letzte vergessene Tablette so bald sie sich daran erinnert einnehmen, auch wenn dies bedeutet, dass zwei Tabletten zur gleichen Zeit eingenommen werden. Die weitere Tabletteneinnahme erfolgt dann zur gewohnten Zeit. Mit der Einnahme aus dem nächsten Blister wird direkt nach Aufbrauchen des aktuellen Blisters begonnen, d.h. zwischen den beiden Blistern sollte keine Unterbrechung sein. Es ist unwahrscheinlich, dass es bis zum Ende des zweiten Blisters zu einer Abbruchblutung kommt; allerdings können noch während der Tabletteneinnahme Schmier- oder Durchbruchblutungen auftreten.

  2. Es kann auch ein Abbruch der Tabletteneinnahme aus dem aktuellen Blister empfohlen werden. Die Anwenderin sollte dann eine Einnahmepause von bis zu 7 Tagen einhalten, die Tage der vergessenen Tabletteneinnahme eingerechnet, und anschließend mit einer neuen Blisterpackung fortsetzen.

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

Verhalten bei gastrointestinalen Störungen

Bei schweren gastrointestinalen Störungen (z.B. Erbrechen oder Durchfall) ist die Resorption möglicherweise unvollständig und zusätzliche Verhütungsmaßnahmen sind erforderlich.

Bei Erbrechen innerhalb von 3 - 4 Stunden nach der Tabletteneinnahme soll so rasch wie möglich eine neue (Ersatz-)Tablette eingenommen werden. Die Einnahme dieser Tablette sollte, wenn möglich, innerhalb von 12 Stunden nach der normalen Einnahmezeit erfolgen. Wenn mehr als 12 Stunden vergehen, ist laut Empfehlung betreffend vergessener Tabletten des Abschnittes 4.2 ”Vorgehen bei vergessener Tabletteneinnahme” vorzugehen. Falls die Verwenderin den gewohnten Einnahmerhythmus nicht verändern will, muss sie die Ersatztablette(n) aus einem anderen Blister einnehmen.

Verschieben der Monatsblutung
Um die Monatsblutung hinauszuschieben, sollte nach Aufbrauchen eines Blisters Yasminelle direkt ohne Einnahmepause mit dem nächsten Blister begonnen werden. Die Einnahme kann so lange wie gewünscht fortgesetzt werden, bis die zweite Packung aufgebraucht ist. Während der Verlängerung der Einnahme kann es zu Durchbruch- oder Schmierblutungen kommen. Nach der üblichen 7-tägigen Pause kann die Einnahme von Yasminelle regulär fortgesetzt werden.

Zum Verschieben der Monatsblutung auf einen anderen als den nach dem Einnahmeschema bisher üblichen Wochentag kann empfohlen werden, die bevorstehende Einnahmepause um eine beliebige Anzahl von Tagen zu verkürzen. Je kürzer das Intervall, desto größer ist die Wahrscheinlichkeit des Ausbleibens einer Abbruchblutung sowie für Durchbruch- und Schmierblutungen während der Einnahme aus dem folgenden Blister (wie beim Hinauszögern der Monatsblutung).

Zusätzliche Informationen zu bestimmten Patientengruppen

Pädiatrische Patienten
Yasminelle ist nur indiziert nach der Menarche.

Ältere Patienten
Yasminelle ist nicht indiziert nach der Menopause.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion
Yasminelle ist bei Frauen mit schweren Lebererkrankungen kontraindiziert. Siehe auch Abschnitte 4.3 und 5.2.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion
Yasminelle ist bei Frauen mit schwerer Niereninsuffizienz oder mit akutem Nierenversagen kontraindiziert. Siehe auch Abschnitte 4.3 und 5.2.

4.3 Gegenanzeigen

Kombinierte hormonale Kontrazeptiva (KHK) dürfen unter den folgenden Bedingungen nicht angewendet werden. Sollte eine der aufgelisteten Bedingungen zum ersten Mal während der Einnahme eines KHKs auftreten, muss die Einnahme sofort beendet werden.

- Vorliegen einer oder Risiko für eine venöse Thromboembolie (VTE)
  - Venöse Thromboembolie – bestehende VTE (unter Therapie mit Antikoagulanzien) oder VTE in der Vorgeschichte (z. B. tiefe Venenthrombose [TVT] oder Lungenembolie [LE])
  - Bekannte erbliche oder erworbene Prädisposition für eine venöse Thromboembolie, wie z. B. APC-Resistenz (einschließlich Faktor-V-Leiden-Mutation), Antithrombin-III-Mangel, Protein-C-Mangel oder Protein-S-Mangel
  - Größere Operationen mit längerer Immobilisierung (siehe Abschnitt 4.4)
  - Hohes Risiko für eine venöse Thromboembolie aufgrund mehrerer Risikofaktoren (siehe Abschnitt 4.4)

- Vorliegen einer oder Risiko für eine arterielle Thromboembolie (ATE)
  - Arterielle Thromboembolie – bestehende arterielle Thromboembolie, arterielle Thromboembolie in der Vorgeschichte (z. B. Myokardinfarkt) oder Erkrankung im Prodromalstadium (z. B. Angina pectoris)
  - Zerebrovaskuläre Erkrankung – bestehender Schlaganfall, Schlaganfall in der Vorgeschichte oder prodromale Erkrankung (z. B. transitorische ischämische Attacke [TIA]) in der Vorgeschichte

- Bekannte erbliche oder erworbene Prädisposition für eine arterielle Thromboembolie, wie z. B. Hyperhomocysteinämie und Antiphospholipid-Antikörper (Anticardiolipin-Antikörper, Lupus antikoagulans)
- Migräne mit fokalen neurologischen Symptomen in der Vorgeschichte
- Hohes Risiko für eine arterielle Thromboembolie aufgrund mehrerer Risikofaktoren (siehe Abschnitt 4.4) oder eines schwerwiegenden Risikofaktors wie:
  - Diabetes mellitus mit Gefäßschädigung
  - Schwere Hypertonie
  - Schwere Dyslipoproteinämie
- bestehende oder vorausgegangene schwere Lebererkrankung, solange sich die Leberfunktionswerte noch nicht normalisiert haben
- schwere Niereninsuffizienz oder akutes Nierenversagen
- bestehende oder vorausgegangene Lebertumoren (benigne oder maligne)
- bekannte oder vermutete maligne durch Geschlechtshormone beeinflusste Erkrankungen (z.B. der Genitalorgane oder der Brüste)
- diagnostisch nicht abgeklärte vaginale Blutungen
- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile von Yasminelle-Filmtabletten.

Die gleichzeitige Anwendung von Yasminelle mit Arzneimitteln, die Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir enthalten, mit Arzneimitteln, die Glecaprevir/Pibrentasvir oder Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir enthalten, ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Warnhinweise

- Falls eine der im Folgenden aufgeführten Erkrankungen oder Risikofaktoren vorliegt, sollte die Eignung von Yasminelle mit der Frau besprochen werden.
- 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 Yasminelle beendet werden sollte.
- Im Fall von vermuteter oder nachgewiesener VTE oder ATE sollte die Anwendung von KHK beendet werden. Falls eine Therapie mit Antikoagulantien begonnen wird, sollte eine adäquate alternative Kontrazeption aufgrund der Teratogenität der Therapie mit Antikoagulantien (Coumarin) veranlasst werden.

Zirkulationsstörungen

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

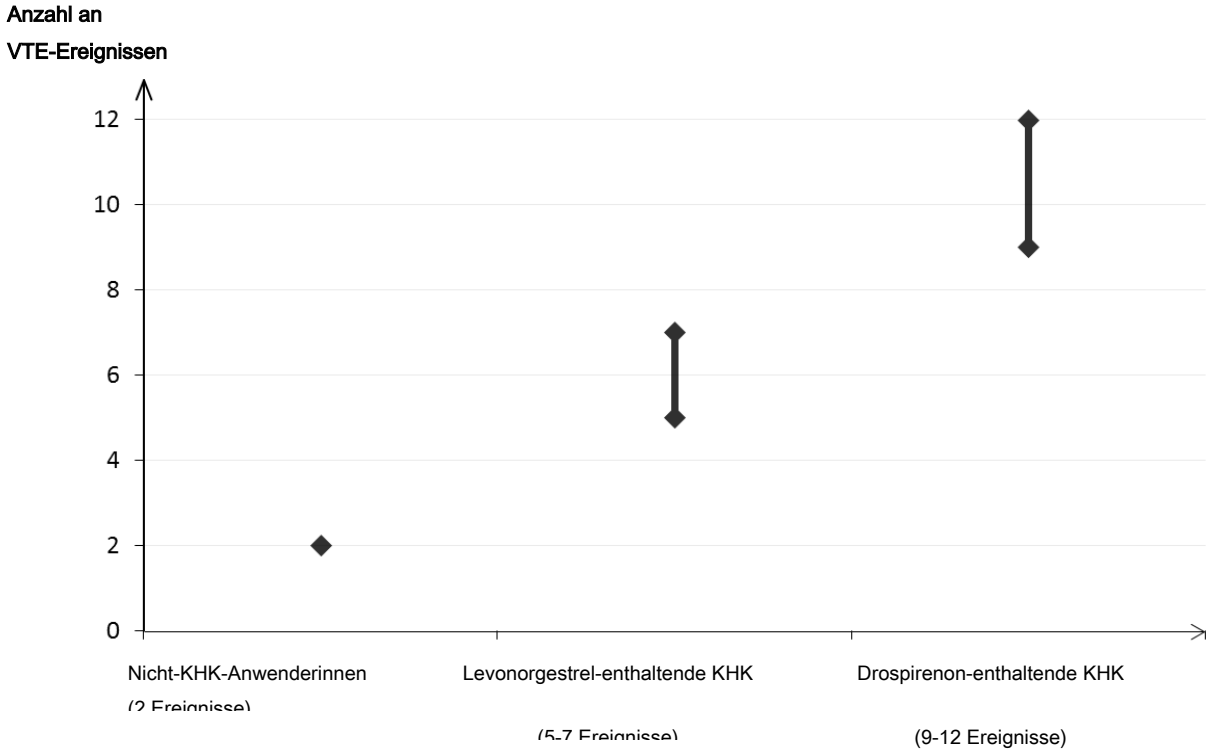
  Ungefähr 2 von 10.000 Frauen, die kein KHK anwenden und nicht schwanger sind, erleiden im Verlauf eines Jahres eine VTE. Jedoch kann bei einzelnen Frauen das Risiko in Abhängigkeit von ihren zugrunde liegenden Risikofaktoren bedeutend höher sein (siehe unten).

Es wird geschätzt[1], 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 6[2] 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 kann in 1-2 % der Fälle tödlich sein.

Jährliche Anzahl an VTE-Ereignissen pro 10.000 Frauen



Äußerst selten wurde bei Anwenderinnen von KHK über eine Thrombose in anderen Blutgefäßen berichtet, wie z. B. in Venen und Arterien von Leber, Mesenterium, Nieren oder Retina.

Risikofaktoren für VTE

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

Yasminelle 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 die Zunahme des Risikos größer ist als die Summe der einzelnen Faktoren – 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).

---

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 von 5-7 pro 10,000 Frauenjahre, auf der Grundlage eines relativen Risikos für Levonorgestrel-haltige KHK versus Nicht-Anwendung von ca 2,3 bis 3,6

Tabelle: Risikofaktoren für VTE

Risikofaktor	**Anmerkung**
Adipositas (Body-Mass-Index über 30 kg/m²)	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 Pille (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 Yasminelle 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, hämolytisches urämisches Syndrom, chronisch entzündliche Darmerkrankung (Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa) und Sichelzellkrankheit
Zunehmendes Alter	Insbesondere älter als 35 Jahre

Es besteht kein Konsens über die mögliche Rolle von Varizen und oberflächlicher Thrombophlebitis bezüglich Beginn oder Fortschreiten einer Venenthrombose.

Das erhöhte Risiko einer Thromboembolie in der Schwangerschaft und insbesondere während der 6-wöchigen Dauer des Wochenbetts muss berücksichtigt werden (Informationen zur „Schwangerschaft und Stillzeit“ siehe Abschnitt 4.6).

Symptome einer VTE (tiefe Beinvenenthrombose und Lungenembolie)
Beim Auftreten von Symptomen ist den Anwenderinnen anzuraten, unverzüglich ärztliche Hilfe in Anspruch zu nehmen und das medizinische Fachpersonal darüber zu informieren, dass sie ein KHK anwenden.

Bei einer tiefen Beinvenenthrombose (TVT) können folgende Symptome auftreten:
– unilaterale Schwellung des Beins und/oder Fußes oder entlang einer Beinvene;
– Schmerz oder Druckschmerz im Bein, der möglicherweise nur beim Stehen oder Gehen bemerkt wird;
– Erwärmung des betroffenen Beins; gerötete oder entfärbte Haut am Bein.

Bei einer Lungenembolie (LE) können folgende Symptome auftreten:
– plötzliches Auftreten unerklärlicher Kurzatmigkeit oder schnellen Atmens;
– plötzlich auftretender Husten möglicherweise in Verbindung mit Hämoptyse;
– stechender Brustschmerz;
– starke Benommenheit oder Schwindelgefühl;
– schneller oder unregelmäßiger Herzschlag.

Einige dieser Symptome (z. B. „Kurzatmigkeit“, „Husten“) sind unspezifisch und können als häufiger vorkommende oder weniger schwerwiegende Ereignisse fehlinterpretiert werden (z. B. als Atemwegsinfektionen).

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

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). Yasminelle 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 die Zunahme des Risikos höher ist als die Summe der einzelnen Faktoren – in diesem Fall muss ihr Gesamtrisiko betrachtet werden. Bei Vorliegen eines ungünstigen Nutzen/Risiko-Verhältnis darf ein KHK nicht verschrieben werden (siehe Abschnitt 4.3).

Tabelle: Risikofaktoren für ATE

Risikofaktor	**Anmerkung**
Zunehmendes Alter	Insbesondere älter als 35 Jahre
Rauchen	Frauen ist anzuraten, nicht zu rauchen, wenn Sie ein KHK anwenden möchten. Frauen über 35 Jahren, die weiterhin rauchen, ist dringend zu empfehlen, eine andere Verhütungsmethode anzuwenden.
Hypertonie	
Adipositas (Body-Mass-Index über 30 kg/m²)	Das Risiko nimmt mit steigendem BMI deutlich zu. Besonders wichtig bei Frauen mit zusätzlichen Risikofaktoren.
Familiäre Vorbelastung (jede arterielle Thromboembolie bei einem Geschwister oder Elternteil, insbesondere in relativ jungen Jahren, 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, Herzklappenkrankheit und Vorhofflimmern, Dyslipoproteinämie und systemischer Lupus erythematodes.

Symptome einer ATE

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

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

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

Bei einem Myokardinfarkt (MI) können folgende Symptome auftreten:
- Schmerz, Unbehagen, Druck, Schweregefühl, Enge- oder Völlegefühl in Brust, Arm oder unterhalb des Sternums;
- in den Rücken, Kiefer, Hals, Arm, Magen ausstrahlende Beschwerden;
- Völlegefühl, Indigestion oder Erstickungsgefühl;
- Schwitzen, Übelkeit, Erbrechen oder Schwindelgefühl;
- extreme Schwäche, Angst oder Kurzatmigkeit;
- schnelle oder unregelmäßige Herzschläge.

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

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

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

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

Sonstige Erkrankungen

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

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

Obwohl bei vielen Frauen, die ein KOK verwenden, von einem geringfügigen Blutdruckanstieg berichtet wurde, ist ein klinisch relevanter Blutdruckanstieg selten. Nur in diesen seltenen Fällen ist ein sofortiges Absetzen der KOK-Einnahme gerechtfertigt. Wenn unter der Anwendung eines KOKs bei bereits bestehender Hypertonie anhaltend erhöhte Blutdruckwerte oder ein signifikanter Blutdruckanstieg nicht adäquat auf eine antihypertensive Therapie ansprechen, muss das KOK abgesetzt werden. Wenn es angemessen erscheint, kann die Einnahme des KOKs wieder aufgenommen werden, sobald sich die Blutdruckwerte unter der antihypertensiven Therapie normalisiert haben.

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

Exogene Estrogene können Symptome eines angeborenen und erworbenen Quincke-Ödems hervorrufen oder verschlechtern.

Akute oder chronische Leberfunktionsstörungen können eine Unterbrechung der Einnahme des KOKs erforderlich machen, bis die Parameter für die Leberfunktion wieder im Normbereich liegen.

Ein Wiederauftreten eines erstmalig während einer Schwangerschaft oder einer früheren

Anwendung von steroidalen Sexualhormonen aufgetretenen cholestatischen Ikterus macht das

Absetzen des KOKs erforderlich.

Obwohl KOK einen Einfluss auf die periphere Insulinresistenz und Glukosetoleranz haben können, liegen keine Hinweise für eine Notwendigkeit zur Änderung des Therapieschemas bei

Diabetikerinnen vor, welche ein niedrig dosiertes KOK (<0,05 mg Ethinylestradiol enthaltend) anwenden. Dennoch sollen Diabetikerinnen, insbesondere in der ersten Zeit der KOK-Anwendung, sorgfältig überwacht werden.

Unter KOK-Anwendung wurde von einer Verschlechterung von Epilepsie, Morbus Crohn und Colitis ulcerosa berichtet.

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

Chloasma kann gelegentlich auftreten, insbesondere bei Frauen mit Chloasma gravidarum in der Anamnese. Frauen mit einer Veranlagung für Chloasma sollten während der KOK-Einnahme Sonnenlicht oder ultraviolette Bestrahlung meiden.

Dieses Arzneimittel enthält 46 mg Lactose pro Filmtablette. Anwenderinnen mit seltenen angeborenen Störungen wie Galactoseintoleranz, LAPP-Lactase-Defizit oder Glucose-Galactose-Malabsorption, die eine lactosefreie Diät befolgen, sollten diese Menge berücksichtigen.

Ärztliche Untersuchung/Konsultation

Vor der Einleitung oder Wiederaufnahme der Behandlung mit Yasminelle muss eine ausführliche ärztliche Untersuchung (mit Erhebung der Familienanamnese) erfolgen 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 Yasminelle im Vergleich zu anderen KHK, die Symptome einer VTE und ATE, die bekannten Risikofaktoren und darauf, was im Falle einer vermuteten Thrombose zu tun ist.
Die Anwenderin ist zudem anzuweisen, die Packungsbeilage sorgfältig zu lesen und die darin gegebenen Ratschläge zu befolgen. Die Häufigkeit und Art der Untersuchungen sollte den gängigen Untersuchungsleitlinien entsprechen und individuell auf die Frau abgestimmt werden.

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

Verminderte Wirksamkeit
Die Wirksamkeit von KOK kann z.B. im Falle von vergessenen Tabletten (siehe Abschnitt 4.2), gastrointestinalen Störungen (siehe Abschnitt 4.2) oder bei gleichzeitiger Anwendung anderer Arzneimittel (siehe Abschnitt 4.5) herabgesetzt sein.

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

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

Es ist möglich, dass es bei manchen Frauen in der Einnahmepause zu keiner Abbruchblutung kommt. Wenn das KOK vorschriftsmäßig, wie unter Abschnitt 4.2 beschrieben, eingenommen wurde, ist es unwahrscheinlich, dass die Frau schwanger ist. Wenn jedoch das KOK vor der ersten ausgebliebenen Abbruchblutung nicht diesen Anweisungen entsprechend eingenommen wurde oder wenn bereits zum zweiten Mal die Abbruchblutung ausgeblieben ist, muss eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden, bevor die Einnahme des KOKs fortgesetzt wird.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Hinweis: Die Fachinformationen von gleichzeitig verordneten Arzneimitteln sollten auf mögliche Wechselwirkungen hin überprüft werden.

Wirkungen anderer Arzneimittel auf Yasminelle
Wechselwirkungen können mit Arzneimitteln auftreten, die mikrosomale Enzyme induzieren; dies

kann zu einer erhöhten Clearance von Sexualhormonen und zu Durchbruchblutungen und/oder kontrazeptivem Versagen führen.

Handhabung
Die Enzyminduktion kann bereits nach wenigen Behandlungstagen beobachtet werden. Eine maximale Enzyminduktion kann im Allgemeinen innerhalb von einigen Wochen beobachtet werden. Nach Behandlungsende kann die Enzyminduktion ca. 4 Wochen erhalten bleiben.

Kurzzeitbehandlung
Frauen, die mit einem enzyminduzierenden Arzneimittel behandelt werden, sollten vorübergehend zusätzlich zum KOK eine Barrieremethode oder eine andere Verhütungsmethode anwenden. Die Barrieremethode muss während der gesamten Zeit der Behandlung mit der Begleitmedikation und noch 28 Tage nach deren Absetzen angewendet werden.

Falls die Arzneimittelbehandlung über das Ende der wirkstoffhaltigen Tabletten der KOK-Packung hinausgeht, sind die wirkstofffreien Tabletten zu verwerfen und es sollte sofort mit der Einnahme aus der nächsten Packung des KOKs begonnen werden.

Über die folgenden Wechselwirkungen wurde in der Literatur berichtet.

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

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

<u>Substanzen mit variablen Wirkungen auf die Clearance von KOK:</u>
Bei gleichzeitiger Verabreichung mit KOK können viele Kombinationen von HIV-Proteasehemmern und nicht-nukleosidischen Reverse Transkriptase-Hemmern inklusive Kombinationen von HCV-Hemmern die Plasmakonzentrationen von Estrogenen oder Progestagenen erhöhen oder erniedrigen. Die Auswirkungen solcher Veränderungen können in manchen Fällen klinisch relevant sein.

Daher sollte die Fachinformation von gleichzeitig verabreichten HIV/HCV-Arzneimitteln zu Rate gezogen werden, um potentielle Wechselwirkungen und etwaige damit in Zusammenhang stehende Empfehlungen festzustellen. Im Zweifelsfall sollten Frauen, die unter einer Therapie mit Proteasehemmern oder nicht-nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Hemmern stehen, immer eine zusätzliche Barrieremethode zur Verhütung anwenden.

<u>Substanzen, die die Clearance von KOK verringern (Enzyminhibitoren)</u>

Die klinische Relevanz möglicher Wechselwirkungen mit Enzym-Inhibitoren bleibt unbekannt.

Die gleichzeitige Verabreichung von starken CYP3A4 Inhibitoren kann die Plasmakonzentrationen von Estrogen oder Progestagenen oder von beiden erhöhen.

In einer Studie mit Mehrfachdosierung von Drospirenon (3 mg/Tag) und Ethinylestradiol (0,02 mg/Tag) in Kombination führte die gleichzeitige Verabreichung des starken CYP3A4 Inhibitors Ketoconazol über 10 Tage zu einer 2,7-fachen AUC-Erhöhung von Drospirenon und zu einer 1,4-fachen von Ethinylestradiol.

Etoricoxib-Dosierungen von 60 bis 120 mg/Tag haben eine 1,4 bzw. 1,6-fache Erhöhung der

Plasmakonzentrationen von Ethinylestradiol bei gleichzeitiger Einnahme eines KOKs, das 0,035 mg Ethinylestradiol enthält, gezeigt.

Wirkungen von Yasminelle auf andere Arzneimittel
KOK können den Metabolismus bestimmter anderer Wirkstoffe beeinflussen. Dementsprechend können Plasma- und Gewebskonzentrationen entweder ansteigen (z.B. Ciclosporin) oder abnehmen (z.B. Lamotrigin).

Auf der Basis von In-vivo-Wechselwirkungsstudien an weiblichen Probanden mit Omeprazol, Simvastatin oder Midazolam als Markersubstrat zeigte sich, dass eine klinisch relevante Wechselwirkung von Drospirenon bei Dosen von 3 mg mit dem Cytochrom P450 vermittelten Metabolismus anderer Wirkstoffe unwahrscheinlich ist.

Klinische Daten lassen vermuten, dass Ethinylestradiol die Clearance von CYP1A2 Substraten hemmt und dadurch zu einem schwachen (z.B. Theophyllin) oder mittleren (z.B. Tizanidin) Anstieg in deren Plasmakonzentration führt.

Pharmakodynamische Wechselwirkungen
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 ethinylestradiolhaltigekombinierte hormonelle Kontrazeptiva (KHK) verwendeten. Außerdem wurden ALT-Erhöhungen auch bei Frauen beobachtet, die ethinylestradiolhaltige Arzneimittel wie KHK verwendeten und mit Glecaprevir/Pibrentasvir oder mit Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir behandelt wurden (siehe Abschnitt4.3).

Deshalb müssen Anwenderinnen von Yasminelle auf eine alternative Verhütungsmethode (z.B. Verhütungsmittel, die nur ein Gestagenen enthalten oder nichthormonelle Methoden) wechseln, bevor sie mit der Behandlung mit diesen Arzneimittelkombinationen beginnen. Yasminelle kann 2 Wochen nach Beendigung mit diesen Arzneimittelkombinationen wieder begonnen werden.

Bei Patienten ohne Niereninsuffizienz zeigte die gleichzeitige Einnahme von Drospirenon und ACE-Hemmern oder NSAIDs keinen signifikanten Effekt auf das Serumkalium. Jedoch wurde die gleichzeitige Anwendung von Yasminelle mit Aldosteronantagonisten oder kaliumsparenden Diuretika nicht untersucht. In diesem Fall müssen im ersten Behandlungszyklus die Serumkaliumwerte kontrolliert werden (siehe auch Abschnitt 4.4).

Andere Arten von Wechselwirkungen
Laboruntersuchungen
Die Anwendung von kontrazeptiven Steroiden kann die Ergebnisse bestimmter Labortests beeinflussen. Das schließt die biochemischen Parameter der Leber-, Schilddrüsen-, Nebennieren- und Nierenfunktion sowie die Plasmaspiegel der (Transport-) Proteine, z.B. des kortikosteroidbindenden Globulins und der Lipid-/Lipoprotein-Fraktionen, die Parameter des Kohlenhydratstoffwechsels und der Blutgerinnung und Fibrinolyse ein. Im Allgemeinen bleiben diese Veränderungen jedoch innerhalb des Normbereichs. Drospirenon führt aufgrund seines geringen antimineralokortikoiden Effektes zu einem Anstieg der Plasmareninaktivität und des Plasmaaldosterons.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Yasminelle darf während einer Schwangerschaft nicht eingenommen werden.

Falls unter der Einnahme von Yasminelle eine Schwangerschaft auftritt, ist das Präparat sofort abzusetzen. In umfangreichen epidemiologischen Studien fand sich weder ein erhöhtes Risiko für

Missbildungen bei Kindern, deren Mütter vor der Schwangerschaft ein KOK verwendet hatten, noch eine teratogene Wirkung bei versehentlicher Einnahme eines KOKs während einer Schwangerschaft.

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

Die zu Yasminelle verfügbaren Daten bezüglich einer Anwendung während einer Schwangerschaft sind zu begrenzt, um Schlussfolgerungen hinsichtlich negativer Auswirkungen von Yasminelle auf die Schwangerschaft, die Gesundheit des Fötus oder des Neugeborenen zu ermöglichen. Bislang stehen keine relevanten epidemiologischen Daten zur Verfügung.

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

Stillzeit

Die Laktation kann durch KOK beeinflusst werden, da dieses zu einer Reduktion der Milchmenge und einer veränderten Zusammensetzung der Muttermilch führen kann. Daher sollte die Anwendung von KOK im Allgemeinen nicht vor dem vollständigen Abstillen empfohlen werden. Geringe Mengen der kontrazeptiven Steroide und/oder ihrer Metaboliten können unter KOK-Anwendung in die Muttermilch übergehen und Auswirkungen auf das Kind haben.

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Bezüglich schwerwiegender Nebenwirkungen bei KOK-Anwenderinnen siehe auch Abschnitt 4.4.

Nachfolgende Tabelle listet unerwünschte Wirkungen nach MedDRA Systemorganklassen. Der geeignetste MedDRA-Begriff wurde verwendet, um eine bestimmte Reaktion, ihre Synonyme und in Zusammenhang stehende Erkrankungen zu beschreiben.

Unter der Einnahme von Yasminelle wurden folgende Nebenwirkungen beobachtet:

Organsysteme	Häufigkeit von Nebenwirkungen			
	häufig (≥1/100, <1/10)	gelegentlich (≥1/1.000, <1/100)	selten (≥1/10.000, <1/1.000)	nicht bekannt
Infektionen und parasitaere Erkrankungen		Candidiasis Herpes simplex		
Erkrankungen des Immunsystems		allergische Reaktion	Asthma	Verschlechterung der Symptome eines angeborenen und erworbenen Quincke-Ödems
Stoffwechsel- und		vermehrter		

Ernährungsstörungen		Appetit		
Psychiatrische Erkrankungen	emotionale Labilität	Depression Nervosität Schlafstörung		
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Parästhesie Vertigo		
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Hypakusis	
Augenerkrankungen		Sehstörung		
Herzerkrankungen		Extrasystolen Tachykardie		
Gefäßerkrankungen		Lungenembolie Hypertonie Hypotonie Migräne Varikose	venöse Thromboembolie (VTE) arterielle Thromboembolie (ATE)	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Pharyngitis		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	abdominale Beschwerden	Übelkeit Erbrechen Gastroenteritis Diarrhoe Obstipation gastrointestinale Störung		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Akne	Alopezie Ekzeme Pruritus Ausschlag trockene Haut Seborrhoe Erkrankung der Haut	Erythema nodosum Erythema multiforme	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Nackenschmerzen Schmerzen in Extremitäten Muskelkrämpfe		
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Zystitis		
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Brustschmerzen Vergrößerung der Brust Spannungsgefühl in der Brust Dysmenorrhoe Metrorrhagie	Neoplasma der Brust fibrozystische Brust Galaktorrhoe Ovarialzyste Hitzewallungen		

		Menstruationsstörungen Amenorrhoe Menorrhagie vaginale Candidiasis Vaginitis Genitalausfluss vulvovaginale Erkrankung vaginale Trockenheit Schmerzen im Becken zweifelhafter Papanicolaou-Abstrich verminderte Libido		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Ödeme Asthenie Schmerzen übermäßiger Durst Hyperhidrose		
Untersuchungen	Gewichtszunahme	Gewichtsabnahme		

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.
Über die folgenden schwerwiegenden, unerwünschten Ereignisse wurde bei KOK-Anwenderinnen berichtet (siehe Abschnitt 4.4 ”Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung”):

- Venöse Thromboembolien;
- Arterielle Thromboembolien;
- Hypertonie;
- Lebertumoren;
- Auftreten oder Verschlechterung von Erkrankungen, für die ein Zusammenhang mit der KOK-Einnahme nicht schlüssig ist: Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, Epilepsie, uterine Myome, Porphyrie, systemischer Lupus erythematodes, Herpes gestationis, Sydenham-Chorea, hämolytisch-urämisches Syndrom, cholestatischer Ikterus;
- Chloasma;
- Akute oder chronische Leberfunktionsstörungen können eine Unterbrechung der Einnahme des KOKs erforderlich machen, bis die Parameter für die Leberfunktion wieder im Normbereich liegen.

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 in Verbindung mit dem KOK-Gebrauch ist unbekannt. Für weitere Informationen siehe Abschnitte 4.3 und 4.4.

Wechselwirkungen
Durchbruchblutung und/oder Verhütungsversagen können die Folge von Wechselwirkungen anderer Arzneimittel (enzyminduzierende Arzneimittel) mit oralen Kontrazeptiva sein (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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
Österreich
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

4.9 Überdosierung

Für Yasminelle liegen bislang keine Erfahrungen bezüglich einer Überdosierung vor. Ausgehend von den mit KOK gesammelten allgemeinen Erfahrungen können in einem solchen Fall eventuell die folgenden Symptome auftreten: Übelkeit, Erbrechen und Entzugsblutungen. Eine Entzugsblutung kann sogar bei Mädchen vor der Menarche auftreten, falls sie das Medikament versehentlich einnehmen.
Es gibt kein Antidot; falls nötig, erfolgt eine symptomatische Therapie.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Gestagene und Estrogene, fixe Kombinationen
ATC Code: G03AA12

Pearl Index für Methodenversagen: 0,11 (oberes zweiseitiges 95 %-Konfidenzlimit: 0,60). Gesamt-Pearl-Index (Methodenversagen + Anwendungsfehler): 0,31 (oberes zweiseitiges 95% Konfidenzlimit: 0,91).

Die kontrazeptive Wirkung von Yasminelle basiert auf dem Zusammenspiel verschiedener Faktoren, wobei Ovulationshemmung und Veränderungen am Endometrium als die wichtigsten Faktoren anzusehen sind.

Yasminelle ist ein kombiniertes orales Kontrazeptivum mit Ethinylestradiol und dem Gestagen Drospirenon. In therapeutischer Dosierung hat Drospirenon auch antiandrogene und schwach antimineralokortikoide Eigenschaften. Es zeigt keinerlei östrogene, glukokortikoide und antiglukokortikoide Wirkungen. Dies verleiht Drospirenon ein pharmakologisches Profil, das dem des natürlichen Hormons Progesteron sehr ähnlich ist.

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

5.2. Pharmakokinetische Eigenschaften

Drospirenon

Resorption

Oral verabreichtes Drospirenon wird rasch und nahezu vollständig resorbiert. Maximale

Serumkonzentrationen des Wirkstoffs von ca. 38 ng/ml werden ca. 1-2 Stunden nach einmaliger Anwendung erreicht. Die Bioverfügbarkeit liegt zwischen 76 und 85%. Gleichzeitige Nahrungsaufnahme hat keinen Einfluss auf die Bioverfügbarkeit von Drospirenon.

Verteilung

Nach der oralen Einnahme nehmen die Drospirenonspiegel im Serum mit einer terminalen Halbwertszeit von 31 h ab. Drospirenon wird an das Serumalbumin gebunden und bindet nicht an sexualhormonbindendes Globulin (SHBG) oder kortikosteroidbindendes Globulin (CBG). Nur 3-5% der Gesamtserumkonzentration des Wirkstoffs 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 der oralen Aufnahme weitestgehend metabolisiert. Die Hauptmetaboliten im Plasma sind die Säureform von Drospirenon, die durch eine Öffnung des Lactonrings entsteht, und das 4,5-Dihydrodrospirenon-3-sulfat, das durch Reduktion und Sulfatierung gebildet wird. Drospirenon unterliegt auch dem oxidativen Metabolismus, der durch CYP3A4 katalisiert wird. In vitro kann Drospirenon die Cytochrom P450 Enzyme CYP1A1, CYP2C9, CYP2C19 und CYP3A4 schwach bis moderat hemmen.

Elimination

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

Steady-state-Bedingungen

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

Bestimmte Gruppen von Anwenderinnen

Auswirkungen einer Niereninsuffizienz

Die steady-state-Drospirenonwerte im Serum waren bei Frauen mit geringer renaler Funktionseinschränkung (Kreatinin Clearance CLcr, 50-80 ml/min) vergleichbar mit jenen von Frauen mit normaler Nierenfunktion. Die Drospirenonwerte im Serum waren bei Frauen mit mittelgradiger renaler Funktionseinschränkung (CLcr, 30-50 ml/min) im Durchschnitt 37% höher verglichen mit jenen von Frauen mit normaler Nierenfunktion. Die Drospirenon-Therapie wurde auch von Frauen mit geringer und mittelgradiger renaler Funktionseinschränkung gut vertragen. Die Drospirenon-Therapie zeigte keinerlei klinisch signifikanten Effekt auf die Kaliumkonzentration im Serum.

Auswirkungen einer Leberinsuffizienz

In einer Einzeldosisstudie war die orale Clearance (CL/F) bei Probanden mit mittelgradiger Leberfunktionseinschränkung um ungefähr 50% im Vergleich zu Probanden mit normaler Leberfunktion vermindert. Die beobachtete Abnahme der Drospirenon-Clearance bei Probanden mit mittelgradiger Leberfunktionseinschränkung führte zu keinem erkennbaren Unterschied hinsichtlich der Serum-Kaliumkonzentrationen. Sogar bei Vorliegen eines Diabetes und einer Begleitmedikation mit Spironolacton (beide Faktoren können einen Patienten für eine Hyperkaliämie prädisponieren) wurde kein Ansteigen der Kaliumkonzentrationen im Serum über die obere Grenze des Normwertes beobachtet. Daraus kann geschlossen werden, dass Drospirenon von Patienten mit leichter oder mittelgradiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh B)

gut vertragen wird.

Ethnische Gruppen

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

Ethinylestradiol

Resorption

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

Verteilung

Die Serumspiegel von Ethinylestradiol fallen in 2 Phasen ab. Die terminale Verteilungsphase ist charakterisiert durch eine Halbwertszeit von ca. 24 Stunden. Ethinylestradiol ist in hohem Maße, aber unspezifisch, an Serumalbumin gebunden (ungefähr 98,5 %) und bewirkt einen Anstieg der Serumkonzentrationen von SHBG und kortikoidbindendem Globulin (CBG). Ein scheinbares Verteilungsvolumen von ca. 5 l/kg wurde bestimmt.

Biotransformation

Ethinylestradiol unterliegt signifikant dem Darm- und dem hepatischen first-pass Metabolismus. Ethinylestradiol wird vorwiegend durch aromatische Hydroxylation metabolisiert; jedoch bildet sich eine große Vielfalt an hydroxylierten und methylierten Metaboliten; diese bestehen aus freien Metaboliten und aus Konjugaten mit Glucuroniden- und Sulfaten. Die metabolische Clearancerate beträgt ca. 5 ml/min/kg.

In vitro ist Ethinylestradiol ein reversibler Hemmer von CYP2C19, CYP1A1 und CYP1A2 sowie ein auf Mechanismen beruhender Hemmer von CYP3A4/5, CYP2C8 und CYP2J2.

Elimination

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

Steady-state-Bedingungen

Steady-state-Konzentrationen werden in der zweiten Hälfte des Behandlungszyklus erreicht, die Serumspiegel von Ethinylestradiol kumulieren um einen Faktor von ca. 2,0 bis 2,3.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Tierversuchen beschränkten sich die Effekte von Drospirenon und Ethinylestradiol auf jene, die mit den bekannten pharmakologischen Wirkungen in Verbindung gebracht werden. Insbesondere zeigten reproduktionstoxikologische Studien embryotoxische und fetotoxische Schädigungen an den Versuchstieren, die als Spezies-spezifische Effekte bewertet wurden. Unter Exposition in Dosen, die über denen liegen, wie sie mit Yasminelle eingenommen werden, wurden Veränderungen in der Differenzierung der Sexualorgane in Rattenfeten, nicht aber bei Feten von Affen beobachtet. Studien zur Beurteilung der Risiken für die Umwelt haben gezeigt, dass

Ethinylestradiol und Drospirenon das Potenzial haben, ein Risiko für die aquatische Umwelt darzustellen (siehe Abschnitt 6.6).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:
Lactose-Monohydrat
Maisstärke
Magnesiumstearat

Tablettenhülle:
Hypromellose
Talkum
Titandioxid
Eisenoxid rot

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Dieses Arzneimittel erfordert keine besonderen Lagerungsbedingungen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/Aluminiumblister

Packungsgrößen: 21, 3 x 21, 6 x 21 und 13 x 21 Tabletten
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Dieses Arzneimittel kann ein potenzielles Risiko für die Umwelt darstellen (siehe Abschnitt 5.3).

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Bayer Austria Ges.m.b.H.
Wien

8. ZULASSUNGSNUMMER

1-26451

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 26. Mai 2006
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 4.8.2015

10. STAND DER INFORMATION

02.2023

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig