Cleosensa 0,030 mg/3 mg Filmtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Eine Filmtablette enthält 0,03 mg Ethinylestradiol und 3 mg Drospirenon.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Eine Filmtablette enthält 62 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Filmtablette.

Gelbe, glatte, runde Filmtabletten, Maße 5,7 x 3,5 mm.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Orale Kontrazeption.

Bei der Entscheidung, Cleosensa 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 Cleosensa mit dem anderer kombinierter hormonaler Kontrazeptiva (KHK) verglichen werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

In der auf der Blisterpackung angezeigten Reihenfolge wird täglich eine Tablette eingenommen, und zwar immer in etwa zur gleichen Tageszeit und, falls nötig, mit etwas Flüssigkeit. An 21 aufeinanderfolgenden Tagen wird jeweils eine Tablette eingenommen. Die nächste Packung wird nach einem 7-tägigen tablettenfreien Intervall begonnen, in dem es normalerweise zu einer Entzugsblutung kommt. Die Entzugsblutung beginnt meistens am 2. oder 3. Tag nach der Einnahme der letzten Tablette und muss vor dem Anbruch der nachfolgenden Packung noch nicht beendet sein.

Wie ist die Einnahme von Cleosensa zu beginnen?

– ***Bisher (d. h. im letzten Monat) keine hormonalen Kontrazeption***

Die Tabletteneinnahme beginnt an Tag 1 des natürlichen Menstruationszyklus (d. h. am ersten Tag der Regelblutung).

– ***Umstellung von einer anderen hormonalen Kombinationskontrazeption (hormonales Kombinationskontrazeptivum (KHK), Vaginalring oder Transdermalpflaster)***

Die Einnahme von Cleosensa sollte bevorzugt am Tag nach der Einnahme der letzten wirkstoffhaltigen Tablette, spätestens aber am Tag nach dem üblichen einnahmefreien bzw. Placebo-Intervall des bisher eingenommenen hormonalen Kombinationskontrazeptivums beginnen. Wenn zuvor ein Vaginalring oder ein transdermales Pflaster verwendet wurde, sollte die Einnahme von Cleosensa bevorzugt am Tag der Entfernung des Rings bzw. Pflasters, spätestens aber zu dem Zeitpunkt beginnen, an dem die nächste Anwendung fällig gewesen wäre.

– ***Umstellung von einer reinen Gestagenkontrazeption (Gestagen-Pille, -Injektion oder - Implantat) oder einem Gestagen freisetzenden Intrauterinpessar***

Die Umstellung von einer reinen Gestagen-Pille kann jederzeit erfolgen, die Umstellung von einem Implantat oder Intrauterinpessar am Tag der Entfernung und die Umstellung von einem Injektionspräparat, wenn die nächste Injektion fällig gewesen wäre. In allen diesen Fällen sollte die Anwenderin jedoch angewiesen werden, während der ersten 7 Tage der Tabletteneinnahme zusätzlich eine Barrieremethode zu verwenden.

– ***Nach einem Abort im ersten Trimenon***

Die Einnahme kann sofort anschließend beginnen; es sind in diesem Fall keine zusätzlichen Kontrazeptionsmaßnahmen erforderlich.

– ***Nach einer Entbindung oder einem Abort im zweiten Trimenon***

Die Einnahme sollte 21 bis 28 Tage nach einer Entbindung bzw. nach einem Abort im zweiten Trimenon beginnen. Bei einem späteren Beginn sollte die Anwenderin angewiesen werden, während der ersten 7 Tage zusätzlich eine Barrieremethode zu verwenden. Falls in der Zwischenzeit bereits ein Geschlechtsverkehr stattgefunden hat, sollte vor dem Beginn der hormonalen Kontrazeption eine Schwangerschaft ausgeschlossen oder aber bis zum Beginn der ersten Regelblutung mit der Einnahme gewartet werden.

Hinweise für stillende Frauen siehe Abschnitt 4.6.

Vorgehen bei vergessener Tabletteneinnahme

Wenn sich die Einnahme um ***weniger als 12 Stunden*** verzögert, ist der Konzeptionsschutz nicht beeinträchtigt. Die Anwenderin sollte die Tablette einnehmen, sobald sie daran denkt, und die folgenden Tabletten zur üblichen Zeit einnehmen.

Wenn sich die Einnahme um ***mehr als 12 Stunden*** verzögert, kann der Konzeptionsschutz unvollständig sein. Für die Vorgehensweise gelten in diesem Fall die folgenden zwei Grundregeln:

1. Die Tabletteneinnahme darf nie länger als 7 Tage unterbrochen werden.
2. Für die Suppression der Hypothalamus-Hypophysen-Ovar-Achse ist eine mindestens 7-tägige ununterbrochene Tabletteneinnahme erforderlich.

Entsprechend gelten für die tägliche Praxis folgende Empfehlungen:

– ***Woche 1***

Die Einnahme der letzten vergessenen Tablette ist schnellstmöglich nachzuholen, auch wenn dadurch zwei Tabletten gleichzeitig eingenommen werden. Die Einnahme der nachfolgenden Tabletten erfolgt zur üblichen Zeit. Während der nächsten 7 Tage sollte zusätzlich eine Barrieremethode (z. B. Kondome) verwendet werden. Wenn in den vorausgegangenen 7 Tagen Geschlechtsverkehr stattgefunden hat, besteht die Möglichkeit einer Schwangerschaft. Die Wahrscheinlichkeit einer Schwangerschaft ist umso größer, je mehr Tabletten vergessen wurden und je näher an dem üblichen einnahmefreien Intervall die Tablette(n) vergessen wurde(n).

– ***Woche 2***

Die Einnahme der letzten vergessenen Tablette ist schnellstmöglich nachzuholen, auch wenn dadurch zwei Tabletten gleichzeitig eingenommen werden. Die Einnahme der nachfolgenden Tabletten erfolgt zur üblichen Zeit. Sofern die Tabletten an den 7 Tagen vor der ersten versäumten Einnahme regelmäßig eingenommen wurden, sind keine zusätzlichen Kontrazeptionsmaßnahmen erforderlich. Wenn jedoch mehr als eine Tablette vergessen wurde, sollte die Anwenderin angewiesen werden, 7 Tage lang zusätzliche Vorsichtsmaßnahmen zu ergreifen.

– ***Woche 3***

Da das einnahmefreie Intervall bevorsteht, besteht das Risiko einer unvollständigen Kontrazeption. Durch Abänderung des Einnahmeschemas entsprechend einer der beiden unten dargestellten Möglichkeiten kann eine Beeinträchtigung der Kontrazeption jedoch vermieden werden und es sind dann keine zusätzlichen Kontrazeptionsmaßnahmen erforderlich, sofern in den 7 Tagen vor der ersten vergessenen Einnahme alle Tabletten korrekt eingenommen wurden. Wenn das nicht der Fall ist, sollte die Anwenderin entsprechend der ersten der beiden dargestellten Möglichkeiten vorgehen und für die folgenden 7 Tage zusätzliche Vorsichtsmaßnahmen ergreifen.

1. Die Einnahme der letzten vergessenen Tablette ist schnellstmöglich nachzuholen, auch wenn dadurch zwei Tabletten gleichzeitig eingenommen werden. Die Einnahme der weiteren Tabletten erfolgt zur üblichen Zeit. Wenn die Packung aufgebraucht ist, wird die Einnahme ohne Unterbrechung (d. h. ohne tablettenfreies Intervall) mit der nächsten Blisterpackung fortgesetzt. Die Anwenderin wird in diesem Fall voraussichtlich bis zum Ende der zweiten Packung keine Entzugsblutung bekommen, aber es können Durchbruchblutungen oder Schmierblutungen unter der Tabletteneinnahme auftreten.
2. Alternativ kann die Anwenderin angewiesen werden, die Einnahme der Tabletten aus der aktuellen Blisterpackung abzubrechen und ein (einschl. der Tage mit vergessener Einnahme) bis zu 7 Tage langes tablettenfreies Intervall einzuhalten. Anschließend wird die Einnahme mit der nächsten Blisterpackung fortgesetzt.

Wenn nach einer versäumten Tabletteneinnahme in der nachfolgenden einnahmefreien Phase keine Entzugsblutung auftritt, ist an die Möglichkeit einer Schwangerschaft zu denken.

Verhalten bei gastrointestinalen Beschwerden

Bei ausgeprägten gastrointestinalen Störungen (z. B. Erbrechen oder Diarrhö) werden die Tabletten möglicherweise unvollständig resorbiert und es sollten zusätzliche Kontrazeptionsmaßnahmen ergriffen werden. Wenn innerhalb von 3 – 4 Stunden nach der Einnahme einer Tablette Erbrechen auftritt, sollte eine weitere (Ersatz-)Tablette baldmöglichst eingenommen werden. Diese Ersatztablette ist möglichst innerhalb von 12 Stunden nach der üblichen Tabletteneinnahme einzunehmen. Falls mehr als 12 Stunden vergangen sind, ist entsprechend den obigen Empfehlungen zum „Vorgehen bei vergessener Tabletteneinnahme“ vorzugehen. Wenn die Anwenderin eine Verschiebung ihres üblichen Einnahmeschemas vermeiden möchte, muss sie die Ersatztablette(n) aus einer anderen Blisterpackung entnehmen.

Verschiebung einer Entzugsblutung

Um eine Menstruationsblutung zu verzögern, kann die Anwenderin ohne tablettenfreies Intervall mit der Einnahme von Cleosensa aus der nächsten Blisterpackung fortfahren. Dies kann sie so lange fortsetzen, wie gewünscht, bis die wirkstoffhaltigen Tabletten aus der zweiten Packung aufgebraucht sind. Während der Verlängerungsphase können Durchbruch- oder Schmierblutungen auftreten. Nach dem üblichen tablettenfreien Intervall wird dann die regelmäßige Einnahme von Cleosensa wieder aufgenommen.

Um die Menstruationsblutung auf einen anderen als den üblichen Wochentag zu verschieben, kann die Anwenderin das bevorstehende einnahmefreie Intervall um beliebig viele Tage verkürzen. Je kürzer das verbleibende Intervall ausfällt, umso höher ist die Wahrscheinlichkeit, dass keine Entzugsblutung auftritt; stattdessen können (wie bei der Verzögerung der Menstruationsblutung) Durchbruch- oder Schmierblutungen während der Einnahme der nächsten Blisterpackung auftreten.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

4.3 Gegenanzeigen

Kombinierte hormonale Kontrazeptiva (KHK) dürfen unter den folgenden Bedingungen nicht angewendet werden. Falls eine dieser Bedingungen während der der KHK-Anwendung zum ersten Mal auftritt, beenden Sie unverzüglich die Einnahme.

- Vorliegen einer oder Risiko für eine venöse Thromboembolie (VTE)
  - Venöse Thromboembolie – bestehende VTE (auch 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), Antithrombin-III-Mangel, Protein-C- Mangel oder Protein-S-Mangel
  - Größere Operationen mit längerer Immobilisierung (siehe Abschnitt 4.4)
  - Hohes Risiko für eine venöse Thromboembolie aufgrund mehrerer Risikofaktoren (siehe Abschnitt 4.4)
- Vorliegen einer oder Risiko für eine arterielle Thromboembolie (ATE)
  - Arterielle Thromboembolie – bestehende ATE, ATE in der Vorgeschichte (z. B. Myokardinfarkt) oder Erkrankung im Prodromalstadium (z. B. Angina pectoris)
  - Zerebrovaskuläre Erkrankung – bestehender Schlaganfall, Schlaganfall oder prodromale Erkrankung (z. B. transitorische ischämische Attacke [TIA]) in der Vorgeschichte
  - Bekannte erbliche oder erworbene Prädisposition für eine arterielle Thromboembolie, wie z. B. Hyperhomocysteinämie und Antiphospholipid-Antikörper (Anticardiolipin- Antikörper, Lupusantikoagulans)
  - Migräne mit fokalen neurologischen Symptomen in der Vorgeschichte
  - Hohes Risiko für eine arterielle Thromboembolie aufgrund mehrerer Risikofaktoren (siehe Abschnitt 4.4) oder eines schwerwiegenden Risikofaktors wie:
    - Diabetes mellitus mit Gefäßschädigung
    - Schwere Hypertonie
    - Schwere Dyslipoproteinämie
- Aktuell bestehende oder anamnestisch bekannte schwere Leberfunktionsstörung, solange sich die Leberwerte noch nicht normalisiert haben
- Schwere Nierenfunktionsstörung oder akutes Nierenversagen
- Aktuell bestehende oder anamnestisch bekannte benigne oder maligne Lebertumoren
- Aktuell bestehende oder vermutete hormonabhängige maligne Tumoren (z. B. Genitaltumoren oder Mammakarzinom)
- Nicht abgeklärte vaginale Blutungen
- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Warnhinweise

Die Eignung von Cleosensa 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 Cleosensa beendet werden sollte.

Die Möglichkeit einer Antikoagulantientherapie sollte ebenfalls in Betracht gezogen werden. Aufgrund der Teratogenität der Gerinnungshemmer (Kumarine) sollte eine alternative Kontrazeption eingeleitet werden.

Risiko für eine venöse Thromboembolie (VTE)

Die Anwendung jedes kombinierten hormonalen Kontrazeptivums (KHK) erhöht das Risiko für eine venöse Thromboembolie (VTE) im Vergleich zur Nichtanwendung. Arzneimittel, die Levonorgestrel, Norgestimat oder Norethisteron enthalten, sind mit dem geringsten Risiko für eine VTE verbunden. Andere Arzneimittel, wie Cleosensa, 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 Cleosensa, 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 Frauen kann das Risiko jedoch 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.

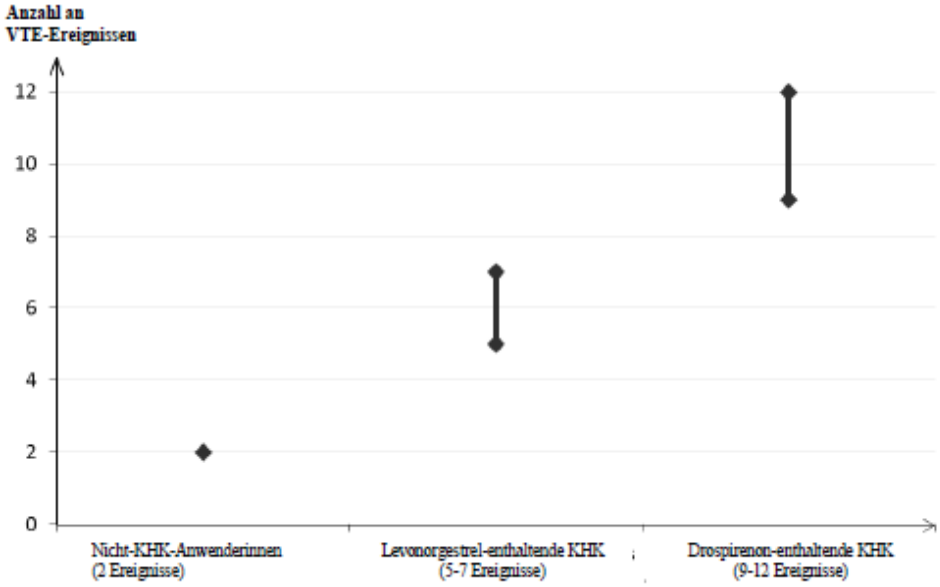
VTE verlaufen in 1 - 2 % der Fälle tödlich.

[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

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).

Cleosensa 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).

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. Eine antithrombotische Therapie muss erwogen werden, wenn Cleosensa nicht vorab abgesetzt wurde.
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.	
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 des Beginns oder Fortschreitens einer Venenthrombose.
Das erhöhte Risiko einer Thromboembolie in der Schwangerschaft und insbesondere während der 6- wöchigen Dauer des Wochenbetts muss berücksichtigt werden (Informationen zur „Schwangerschaft und Stillzeit" siehe Abschnitt 4.6).

Symptome einer VTE (tiefe Beinvenenthrombose und Lungenembolie)

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

Bei einer tiefen Beinvenenthrombose (TVT) können folgende Symptome auftreten:

- Unilaterale Schwellung des Beins und/oder Fußes oder entlang einer Beinvene;
- Schmerz oder Druckschmerz im Bein, der möglicherweise nur beim Stehen oder Gehen bemerkt wird;
- Erwärmung des betroffenen Beins; gerötete oder entfärbte Haut am Bein.

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). Cleosensa ist kontraindiziert bei Frauen, die einen schwerwiegenden oder mehrere Risikofaktoren für eine ATE haben, die sie einem hohen Risiko für eine Arterienthrombose aussetzen (siehe Abschnitt 4.3). Weist eine Frau mehr als einen Risikofaktor auf, ist es möglich, dass der Anstieg des Risikos das Risikoder Summe der einzelnen Faktoren überteigt– 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/m^2)	Das Risiko nimmt mit steigendem BMI deutlich zu. Besonders wichtig bei Frauen mit zusätzlichen Risikofaktoren.
Familiäre Vorbelastung (jede arterielle Thromboembolie bei einem Geschwister oder Elternteil, insbesondere in relativ jungen Jahren, d. h. jünger als 50 Jahre).	Bei Verdacht auf eine genetische Prädisposition ist die Frau zur Beratung an einen Spezialisten zu überweisen, bevor eine Entscheidung über die Anwendung eines KHKs getroffen wird.
Migräne	Ein Anstieg der Häufigkeit oder des Schweregrads der Migräne während der Anwendung von KHK (die einem zerebrovaskulären Ereignis vorausgehen kann) kann ein Grund für ein sofortiges Absetzen sein.
Andere Erkrankungen, die mit unerwünschten Gefäßereignissen verknüpft sind.	Diabetes mellitus, Hyperhomocysteinämie, Erkrankung der Herzklappenund 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:

- Plötzliche 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
In einigen epidemiologischen Studien wurde berichtet, dass die langfristige (> 5 Jahre) Einnahme von KHK das Risiko für die Entwicklung eines Zervixkarzinoms erhöht. Es ist allerdings weiterhin umstritten, inwieweit dieser Befund Störvariablen wie Sexualverhalten und anderen Faktoren, z. B. HPV-Infektionen, zuzurechnen ist.
In einer Metaanalyse von 54 epidemiologischen Studien wurde ein leicht erhöhtes Brustkrebsrisiko (relatives Risiko = 1,24) für Frauen beschrieben, die aktuell KHK einnahmen. Nach dem Ende der KHK-Einnahme normalisierte sich das erhöhte Risiko im Verlauf von 10 Jahren allmählich. Da Mammakarzinome bei Frauen unter 40 Jahren selten auftreten, ist die Anzahl zusätzlicher Brustkrebsfälle bei aktuellen und ehemaligen KHK-Anwenderinnen nur gering im Vergleich zum Gesamtbrustkrebsrisiko. Aus den Studien lässt sich auch kein kausaler Zusammenhang belegen. Die beobachtete Risikozunahme kann durch eine frühzeitigere Diagnosestellung bei den KHK- Anwenderinnen, durch die biologischen Wirkungen der KHK oder aber durch beide Faktoren zusammen bedingt gewesen sein. Mammakarzinome wurden bei den aktuellen und ehemaligen KHK- Anwenderinnen tendenziell in einem früheren Stadium diagnostiziert als bei den Frauen, die niemals ein KHK eingenommen hatten.
In seltenen Fällen wurden benigne, noch seltener auch maligne Lebertumoren bei Frauen beschrieben, die KHK einnahmen. In Einzelfällen führten diese Tumoren zu lebensbedrohlichen abdominellen Blutungen. Entwickeln sich unter der Einnahme von KHK starke Oberbauchschmerzen, eine Lebervergrößerung oder Zeichen einer abdominellen Blutung, muss differenzialdiagnostisch auch an einen Lebertumor gedacht werden.
Bei Einnahme höher dosierter KHK (0,05 mg Ethinylestradiol) nimmt das Risiko für Endometrium- und Ovarialkarzinome ab. Ob dies auch für niedriger dosierte KHK gilt, ist bisher nicht bekannt.

Weitere Erkrankungen
Der Gestagen-Bestandteil in Cleosensa ist ein Aldosteronantagonist mit kaliumsparenden Eigenschaften. In den meisten Fällen ist kein Anstieg des Kaliumspiegels zu erwarten. In einer klinischen Studie wurde jedoch bei einigen Patientinnen mit leichter bis mittelstarker Nierenfunktionseinschränkung und Komedikation mit einem kaliumsparenden Arzneimittel ein leichter, nicht signifikanter Anstieg des Kaliumspiegels unter Drospirenon beobachtet. Aus diesem Grund wird empfohlen, bei niereninsuffizienten Patientinnen mit grenzwertig hohen Kaliumspiegeln, insbesondere bei gleichzeitiger Einnahme von kaliumsparenden Arzneimitteln, die Serumkaliumwerte im ersten Behandlungszyklus zu kontrollieren (siehe auch Abschnitt 4.5).
Bei einer Hypertriglyzeridämie (oder entsprechenden familiären Belastung) ist das Risiko für die Entwicklung einer Pankreatitis unter Einnahme von KHK erhöht.
Bei vielen Frauen wurde unter Einnahme von KHK ein geringfügiger Blutdruckanstieg beobachtet; klinisch relevante Blutdruckerhöhungen sind jedoch selten. Nur in diesen seltenen Fällen ist es sinnvoll, das KHK sofort abzusetzen. Falls bei einer vorbestehenden Hypertonie unter KHK- Einnahme anhaltend erhöhte Blutdruckwerte auftreten oder eine relevante Blutdruckerhöhung nicht ausreichend auf eine antihypertensive Therapie anspricht, muss das KHK abgesetzt werden. Die KHK-Einnahme kann, soweit dies als sinnvoll erachtet wird, wieder aufgenommen werden, wenn eine Normalisierung des Blutdrucks durch die antihypertensive Therapie gelungen ist.
Für die folgenden Erkrankungen wurden Neuerkrankungen oder Verschlechterungen während der Schwangerschaft oder unter Einnahme von KHK beschrieben (wobei keine schlüssigen Hinweise auf einen Zusammenhang mit der KHK-Einnahme vorliegen): Ikterus und/oder Pruritus bei Cholestase, Bildung von Gallensteinen, Porphyrie, systemischer Lupus erythematodes, hämolytisch-urämisches Syndrom, Chorea minor (Sydenham), Herpes gestationis, Hörverlust durch Otosklerose.

Bei Frauen mit hereditärem Angioödem können exogen zugeführte Östrogene Symptome eines Angioödems hervorrufen oder verstärken.
Akute oder chronische Leberfunktionsstörungen können eine Unterbrechung der KHK-Einnahme erforderlich machen, bis sich die Leberwerte wieder normalisiert haben. Rezidiviert ein cholestatischer Ikterus/Pruritus, der zuvor während einer Schwangerschaft oder Einnahme von Geschlechtshormonen aufgetreten ist, müssen KHK abgesetzt werden.
KHK beeinflussen möglicherweise die periphere Insulinempfindlichkeit und Glukosetoleranz, aber es gibt bisher keine Hinweise, dass die Therapie bei Diabetikerinnen unter Einnahme niedrig dosierter KHK (mit < 0,05 mg Ethinylestradiol) deshalb geändert werden müsste. Jedoch sollten Diabetikerinnen, die KHK einnehmen, vor allem in der Anfangsphase der KHK-Therapie besonders sorgfältig überwacht werden.
Bei endogenen Depressionen, Anfallsleiden, Morbus Crohn und Colitis ulcerosa wurden Verschlechterungen unter Einnahme von KHK beobachtet.
Insbesondere bei Frauen, die schon einmal ein Chloasma gravidarum entwickelt haben, kann gelegentlich ein Chloasma auftreten. Frauen mit einer Chloasma-Neigung sollten daher unter Einnahme von KHK Sonnen- und UV-Strahlung meiden.
Dieses Arzneimittel enthält 62 mg Lactose-Monohydrat pro Tablette. Patientinnen mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption, die eine lactosefreie Diät einhalten müssen, sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Ärztliche Untersuchung und Beratung

Vor der Einleitung oder Wiederaufnahme der Behandlung mit Cleosensa 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 Cleosensa 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.

Beeinträchtigung der Wirksamkeit

Die Wirksamkeit der KHK kann beispielsweise durch vergessene Tabletteneinnahme (siehe Abschnitt 4.2), gastrointestinale Störungen während der Einnahme (siehe Abschnitt 4.2) oder eine Begleitmedikation (siehe Abschnitt 4.5) beeinträchtigt werden.

Einschränkung der Zykluskontrolle

Bei allen KHK können, insbesondere in den ersten Monaten der Anwendung, Blutungsunregelmäßigkeiten (Schmierblutungen oder Durchbruchblutungen) auftreten. Eine Abklärung von Blutungsunregelmäßigkeiten ist daher erst nach einer Einstellungszeit von etwa drei Zyklen sinnvoll.
Falls Blutungsunregelmäßigkeiten andauern oder nach einer Phase regelmäßiger Zyklen auftreten, sind nichthormonale Ursachen in Betracht zu ziehen und entsprechende diagnostische Maßnahmen zum Ausschluss eines Malignoms oder einer Schwangerschaft einzuleiten. Dabei kann auch eine Kürettage indiziert sein.
In einigen Fällen bleibt die Entzugsblutung während des tablettenfreien Intervalls aus. Wenn das KHK zuvor entsprechend den Empfehlungen in Abschnitt 4.2 eingenommen wurde, ist eine Schwangerschaft unwahrscheinlich. Wenn das KHK jedoch nicht vorschriftsmäßig eingenommen wurde oder wenn zwei Entzugsblutungen ausbleiben, muss eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden, bevor die Kontrazeption mit dem KHK fortgesetzt wird.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Hinweis: Zur Identifikation potenzieller Wechselwirkungen sind die Arzneimittelinformationen aller Begleitmedikamente hinzuzuziehen.

Wirkungen anderer Arzneimittel auf Cleonsensa

Wechselwirkungen können auftreten mit Arzneimitteln, die mikrosomale Enzyme induzieren, was zu einer erhöhten Clearance der Sexualhormone sowie zu Durchbruchblutungen und/oder mangelndem Kontrazeptionsschutz führen kann.

Handhabung

Eine Enzyminduktion kann bereits nach einigen Tagen der Behandlung beobachtet werden. Eine maximale Enzyminduktion wird im Allgemeinen innerhalb von einigen Wochen beobachtet. Nach dem Absetzen der Arzneimitteltherapie kann die Enzyminduktion noch 4 Wochen anhalten.

Kurzzeitbehandlung

Frauen, die mit enzyminduzierenden Arzneimitteln behandelt werden, sollen vorübergehend eine Barrieremethode oder eine andere Kontrazeptionsmethode zusätzlich zu dem KHK anwenden. Die Barrieremethode muss während der gesamten Dauer der Begleittherapie und noch 28 Tage nach deren Absetzen angewendet werden.

Wenn die Begleittherapie über das Ende der Tabletten in der KHK-Packung hinaus andauert, muss die nächste KHK-Packung direkt nach der vorigen begonnen werden, ohne das übliche tablettenfreie Intervall.

Langzeitbehandlung

Bei Frauen unter einer Langzeitbehandlung mit enzyminduzierenden Substanzen wird die Anwendung einer anderen zuverlässigen, nichthormonalen Kontrazeption empfohlen.

In der wissenschaftlichen Literatur wurden die folgenden Wechselwirkungen beschrieben:

Substanzen, die die Clearance von KHK steigern (verringerte Wirksamkeit der KHK durch Enzyminduktion), z. B.:

Barbiturate, Bosentan, Carbamazepin, Phenytoin, Primidon, Rifampicin und die HIV-Medikamente Ritonavir, Nevirapin und Efavirenz und möglicherweise auch Felbamat, Griseofulvin, Oxcarbazepin, Topiramat und Präparate, die das pflanzliche Arzneimittel Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten.

Substanzen mit unterschiedlichen Wirkungen auf die Clearance von KHK

Bei gleichzeitiger Anwendung mit KHK können viele Kombinationen von HIV-Proteasehemmern und nichtnukleosidischen Reverse-Transkriptase-Hemmern, einschließlich Kombinationen mit HCV- Hemmern, die Plasmakonzentrationen von Estrogenen oder Gestagenen steigern oder senken. Die Auswirkungen dieser Veränderungen kann in einigen Fällen klinisch relevant sein.

Die Fachinformationen der HIV-/HCV-Begleitmedikationen sind daher heranzuziehen, um potenzielle Wechselwirkungen und entsprechende Empfehlungen zu erkennen. Im Zweifelsfall müssen Frauen unter einer Therapie mit Proteasehemmern oder nichtnukleosidischen Reverse-Transkriptase- Hemmern eine zusätzliche Barrieremethode zur Kontrazeption anwenden.

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

Wirkungen von Cleonsensa auf andere Arzneimittel

Hormonale Kontrazeptiva können den Metabolismus anderer Arzneimittel beeinflussen. Dadurch können die Plasma- und Gewebespiegel entweder zunehmen (z. B. bei Ciclosporin) oder abnehmen (z. B. bei Lamotrigin).

In-vitro-Hemmstudien und In-vivo-Wechselwirkungsstudien mit weiblichen Probanden, die Omeprazol, Simvastatin und Midazolam als Marker-Substrat erhielten, zeigten, dass ein Einfluss von Drospirenon in Dosen von 3 mg auf den Metabolismus anderer Wirkstoffe unwahrscheinlich ist.

Weitere Arten von Wechselwirkungen

Bei nierengesunden Patientinnen hatte die gleichzeitige Anwendung von Drospirenon und ACE- Hemmern oder NSAR keine signifikante Auswirkung auf die Serum-Kaliumspiegel. Die Anwendung von Cleonsensa zusammen mit Aldosteronantagonisten oder kaliumsparenden Diuretika wurde jedoch nicht untersucht; in diesem Fall sollte das Serumkalium während des ersten Behandlungszyklus kontrolliert werden (siehe auch Abschnitt 4.4).

Laboruntersuchungen

Die Anwendung steroidaler Kontrazeptiva kann die Ergebnisse bestimmter Laboruntersuchungen beeinflussen, u.a. die serumchemischen Parameter der Leber-, Schilddrüsen-, Nebennieren- und Nierenfunktion, Plasmaspiegel von (Carrier-)Proteinen wie Transcortin (CBG) und Lipid- bzw. Lipoproteinfraktionen, Parameter des Kohlenhydratstoffwechsels sowie der Blutgerinnung und Fibrinolyse. Im Allgemeinen bleiben die Werte innerhalb der entsprechenden Normbereiche.

Drospirenon führt aufgrund seiner leichten antimineralokortikoiden Wirkung zu einem Anstieg der Plasmareninaktivität und des Plasma-Aldosteronspiegels.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die Anwendung von Cleosensa ist während der Schwangerschaft nicht indiziert.

Wenn unter der Anwendung von Cleosensa eine Schwangerschaft eintritt, muss das Präparat umgehend abgesetzt werden. Umfangreiche epidemiologische Studien zeigten jedoch weder ein erhöhtes Fehlbildungsrisiko für Kinder, deren Mütter vor der Schwangerschaft KHK eingenommen hatten, noch teratogene Wirkungen, wenn KHK versehentlich während einer Schwangerschaft eingenommen wurden.

In Tierstudien zeigten sich unerwünschte Wirkungen während der Trächtigkeit und Laktation (siehe Abschnitt 5.3). Basierend auf diesen an Tieren gewonnen Daten sind unerwünschte Wirkungen aufgrund der hormonalen Aktivität der Wirkstoffe nicht auszuschließen. Aus der allgemeinen Erfahrung mit KHK in der Schwangerschaft ergeben sich jedoch keine Hinweise auf tatsächlich eintretende unerwünschte Wirkungen beim Menschen.

Die verfügbaren Informationen zur Anwendung von Cleosensa während der Schwangerschaft sind zu begrenzt, um Schlussfolgerungen bezüglich negativer Auswirkungen von Cleosensa auf die Schwangerschaft oder die Gesundheit des Fetus bzw. Neugeborenen zuzulassen. Bisher stehen keine relevanten epidemiologischen Daten zur Verfügung.

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

Das Stillen kann beeinträchtigt sein, da unter KHK die Zusammensetzung der Muttermilch verändert und die Menge vermindert ist. Daher sollte die Anwendung von KHK generell nicht empfohlen werden, bevor das gestillte Kind vollständig entwöhnt ist. Kontrazeptive Steroidhormone und/oder ihre Metaboliten können während der KHK-Anwendung in geringen Mengen in die Muttermilch übertreten und Auswirkungen für 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. Bei den Anwenderinnen von KHK wurden diesbezüglich keine Auswirkungen festgestellt.

4.8 Nebenwirkungen

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse unter Anwendung von KHK sind in Abschnitt 4.4 zusammengestellt.

Die folgenden unerwünschten Arzneimittelreaktionen wurden während der Anwendung von Cleosensa beobachtet:

In der untenstehenden Tabelle sind die unerwünschten Wirkungen nach MedDRA-Systemorganklassen aufgeführt. Die Häufigkeiten basieren auf den Daten aus den klinischen Studien.

Sehr häufig: ≥ 1/10
Häufig: ≥ 1/100 bis < 1/10
Gelegentlich: ≥ 1/1.000 bis < 1/100
Selten: ≥ 1/10.000 bis < 1/1.000
Sehr selten: < 1/10.000
Nicht bekannt: Häufigkeit aufgrund der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Systemorganklasse	***Häufigkeit der unerwünschten Reaktionen***		
	Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)	***Gelegentlich*** (≥ 1/1000 bis < 1/100)	***Selten*** (≥ 1/10.000 bis < 1/1000)
Erkrankungen des Immunsystems			Allergische Reaktion Asthma
Psychiatrische Erkrankungen	Depressive Stimmung		
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerz		
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Hypakusis
Gefäßerkrankungen	Migräne	Hypertonie Hypotonie	Venöser Thromboembolismus Arterieller Thromboembolismus
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit	Erbrechen Diarrhö	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Akne Ekzem Pruritus Alopezie	Erythema nodosum Erythema multiforme
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Menstruationsstörung Zwischenblutung Schmerzen/Berührungsempfindlichkeit der Brust Fluor vaginalis Vaginalcandidiasis	Brustdrüsenvergrößerung Veränderung der Libido Vaginitis	Sekretabsonderung aus der Brust
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Flüssigkeitseinlagerung Veränderung des Körpergewichts	

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Über folgende schwerwiegende unerwünschte Nebenwirkungen wurde bei Anwenderinnen von KHK berichtet:

- Ein erhöhtes Risiko für arterielle und venöse thrombotische und thromboembolische Ereignisse einschließlich Myokardinfarkt, Schlaganfall, transitorische ischämische Attacken, Venenthrombose und Lungenembolie wurden bei Anwenderinnen von KHK beobachtet, welche in Abschnitt 4.4. ausführlicher beschrieben werden.
- Hypertonie
- Lebertumoren

- Erkrankungen, für deren Auftreten oder Verschlechterung ein fraglicher Zusammenhang mit KHK besteht: Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, Anfallsleiden, Uterusmyome, Porphyrie, systemischer Lupus erythematodes, Herpes gestationis, Chorea minor (Sydenham), hämolytisch-urämisches Syndrom, cholestatischer Ikterus
- Chloasma
- Akute oder chronische Leberfunktionsstörungen können eine Unterbrechung der KHK- Einnahme erforderlich machen, bis sich die Leberwerte wieder normalisiert haben.
- Bei Anwenderinnen mit hereditärem Angioödem kann die exogene Östrogenzufuhr Symptome eines Angioödems auslösen oder verstärken.

Die Brustkrebsinzidenz ist bei Anwenderinnen von KHK geringfügig erhöht. Da Mammakarzinome bei Frauen unter 40 Jahren selten auftreten, ist die Anzahl zusätzlicher Brustkrebsfälle jedoch gering im Vergleich zum Gesamtbrustkrebsrisiko. Ob ein Kausalzusammenhang mit der Einnahme von KHK besteht, ist nicht bekannt. Weitere Informationen siehe Abschnitt 4.3 und 4.4.

Wechselwirkungen

Wechselwirkungen zwischen anderen Arzneimitteln (Enzyminduktoren) und oralen Kontrazeptiva können zu Durchbruchblutungen und/oder Versagen der Kontrazeption führen (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

Es liegen keine Erfahrungen zur Überdosierung mit Cleosensa vor. Basierend auf den allgemeinen Erfahrungen mit KHK sind Übelkeit, Erbrechen sowie bei jungen Mädchen eine leichte Vaginalblutung als Symptome einer Überdosierung möglich. Ein Antidot ist nicht verfügbar; die Behandlung sollte symptomatisch erfolgen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Gestagene und Estrogene, fixe Kombinationen;
ATC-Code: G03AA12
Pearl-Index für Methodenversagen: 0,09 (Obergrenze des zweiseitigen 95% -Konfidenzintervalls: 0,32).
Gesamt-Pearl-Index (Methodenversagen + Anwendungsfehler): 0,57 (Obergrenze des zweiseitigen 95% -Konfidenzintervalls: 0,90)

Die kontrazeptive Wirkung von Cleosensa basiert auf dem Zusammenspiel mehrerer Faktoren, vor allem von Ovulationshemmung und Endometriumveränderungen.

Cleosensa ist ein hormonales Kombinationskontrazeptivum mit Ethinylestradiol und dem Gestagen Drospirenon. In therapeutischer Dosierung hat Drospirenon auch antiandrogene und leicht antimineralokortikoide Eigenschaften; es zeigt jedoch keine Estrogen-, Glukokortikoid- oder Antiglukokortikoid-Wirkungen. Dies verleiht Drospirenon ein pharmakologisches Profil, das dem des natürlichen Hormons Progesteron sehr nahe kommt.

Klinische Studien zeigen, dass die leicht antimineralokortikoiden Eigenschaften von Cleosensa zu einem schwachen antimineralokortokoiden Effekt führen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Drospirenon

Resorption

Nach oraler Einnahme wird Drospirenon rasch und fast vollständig resorbiert. Etwa 1 – 2 Stunden nach einmaliger Einnahme werden im Serum die maximalen Wirkstoffkonzentrationen 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 Sexualhormon-bindendes Globulin (SHBG) oder Transcortin (CBG). Nur 3 – 5% des gesamten Wirkstoffs im Serum liegt 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. Beide Metaboliten werden ohne Beteiligung des P450-Systems gebildet. Drospirenon wird in geringem Ausmaß durch Cytochrom-P450 3A4 metabolisiert und zeigte in vitro Hemmaktivität gegen die Cytochrom-P450-Enzyme 3A4, 1A1, 2C9 und 2C19.

Elimination

Die metabolische Clearance von Drospirenon im Serum beträgt 1,5 ± 0,2 ml/min/kg. Drospirenon wird nur in Spuren in unveränderter Form ausgeschieden. Seine Metaboliten werden im Verhältnis von ungefähr 1,2 zu 1,4 mit dem Stuhl und mit dem Urin ausgeschieden. Die Halbwertszeit der Metabolitenexkretion über Urin und Stuhl beträgt ungefähr 40 Stunden.

Steady-State-Bedingungen

Im Verlauf eines Behandlungszyklus werden die maximalen Steady-State-Konzentrationen von etwa 70 ng/ml im Serum nach etwa 8 Behandlungstagen erreicht. Die Drospirenon-Serumspiegel akkumulierten etwa um den Faktor 3 infolge des Verhältnisses von terminaler Halbwertszeit und Dosisintervall.

Besondere Gruppen von Anwenderinnen

Auswirkungen einer Niereninsuffizienz

Die Steady-State-Serumspiegel von Drospirenon waren bei Frauen mit leichter Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance CLcr 50 – 80 ml/min) vergleichbar mit denen von Frauen mit normaler Nierenfunktion. Bei Frauen mit mittelschwerer Niereninsuffizienz (CLcr 30 – 50 ml/min) lagen sie im Mittel um 37% höher als bei Frauen mit normaler Nierenfunktion; die Behandlung mit Drospirenon wurde jedoch auch von Frauen mit leichter bis mittelschwerer Niereninsuffizienz gut vertragen. Die Drospirenon-Behandlung hatte keinen klinisch signifikanten Einfluss auf die Kaliumkonzentration im Serum.

Auswirkungen einer Leberinsuffizienz

In einer Einzeldosisstudie war die orale Clearance (CL/F) bei Probandinnen mit mittelschwerer Leberinsuffizienz um ca. 50% geringer als bei Probandinnen mit normaler Leberfunktion. Die beobachtete Abnahme der Drospirenon-Clearance bei Probandinnen mit mittelschwerer 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 über die obere Grenze des Normalbereichs hinaus zu beobachten. Drospirenon wird somit von Patientinnen mit leichter bis mittelschwerer Leberinsuffizienz (Child-Pugh B) gut vertragen.

Ethnische Gruppen

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

Ethinylestradiol

Resorption

Nach der Einnahme wird Ethinylestradiol schnell und vollständig resorbiert. Der Plasma- Spitzenspiegel von 100 pg/ml wird nach Gabe von 30 µg innerhalb von 1 – 2 Stunden erreicht. Ethinylestradiol unterliegt einem ausgeprägten First-Pass-Metabolismus, der interindividuell sehr unterschiedlich sein kann. Die absolute Bioverfügbarkeit liegt bei ca. 45% .

Verteilung

Ethinylestradiol hat ein scheinbares Verteilungsvolumen von 5 l/kg und liegt im Serum zu etwa 98% proteingebunden vor. Ethinylestradiol induziert die Bildung von SHBG und CBG in der Leber: Während einer Behandlung mit 30 µg Ethinylestradiol nimmt die Plasmakonzentration von SHBG von 70 auf etwa 350 nmol/l zu.

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

Biotransformation

Ethinylestradiol wird vollständig metabolisiert (metabolische Plasmaclearance 5 ml/min/kg).

Elimination

Ethinylestradiol wird nur in unbedeutendem Ausmaß in unveränderter Form ausgeschieden. Seine Metaboliten werden im Verhältnis 4 : 6 über den Urin und die Galle ausgeschieden. Die Halbwertszeit der Metabolitenausscheidung liegt bei ungefähr 1 Tag, die Eliminationshalbwertszeit bei 20 Stunden.

Steady-State-Bedingungen

Steady-State-Bedingungen werden in der zweiten Hälfte eines Behandlungszyklus erreicht; die Serumspiegel von Ethinylestradiol akkumulieren um einen Faktor von etwa 1,4 bis 2,1.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Bei Labortieren beschränkten sich die Effekte von Drospirenon und Ethinylestradiol auf die bekannten pharmakologischen Wirkungen. Im Einzelnen zeigten Studien zur Reproduktionstoxizität embryotoxische und fetotoxische Wirkungen bei Versuchstieren, die als speziesspezifisch bewertet wurden. Bei höheren Expositionen als den unter normaler Anwendung von Cleosensa erreichten wurden Auswirkungen auf die sexuelle Differenzierung bei Rattenfeten, nicht aber bei Affenfeten beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:
Lactose-Monohydrat
Maisstärke
vorverkleisterte Maisstärke
Crospovidon
Povidon K-30 (E1201)
Croscarmellose-Natrium
Polysorbat 80
Magnesiumstearat (E572)
Filmüberzug:
Polyvinylalkohol, teilweise hydrolysiert
Titandioxid (E171)
Macrogol 3350
Talkum (E553b)
Eisenoxid gelb (E172)

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
Blisterpackungen mit Durchdrückfolie aus Aluminium und PVC/PVDC-Folie.
Packungsgrößen:
1 x 21 Filmtabletten
2 x 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 und sonstige Hinweise zur Handhabung
Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. Inhaber der Zulassung
Actavis Group PTC ehf.
Reykjavikurvegur 76 - 78
220 Hafnarfjördur
Island

8. Zulassungsnummer
135539

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung
25. April 2014

10. Stand der Information
Oktober 2015

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht
Rezept- und apothekenpflichtig.