ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Melleva 150 Mikrogramm / 30 Mikrogramm Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

21 gelbe Filmtabletten (wirkstoffhaltige Tabletten):
Eine Tablette enthält 0,15 mg Levonorgestrel und 0,03 mg Ethinylestradiol
Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Jede Tablette enthält 84,32 mg Lactose-Monohydrat.

7 weiße Placebo-Filmtabletten (wirkstofffreie Tabletten):
Die Tabletten enthalten keinen Wirkstoff.
Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Jede Tablette enthält 89,50 mg Lactose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.
Wirkstoffhaltige Tablette: Gelb, rund, ca. 6 mm Durchmesser und weniger als 4 mm hoch.
Placebo-Tablette: Weiß, rund, ca. 6 mm Durchmesser und 3 – 4 mm hoch.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Orale Kontrazeption
Bei der Entscheidung, Melleva 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 Melleva mit dem anderer kombinierter hormoneller Kontrazeptiva (KHK) verglichen werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Art der Anwendung
Zum Einnehmen.

Dosierung
Wie ist Melleva einzunehmen?
Die Tabletten müssen täglich etwa zur gleichen Zeit in der auf dem Blister angegebenen Reihenfolge eingenommen werden, falls nötig mit etwas Flüssigkeit. Über 28 aufeinander folgenden Tagen muss jeweils eine Tablette täglich eingenommen werden. Mit jedem weiteren Blisterstreifen wird nach der 7-tägigen Placebo-Tabletten Phase begonnen; in der es üblicherweise zu einer Abbruchblutung kommt. Die

Abbruchblutung beginnt in der Regel am 2. bis 3. Tag nach Einnahme der letzten wirkstoffhaltigen Tablette und kann noch andauern, wenn mit der Einnahme aus dem nächsten Streifen begonnen wird.

Wie beginnen Sie die Einnahme von Melleva?

- Keine vorangegangene Einnahme von hormonellen Kontrazeptiva [im letzten Monat]

Mit der Einnahme muss am 1. Tag des natürlichen Zyklus der Frau (1. Tag der Monatsblutung) begonnen werden. Ein Beginn der Einnahme an Tag 2 bis 5 ist möglich, jedoch ist dann während der ersten 7 Tage des Zyklus zusätzlich eine Barrieremethode anzuwenden.

- Wechsel von einem Kombinationspräparat zur hormonellen Kontrazeption (kombiniertes, orales Kontrazeptivum (KOK), Vaginalring, transdermales Pflaster)

Die Einnahme von Melleva soll möglichst am Tag nach der Einnahme der letzten wirkstoffhaltigen Tablette des zuvor eingenommenen KOK begonnen werden, spätestens jedoch am Tag nach dem üblichen tablettenfreien- oder Placebo Intervall des zuvor eingenommenen KOK. Wurde zuvor ein Vaginalring oder ein transdermales Pflaster benutzt, sollte die Frau mit der Einnahme von Melleva vorzugsweise am Tag der Entfernung des Pflasters/Vaginalrings beginnen. Spätestens jedoch am Fälligkeitstag der nächsten Anwendung.

- Wechsel von einem Gestagenmonopräparat (Orales Kontrazeptivum nur mit Gestagen, Injektionspräparat, Implantat) oder von einem Gestagen-freisetzenden Intrauterinsystem (IUS)

Die Frau kann an jedem Tag vom Gestagenmonopräparat wechseln (von einem Implantat oder IUS am Tag der Entfernung, von einem Injektionspräparat wenn die nächste Injektion fällig wäre), jedoch sollte in all diesen Fällen angehalten werden, während der ersten 7 Tage der Tabletteneinnahme zusätzlich eine Barrieremethode anzuwenden.

- Nach einem Abort im ersten Trimenon

Die Frau kann sofort mit der Einnahme beginnen. Tut sie dies, braucht sie keine zusätzlichen empfängnisverhütenden Maßnahmen anzuwenden.

- Nach einer Entbindung oder einem Abort im zweiten Trimenon

Frauen sollten angehalten werden, zwischen Tag 21 und 28 nach einer Entbindung oder einem Abort im zweiten Trimenon zu beginnen. Beginnt sie später, sollte der Frau geraten werden während der ersten 7 Tage zusätzlich eine Barrieremethode anzuwenden. Wenn bereits Geschlechtsverkehr stattgefunden hat, muss vor Beginn der Einnahme des KOK eine Schwangerschaft ausgeschlossen oder die erste Monatsblutung abgewartet werden.

Stillende Frauen, siehe Abschnitt 4.6.

Vorgehen bei vergessener Einnahme

Vergessene Tabletten aus der letzten Reihe des Blisterstreifens sind Placebo-Tabletten und können daher vernachlässigt werden. Sie sollten jedoch verworfen werden, um eine versehentliche Verlängerung der Placebo-Phase zu vermeiden.

Die folgenden Hinweise gelten nur für vergessene wirkstoffhaltige Tabletten (Reihen 1-3 des Blisters):

Nimmt die Anwenderin eine Tablette **weniger als 12 Stunden** zu spät ein, ist der Konzeptionsschutz nicht eingeschränkt. Die Frau sollte die Tablette einnehmen sobald sie sich daran erinnert und weitere Tabletten wieder zur gewohnten Zeit einnehmen.

Nimmt sie eine Tablette **mehr als 12 Stunden zu spät** ein, kann der Konzeptionsschutz herabgesetzt sein. Für das Vorgehen bei vergessener Einnahme gelten die folgenden zwei Grundregeln:

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

Daraus ergeben sich folgende Anweisungen für die tägliche Praxis:

- Woche 1

Die Anwenderin sollte die letzte vergessene Tablette einnehmen sobald sie sich daran erinnert, selbst wenn dies die Einnahme von 2 Tabletten zur gleichen Zeit bedeutet. Die verbleibenden Tabletten nimmt sie dann zur gewohnten Zeit ein. Zusätzlich sollte während der nächsten 7 Tage eine nicht hormonelle Verhütungsmethode wie ein Kondom angewendet werden. Wenn während der 7 Tage zuvor Geschlechtsverkehr stattgefunden hat, sollte die Möglichkeit einer Schwangerschaft in Betracht gezogen werden. Die Wahrscheinlichkeit einer Schwangerschaft ist umso höher, je mehr Tabletten vergessen wurden und je näher die vergessene/n Tablette/n an dem üblichen Placebo-Intervall liegt/liegen.

- Woche 2

Die Anwenderin sollte die letzte vergessene Tablette einnehmen sobald sie sich daran erinnert, selbst wenn dies die Einnahme von 2 Tabletten zur gleichen Zeit bedeutet. Die Einnahme der verbleibenden Tabletten erfolgt dann zur gewohnten Zeit. Vorausgesetzt, dass die Tabletten in den 7 Tagen vor der ersten vergessenen Tablette korrekt eingenommen wurden, sind zusätzliche empfängnisverhütende Maßnahmen nicht erforderlich. Hat sie jedoch mehr als 1 Tablette vergessen, sollte der Frau geraten werden, während der nächsten 7 Tage zusätzliche Verhütungsmethoden anzuwenden.

- Woche 3

Wegen des bevorstehenden Placebo-Intervalls besteht ein akutes Risiko einer reduzierten Verlässlichkeit. Allerdings kann durch Anpassen des Einnahmeschemas ein reduzierter kontrazeptiver Schutz noch verhindert werden. Wenn eine der beiden folgenden Optionen eingehalten wird, sind daher keine zusätzlichen kontrazeptiven Vorsichtsmaßnahmen erforderlich, vorausgesetzt, dass in den 7 Tagen vor der ersten vergessenen Tabletteneinnahme die Frau alle Tabletten korrekt eingenommen hat. Wenn das nicht der Fall ist, sollte sie die erste dieser beiden Optionen befolgen und zusätzliche Vorsichtsmaßnahmen für die nächsten 7 Tage ergreifen:

1. Die letzte vergessene Tablette sollte umgehend eingenommen werden, wenn das Versäumnis bemerkt wird, selbst wenn dies die gleichzeitige Einnahme von 2 Tabletten bedeutet. Die Einnahme der verbleibenden Tabletten wird dann zur gewohnten Zeit fortgesetzt. Die 7 Tabletten der letzten Reihe ohne Wirkstoff (Placebo Tabletten) müssen entsorgt werden Mit der Einnahme der Tabletten aus dem nächsten Blisterstreifen muss sofort nach Beendigung aktuellen Streifens begonnen werden, das heißt, zwischen den beiden Packungen wird keine Pause eingelegt. Es wird dabei wahrscheinlich bis zum Aufbrauchen dieses zweiten Blisterstreifens nicht zur üblichen Abbruchblutung kommen. Es können aber Schmier- und Durchbruchblutungen an Einnahmetagen auftreten.

2. Alternativ kann die Einnahme weiterer wirkstoffhaltiger Tabletten aus dem aktuellen Blisterstreifen abgebrochen werden. Nach der Einnahme der Placebo-Tabletten aus der letzten Reihe des Blisterstreifens über bis zu 7 Tage, einschließlich jener Tage, an denen die Einnahme vergessen wurde, wird die Einnahme der Tabletten aus dem nächsten Blisterstreifen fortgesetzt.

Wenn die Frau Tabletten vergessen hat und nachfolgend keine Abbruchblutung im ersten normalen Placebo-Intervall auftritt, sollte die Möglichkeit einer Schwangerschaft in Betracht gezogen werden.

Verhalten bei gastrointestinalen Störungen
Bei schweren gastrointestinalen Störungen (z.B. Erbrechen oder Diarrhoe) ist die Absorption möglicherweise unvollständig und es sollten zusätzliche empfängnisverhütende Maßnahmen angewendet werden.
Wenn Erbrechen oder schwere Diarrhoe innerhalb von 3 – 4 Stunden nach der Einnahme einer wirkstoffhaltigen Tablette auftritt, sollte sobald wie möglich eine neue (Ersatz) Tablette eingenommen werden. Die neue Tablette sollte, wenn möglich, innerhalb von 12 Stunden nach der üblichen Einnahmezeit genommen werden. Wenn mehr als 12 Stunden verstreichen, gelten die Anwendungshinweise für die Vorgehensweise „Vorgehen bei vergessener Einnahme". Wenn die Frau das gewohnte Einnahmeschema beibehalten möchte, muss sie die zusätzlich einzunehmenden Tabletten aus einem anderen Blisterstreifen nehmen.

Wie man eine Abbruchblutung verschiebt
Um eine Periode zu verschieben, sollte die Frau die Einnahme direkt mit Tabletten aus einem neuen Blisterstreifen von Melleva fortsetzen, ohne die Placebo-Tabletten aus dem aktuellen Blisterstreifen einzunehmen. Die Abbruchblutung kann so lange hinausgeschoben werden wie gewünscht, maximal bis die zweite Packung aufgebraucht ist. Während dieser Zeit kann es zu Durchbruch- oder Schmierblutungen kommen. Nach der Placebo-Phase kann die Einnahme von Melleva wie üblich fortgesetzt werden.

Um den ersten Tag der Periode auf einen anderen Wochentag also üblich zu ändern, kann der Frau geraten werden, die bevorstehende Placebo-Phase um beliebig viele Tage zu verkürzen. Je kürzer das Intervall ist, desto größer ist das Risiko, dass bei ihr keine Abbruchblutung einsetzt und es während der Einnahme aus dem nächsten Blisterstreifen zu Durchbruch- und Schmierblutungen kommt (wie beim Verschieben einer Periode).

<u>Zusätzliche Informationen zu speziellen Populationen</u>

Kinder und Jugendliche
Melleva ist nur für die Anwendung nach der Menarche indiziert.

Ältere Patienten
Nicht anwendbar. Melleva ist nicht für die Anwendung nach der Menarche indiziert.

Patienten mit Leberfunktionsstörungen
Melleva ist bei Frauen mit schwerer Lebererkrankungen kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 und 5.2)

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion
Es wurden keine spezifischen Studien bei Patienten mit Niereninsuffizienz durchgeführt. Die verfügbaren Daten führen nicht zu einer Behandlungsänderung für diese Patientengruppe.

4.3 Gegenanzeigen

Kombinierte hormonelle Kontrazeptiva (KHK) dürfen unten den folgenden Bedingungen nicht angewendet werden. Wenn eine dieser Konditionen zum ersten Mal während einer KHK-Einnahme eintritt, muss die Einnahme sofort beendet werden.

- 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
- bestehende oder vorausgegangene schwere Lebererkrankungen, solange sich die Leberfunktion nicht normalisiert hat,
- bestehende oder vorausgegangene Lebertumoren (gutartig oder bösartig),
- bekannte oder vermutete sexualhormonabhängige maligne Tumoren (z. B. der Genitalorgane oder der Mamma),
- nicht abgeklärte vaginale Blutungen,
- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- Melleva ist kontraindiziert bei der gleichzeitigen Anwendung mit Arzneimitteln, die Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir enthalten, mit Arzneimitteln, die Glecaprevir/Pibrentasvir oder Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir enthalten (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Warnhinweise

Die Eignung von Melleva 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 Melleva beendet werden sollte.
- Bei vermuteter oder bestätigter VTE oder ATE ist das KHK abzusetzen. Wird mit einer antikoagulatorischen Therapie begonnen, sollte eine geeignete alternative Verhütungsmethode aufgrund der Teratogenität der antikoagulatorischen Therapie (Kumarine) initiert werden.
- Kreislauferkrankungen

Risiko für eine venöse Thromboembolie (VTE)

Die Anwendung jedes kombinierten hormonellen 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. Die Entscheidung, Melleva anzuwenden, sollte nach einem Gespräch mit der Frau getroffen werden, bei dem sicherzustellen ist, dass sie Folgendes versteht: das Risiko für eine VTE bei Anwendung von Melleva, wie ihre vorliegenden individuellen Risikofaktoren dieses Risiko beeinflussen, und dass ihr Risiko für VTE in ihrem allerersten Anwendungsjahr am höchsten ist. Es gibt zudem Hinweise, dass das Risiko erhöht ist, wenn die Anwendung eines KHK nach einer Unterbrechung von 4 oder mehr Wochen wieder aufgenommen wird.**

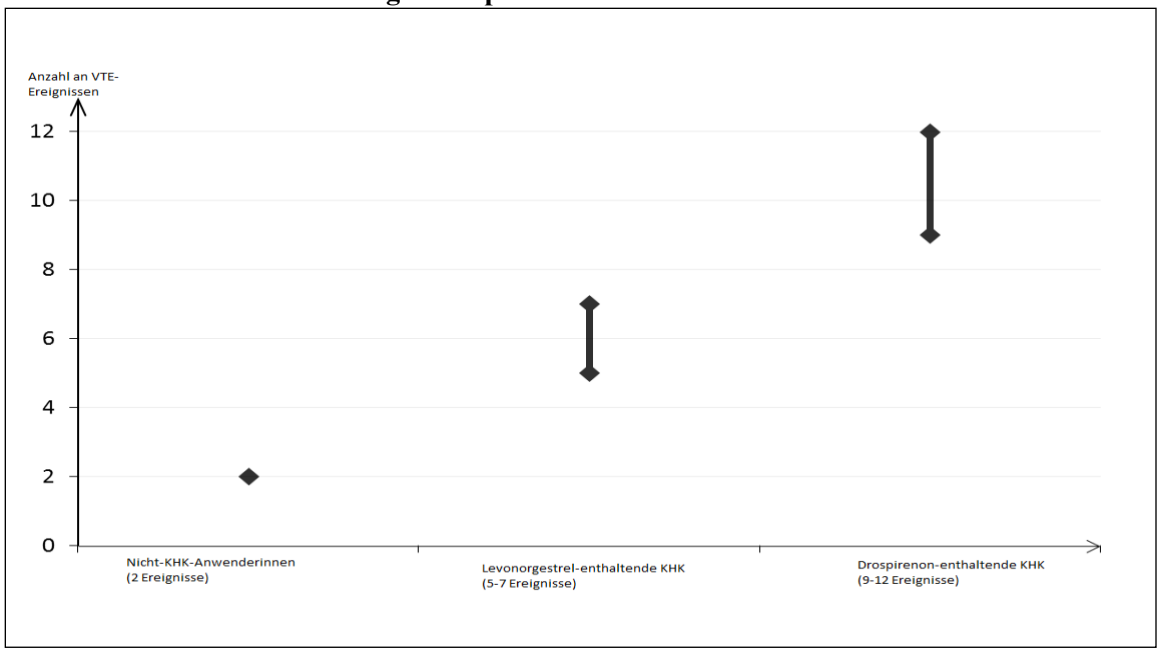
Ungefähr 2 von 10.000 Frauen, die kein KHK anwenden und nicht schwanger sind, erleiden im Verlauf eines Jahres eine VTE. Bei einer einzelnen Frau kann das Risiko jedoch in Abhängigkeit von ihren zugrunde liegenden Risikofaktoren bedeutend höher sein (siehe unten).

Es wird geschätzt, dass im Verlauf eines Jahres 6[1] von 10.000 Frauen, die ein Levonorgestrel-haltiges KHK anwenden, eine VTE erleiden.

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

VTE verlaufen in 1-2% der Fälle tödlich.

Jährliche Anzahl an VTE-Ereignissen pro 10.000 Frauen



1Mittlere Schätzung von 5-7 pro 10.000 Frauenjahren, basierend auf einem relativen Risiko von Levonorgestrel-haltigen KHKs gegenüber Nichtanwendung von ungefähr 2,3 bis 3,6

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).
Melleva 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/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 Tablette (bei einer geplanten Operation mindestens vier Wochen vorher) zu unterbrechen und erst zwei Wochen nach der kompletten Mobilisierung wieder aufzunehmen. Es ist eine andere Verhütungsmethode anzuwenden, um eine ungewollte Schwangerschaft zu verhindern. Eine antithrombotische Therapie muss erwogen werden, wenn Melleva 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 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). Melleva ist kontraindiziert bei Frauen, die einen schwerwiegenden oder mehrere Risikofaktoren für eine ATE haben, die sie einem hohen Risiko für eine Arterienthrombose aussetzen (siehe Abschnitt 4.3). Weist eine Frau mehr als einen Risikofaktor auf, ist es möglich, dass der Anstieg des Risikos das Risiko der Summe der einzelnen Faktoren übersteigt– in diesem Fall muss ihr Gesamtrisiko betrachtet werden. Bei Vorliegen eines ungünstigen Nutzen/Risiko-Verhältnis darf ein KHK nicht verschrieben werden (siehe Abschnitt 4.3).

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, Erkrankung der Herzklappen 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.

Tumorerkrankungen

Einige epidemiologische Studien weisen darauf hin, dass die Langzeitanwendung (mehr als 5 Jahre) von KOK einen Risikofaktor für die Entwicklung eines Zervixkarzinoms darstellt. Es ist jedoch bislang nicht geklärt, in welchem Ausmaß dieses Ergebnis durch andere Faktoren, z. B. Sexualverhalten und das humane Papillomavirus (HPV), beeinflusst wird.

Eine Metaanalyse von 54 epidemiologischen Studien hat ein leicht erhöhtes Brustkrebs-Risiko (RR=1,24) für Frauen ergeben, die aktuell kombinierte orale Kontrazeptiva (KOK) anwenden. Dieses erhöhte Risiko geht innerhalb von 10 Jahren nach Absetzen der KOK allmählich wieder auf das altersentsprechende Grundrisiko zurück. Da Brustkrebs bei Frauen unter 40 Jahren selten auftritt, ist die Anzahl zusätzlicher

Brustkrebserkrankungen bei Anwenderinnen von KOK oder solchen, die früher KOK eingenommen haben, gering im Vergleich zum Gesamtrisiko an Brustkrebs zu erkranken. Diese Studien liefern keinen Kausalitätsnachweis.

Das erhöhte Risiko kann sich durch eine frühere Brustkrebsdiagnose bei Anwenderinnen von KOK oder die biologischen Wirkungen von KOK bzw. eine Kombination von beidem ergeben. Der bei Frauen, die schon einmal KOK angewendet haben, diagnostizierte Brustkrebs scheint klinisch nicht so weit fortgeschritten zu sein wie der, der bei Frauen, die noch nie KOK angewendet haben, diagnostiziert wurde.

Sehr selten wurde über benigne und noch erheblich seltener über maligne Lebertumoren bei Anwendung von KOK berichtet. In Einzelfällen führten diese zu lebensbedrohlichen, intraabdominalen Blutungen. Differentialdiagnostisch sollte an einen Lebertumor gedacht werden, wenn bei Frauen, die KOK anwenden, starke Schmerzen im Oberbauch, Lebervergrößerung oder Zeichen intraabdominaler Blutungen auftreten. Bei der Verwendung von höher dosierten KOKs (50 µg Ethinylestradiol) ist das Risiko für Endometrium- und Eierstockkrebs geringer. Ob dies auch für niedriger dosierte KOKs gilt, muss noch bestätigt werden.

Sonstige Erkrankungen
Frauen mit Hypertriglyceridämie oder mit dieser in der Familienanamnese können bei Anwendung von KOK ein erhöhtes Risiko für Pankreatitis haben.

Obwohl bei vielen Frauen, die KOK anwenden, ein leichter Anstieg des Blutdrucks beobachtet wurde, sind diese Anstiege nur selten klinisch relevant. Nur in diesen Fällen ist eine sofortige Beendigung der Einnahme von KOK gerechtfertigt. Wenn während der KOK-Anwendung bei Frauen mit bestehender Hypertonie weder dauerhaft erhöhte Blutdruckwerte noch ein signifikanter Anstieg des Blutdrucks angemessen auf eine blutdrucksenkende Behandlung ansprechen, muss das KOK abgesetzt werden. Wo es angemessen erscheint, kann die Einnahme von KOK fortgesetzt werden, wenn mit blutdrucksenkender Behandlung normotone Werte erreicht werden können.

Es wurde berichtet, dass während Schwangerschaft und KOK-Anwendung folgende Krankheiten auftraten oder sich verschlimmerten; allerdings ist der Beweis eines Zusammenhangs mit der KOK-Anwendung nicht eindeutig: Gelbsucht und/oder Pruritus hervorgerufen durch Cholestase, Gallensteine, Porphyrie, systemischer Lupus erythematodes, hämolytisch-urämisches Syndrom, Sydenham-Chorea, Herpes gestationis und otosklerosebedingter Hörverlust.

Exogen verabreichte Estrogene können Symptome eines hereditären und erworbenen Angioödems auslösen oder verschlimmern.

Bei akuten oder chronischen Leberfunktionsstörungen muss die KOK-Anwendung unterbrochen werden, bis die Leberfunktionsmarker wieder einen Normalwert zeigen. Wiederholtes Auftreten von cholestatischer Gelbsucht und/oder cholestasebedingter Juckreiz, der ursprünglich während einer Schwangerschaft oder während einer früheren Anwendung von Sexualhormonen auftrat erfordert ein Absetzen von KOK.

Obwohl KOK möglicherweise eine Wirkung auf die periphere Insulinresistenz und Glucosetoleranz haben, gibt es keine gesicherte Notwendigkeit für eine Änderung des Therapieschemas für Diabetiker, die niedrig dosierte KOK anwenden (< 0,05 mg Ethinylestradiol). Allerdings sollten Diabetikerinnen sorgfältig überwacht werden, insbesondere im frühen Stadium der KOK-Anwendung.

Während der Einnahme von KOK wurde die Verschlechterung von Epilepsie, Morbus Crohn und Colitis ulcerosa berichtet.

Insbesondere bei Frauen mit anamnestisch bekanntem Chloasma gravidarum kann es zu einem Chloasma kommen. Bei Chloasma-Neigung sind daher unter der Anwendung von KOK Sonnenlicht und UV-Strahlung zu meiden.

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.

Ärztliche Untersuchung/Beratung
Vor der Einleitung oder Wiederaufnahme der Behandlung mit Melleva 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 Melleva 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 hormonelle Kontrazeptiva nicht vor HIV-Infektionen (AIDS) und anderen sexuell übertragbaren Krankheiten schützen.

Verminderte Wirksamkeit
Die kontrazeptive Wirksamkeit von Melleva kann beeinträchtigt sein
- wenn Tabletten vergessen werden (siehe Abschnitt 4.2.),
- bei gastrointestinalen Störungen (siehe Abschnitt 4.2.),
- wenn gleichzeitig bestimmte andere Arzneimittel eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.5).

Verminderte Zykluskontrolle
Durchbruch- oder Schmierblutungen wurden bei Anwenderinnen von KOK beobachtet, insbesondere in den ersten drei Monaten der Einnahme. Daher ist die Einschätzung von unregelmäßigen Blutungen erst nach einer Eingewöhnungsphase über drei Zyklen sinnvoll.

Bei anhaltenden Blutungsunregelmäßigkeiten oder Auftreten nach zuvor regelmäßigen Zyklen sollten nicht hormonelle Ursachen in Betracht gezogen werden und geeignete diagnostische Maßnahmen ergriffen werden, um eine maligne Erkrankung oder Schwangerschaft auszuschließen. Eine dieser Maßnahmen kann eine Kürettage sein.

Bei einigen Anwenderinnen kann die Abbruchblutung während der Placebo-Phase ausbleiben. Wenn das KOK gemäß den Anweisungen in Abschnitt 4.2 eingenommen wurde, ist es unwahrscheinlich, dass eine Schwangerschaft vorliegt. Wenn allerdings das KOK vor der ersten ausbleibenden Abbruchblutung nicht gemäß diesen Anweisungen eingenommen wurde oder die Abbruchblutung in zwei aufeinander folgenden Zyklen ausbleibt, muss vor der weiteren Anwendung des KOK eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden.

Dieses Arzneimittel enthält Lactose
Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

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

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

Kurzzeitige Behandlung
Frauen, die mit Leberenzym-induzierenden Arzneimitteln behandelt werden, sollten vorübergehend eine Barrieremethode oder eine andere Verhütungsmethode zusätzlich zu dem KOK anwenden. Die Barrieremethode muss während der gesamten Dauer der gleichzeitigen Anwendung der Arzneimittel und bis zu 28 Tage nach Absetzen der Behandlung verwendet werden. Wenn das Arzneimittel auch dann noch weiter eingenommen wird, wenn eine Blisterpackung des KOK aufgebraucht ist, müssen die Placebo Tabletten entsorgt werden und es sollte sofort mit der nächsten Blisterpackung begonnen werden.

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

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

Substanzen mit unterschiedlicher Wirkung auf die Clearance von KOK, wie z. B.:
Viele HIV/HCV-Proteaseinhibitoren und nicht-nukleosidale Reverse-Transkriptase-Hemmer, einschließlich Kombinationen mit HCV Inhibitoren, können bei gleichzeitiger Verabreichung mit KOK die Plasmakonzentrationen von Estrogenen und Gestagenen erhöhen oder senken. Diese Veränderungen können in einigen Fällen klinisch relevant sein.
Daher sollten die Fachinformation der gleichzeitig verordneten HIV/HCV-Arzneimittel auf mögliche Wechselwirkungen und damit verbundene Empfehlungen überprüft werden. Im Zweifel sollte von Frauen während einer Therapie mit Proteaseinhibitoren oder nicht-nukleosidale Reverse-Transkriptase-Hemmern eine zusätzliche Barrieremethode zur Empfängnisverhütung verwendet werden.

Substanzen, die die Clearance von KOK reduzieren (Enzymhemmer):
Die klinische Relevanz von potentiellen Wechselwirkungen mit Enzymhemmern ist unbekannt.

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

Etoricoxib in Dosen von 60 bis 120 mg/Tag hat bei gleichzeitiger Kombination mit einem hormonellen Verhütungsmittel, das 0,035 mg Ethinylestradiol enthält, gezeigt, dass die Plasmakonzentration von Ethinylestradiol jeweils um das 1,4 bis 1,6fache ansteigt.

Wirkung von Melleva auf andere Arzneimittel
KOKs können den Stoffwechsel bestimmter anderer Wirkstoffe beeinflussen. Entsprechend können Plasma- und Gewebekonzentrationen entweder erhöht (z. B. Cyclosporin) oder erniedrigt (z. B. Lamotrigin) werden.

Klinische Daten legen nahe, dass Ethinylestradiol die Clearance von CYP1A2-Substrat hemmt, wodurch es zu einer schwachen (z.B. Theopyllin) oder moderaten (z.B. Tizanidine) Erhöhung in deren Plasma Konzentration kommt.

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 ethinylestradiolhaltige kombinierte 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 Abschnitt 4.3).

Melleva Anwenderinnen müssen daher zu einer alternativen Verhütungsmethode wechseln (z. B. Verhütung mit einem reinen Gestagenpräparat oder nicht-hormonelle Methoden), bevor die Therapie mit diesen Arzneimittelkombinationen gestartet wird.
Melleva kann zwei Wochen, nachdem die Einnahme dieser Arzneimittelkombinationen beendet wurde, wieder angewendet werden.

Laboruntersuchungen
Die Anwendung von steroidalen Kontrazeptiva kann die Ergebnisse bestimmter Labortests beeinflussen, u.a. die biochemischen Parameter der Leber-, Schilddrüsen-, Nebennieren- und Nierenfunktion sowie die Plasmaspiegel von (Träger-)Proteinen, z.B. des kortikosteroidbindenden Globulins und der Lipid-/Lipoprotein-Fraktionen, die Parameter des Kohlenhydratstoffwechsels sowie die Gerinnungs- und Fibrinolyseparameter. Im Allgemeinen bleiben diese Veränderungen jedoch innerhalb des Normbereichs.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Melleva darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden.

Tritt unter Anwendung eine Schwangerschaft auf, ist das Arzneimittel sofort abzusetzen.
Ausführliche, epidemiologischen Studien weder ein erhöhtes Risiko für Geburtsfehler bei Kindern von Frauen, die vor der Schwangerschaft KHK angewendet haben, noch teratogene Wirkungen bei unbeabsichtigter Einnahme von oralen Kontrazeptiva in der Frühschwangerschaft gezeigt.
Tierstudien haben unerwünschte Wirkungen während der Schwangerschaft und Stillzeit gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Auf der Grundlage dieser tierexperimentellen Daten können unerwünschte Wirkungen aufgrund der hormonellen Wirkung der Wirkstoffe nicht ausgeschlossen werden. Die allgemeinen Erfahrungen mit KOKs während der Schwangerschaft haben jedoch keine Hinweise auf eine tatsächliche unerwünschte Wirkung beim Menschen ergeben.

Die verfügbaren Daten über die Verwendung von Melleva während der Schwangerschaft sind zu begrenzt, um Schlussfolgerungen über negative Auswirkungen von Melleva auf die Schwangerschaft, die Gesundheit des Fötus oder des Neugeborenen zuzulassen. Bislang sind keine relevanten epidemiologischen Daten verfügbar.
Das erhöhte VTE-Risiko in der Zeit nach der Geburt sollte vor der erneuten Anwendung nach einer Anwendungspause bedacht werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Stillzeit
Orale Kontrazeptiva können das Stillen beeinflussen, da die Milchproduktion reduziert und die Zusammensetzung verändert werden kann. Daher sollten KOK generell nicht angewendet werden, bis die stillende Mutter ihr Kind abgestillt hat. Kleine Mengen kontrazeptiver Steroide und/oder deren Metaboliten können in die Muttermilch übergehen. Diese Mengen können Auswirkungen auf das Kind haben.

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

Melleva hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils
Die am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen mit Melleva sind Übelkeit, Bauchschmerzen, Gesichtszunahme, Kopfschmerzen, depressive Verstimmung, Stimmungswechsel, Brustschmerzen und Brustspannung. Diese treten bei ≥ 1% bis ≤ 10% der Benutzer auf.

Schwerwiegende Nebenwirkungen sind arterielle Thromboembolien und venöse Thromboembolien.

Nebenwirkungen aufgeführt in tabellarischer Form

Folgende Nebenwirkungen wurden bei der Einnahme von kombinierten oralen Kontrazeptiva mit Ethinylestradiol/Levonorgestrel beobachtet:

	Häufigkeit der Nebenwirkungen			
Organklasse	**Häufig (≥ 1/100, < 1/10)**	**Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)**	**Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)**	**Nicht bekannt** (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Augenerkrankungen			Kontaktlinsenunverträglichkeit	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit, Bauchschmerzen	Erbrechen, Diarrhoe		
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeit	Verschlimmerung der Symptome eines

	Häufigkeit der Nebenwirkungen			
Organklasse	**Häufig (≥ 1/100, < 1/10)**	**Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)**	**Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)**	**Nicht bekannt** (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
				hereditären und erworbenen Angioödems
Untersuchungen	Gewichtszunahme		Gewichtsverlust	
Stoffwechsel- und Ernährungs-störungen		Wassereinlagerungen		
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Migräne		
Gefäßerkran-kungen			Venöse Thromboembolie (VTE) Arterielle Thromboembolie (ATE)	
Psychiatrische Erkrankungen	depressive Verstimmung, Stimmungs-schwankungen	herabgesetzte Libido	gesteigerte Libido	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Empfindlichkeit der Brüste, Brustschmerzen	Brustvergrößerung	Brustdrüsensekretion, Vaginalsekretion	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellge-webes		Ausschlag, Urticaria	Erythema nodosum, Erythema multiforme	

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

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

Nebenwirkungen mit sehr niedriger Eintrittshäufigkeit oder mit einem verzögerten Auftreten der Symptome, die mit der Gruppe von kombinierten hormonellen Kontrazeptiva in Verbindung gebracht werden sind unten aufgeführt (siehe auch Abschnitte 4.3 und 4.4):

Tumoren

- Brustkrebs wurde bei KOK-Anwenderinnen geringfügig häufiger diagnostiziert. Da Brustkrebs bei Frauen unter 40 Jahren selten vorkommt, ist die Zahl zusätzlichen Fälle in Relation zum Gesamtrisiko für Brustkrebs gering. Die Kausalität zur KOK-Anwendung ist unbekannt. Für weitere Informationen

siehe Abschnitte 4.3 „Gegenanzeigen“ und 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“
- Lebertumore (gutartig oder bösartig)

Andere Erkrankungen
Erhöhtes Risiko einer Pankreatitis bei Frauen mit Hypertriglyceridämie
- Bluthochdruck
- Auftreten oder Verschlechterung von Erkrankungen, ohne eindeutige Assoziation mit KHK: Gelbsucht und/oder Pruritus in Zusammenhang mit Cholestase; Gallensteinbildung; Porphyrie; systemischer Lupus erythematodes; hämolytisch-urämisches Syndrom; Chorea Sydenham; Herpes gestationis; Gehörverlust in Verbindung mit Otosklerose
- Leberfunktionsstörungen
- Änderungen der Glucosetoleranz oder Auswirkungen auf die periphere Insulinresistenz
- Morbus Crohn, Colitis ulcerosa
- Chloasma

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

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

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

4.9 Überdosierung

Schwere Nebenwirkungen durch Überdosierung wurden nicht berichtet. Symptome einer Überdosierung von kombinierten oralen Kontrazeptiva können umfassen: Übelkeit, Erbrechen und vaginale Blutungen. Eine Entzugsblutung kann sogar bei Mädchen vor der Menarche auftreten, falls sie das Medikament versehentlich einnehmen. Es gibt kein spezifisches Gegenmittel. Die Behandlung soll symptomatisch erfolgen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Gestagene und Östrogene, fixe Kombinationen

ATC Code: G03AA07

Gesamt Pearl Index (methodische Fehler + Patientenfehler): 0,59 (obere Grenze des zweiseitigen 95%- Konfidenzintervalls: 0,85).

Die kontrazeptive Wirkung von KOK basiert auf der Interaktion verschiedener Faktoren. Die wichtigsten sind Ovulationshemmung und Veränderungen des Zervixschleims.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Ethinylestradiol

Resorption
Ethinylestradiol wird nach oraler Gabe rasch und vollständig absorbiert. Maximale Serumkonzentrationen von etwa 100 pg/ml werden innerhalb 1 – 1,5 Stunden nach der Einnahme von 30 Mikrogramm Ethinylestradiol erreicht. Während der Absorption und des First-pass Leberstoffwechsels wird Ethinylestradiol umfassend metabolisiert, was zu einer mittleren oralen Bioverfügbarkeit von etwa 45% führt.

Verteilung
Das absolute Verteilungsvolumen von Ethinylestradiol beträgt 5 L/kg und die Bindung an Plasmaproteine beträgt etwa 98%.
Ethinylestradiol geht in geringer Menge in die Muttermilch über (0,02 % der Dosis).

Biotransformation
Ethinylestradiol wird vollständig metabolisiert (metabolische Plasma Clearance-Rate beträgt 5 mL/min/kg). Die gebildete die Metaboliten werden mit Urin (40%) und über Galle/Kot (60%) ausgeschieden.

Ethinylestradiol ist ein reversibler Inhibitor von CYP2C19, CYP1A1 und CYP1A2 in vitro und auch Mechanismus-basierter Inhibitor von CYP3A4/5, CYP2C8 und CYP2J2.

Elimination
Die Serumspiegel von Ethinylestradiol sinken in zwei Phasen, die durch Halbwertzeiten von etwa 1-2 Stunden bzw. etwa 10 - 20 Stunden gekennzeichnet sind. Ethinylestradiol wird nicht in unveränderter Form ausgeschieden. Die Metaboliten werden über den Urin und die Galle in einem Verhältnis von 4:6 ausgeschieden. Die Halbwertszeit beträgt ca. 1 Tag.

Steady-State Bedingungen
Die Serumkonzentration von Ethinylestradiol steigt nach kontinuierlicher Einnahme von 5 Tabletten um ca. 40%. Ethinylestradiol induziert die hepatische Synthese von Sexualhormon-bindendem Globulin (SHBG) und von Kortikoid-bindendem Globulin (CBG). Während der Einnahme von 30 µg Ethinylestradiol steigt die Plasmakonzentration von SHBG von 70 auf 200 nmol/l.

Levonorgestrel

Resorption
Levonorgestrel wird nach oraler Gabe rasch und vollständig absorbiert. Die Bioverfügbarkeit von Levonorgestrel beträgt nahezu 100 %. Maximale Serumkonzentrationen von 3 ng/ml nach etwa 1 Stunde nach einer einmaligen Einnahme von 150 µg Levonorgestrel. Die Gesamtplasmakonzentrationen sind stark von den SHBG-Konzentrationen abhängig.

Verteilung
Levonorgestrel ist an Serumalbumin und Sexualhormon-bindendes Globulin (SHBG) gebunden. Nur 1,5% der Gesamtkonzentration im Serum liegen als freies Steroid vor, etwa 65% sind an SHBG spezifisch und etwa 35% an Albumin nicht spezifisch gebunden. Der durch Ethinylestradiol induzierte Anstieg der SHBG-Konzentration beeinflusst die relative Verteilung von Levonorgestrel in verschiedene Proteinfraktionen. Die Induktion des bindenden Proteins verursacht einen Anstieg der SHBG-gebundenen Fraktion und eine Abnahme der Albumin-gebundenen Fraktion.
Levonorgestrel geht zu einer geringen Menge in die Muttermilch über (0,1% der Dosis).

Biotransformation
Levonorgestrel wir weitgehend metabolisiert. Die wichtigsten Stoffwechselwege sind die Reduktion der δ 4-3-Oxo-Gruppe und Hydroxylierung an den Positionen 2α, 1β und 16β, gefolgt von der Konjugation. Weiterhin ist CYP3A4 in den oxidativen Metabolismus von LNG involviert, aber in-vitro-Daten deuten darauf hin, dass dieser Stoffwechselweg weniger relevant als Reduktion und Konjugation ist.

Elimination
Die Serumspiegel von Levonorgestrel sinken in zwei Phasen. Die terminale Phase ist durch eine Halbwertzeit von ca. 1 Stunde bzw. ca. 20 Stunden gekennzeichnet. Levonorgestrel wird vor dem Ausscheiden metabolisiert. Seine Metaboliten werden im Verhältnis 1:1 über den Urin und die Galle (Faeces) ausgeschieden. Die Halbwertszeit der Elimination liegt bei etwa 1 Tag.

Steady-state
Während der kontinuierlichen Einnahme von Melleva steigen die Serumspiegel von Levonorgestrel um das Vierfache.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Daten für Ethinylestradiol und Levonorgestrel aus konventionellen Studien zur chronischen Toxizität, Genotoxizität und karzinogenem Potential sowie Reproduktionstoxizität zeigen keine relevanten Risiken für den Menschen außer denen, die auf dem bekannten Hormonprofil von Ethinylestradiol and Levonorgestrel basieren und die bereits in anderen Abschnitten dieser Fachinformation beschrieben sind. Allerdings sollte bewusst sein, dass Sexualsteroide das Wachstum bestimmter hormonabhängiger Gewebe und Tumore begünstigen können.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

<u>Wirkstoffhaltige Filmtabletten (gelb):</u>
Tablettenkern:
Lactose-Monohydrat
Povidon K30
Crospovidon Typ A
Magnesiumstearat

Überzug:
Polyvinylalkohol, teilweise hydrolysiert
Titandioxid (E171)

Macrogol 3350
Talkum (E553b)
Eisenoxid gelb (E172)

Wirkstofffreie Filmtabletten (weiß):
Tablettenkern:
wasserfreie Lactose
Povidon K30
Magnesiumstearat

Überzug:
Polyvinylalkohol, teilweise hydrolysiert
Titandioxid (E171)
Macrogol 3350
Talkum (E553b)

6.2 Inkompabilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30º C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blister aus Aluminium-Durchdrückfolie mit PVC/PVDC-Film

Packungsgrößen:
1 x 21+7 Filmtabletten (21 wirkstoffhaltige Tabletten plus 7 wirkstofffreie Tabletten)
3 x 21+7 Filmtabletten (21 wirkstoffhaltige Tabletten plus 7 wirkstofffreie Tabletten)
6 x 21+7 Filmtabletten (21 wirkstoffhaltige Tabletten plus 7 wirkstofffreie Tabletten)
13 x 21+7 Filmtabletten (21 wirkstoffhaltige Tabletten plus 7 wirkstofffreie Tabletten)

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Exeltis Germany GmbH
Adalperostraße 84
85737 Ismaning
Deutschland
Telefon: +49 89 4520529-0
Telefax: +49 89 4520529-99
E-Mail: germany@exeltis.com

Vertrieb in Österreich durch:
Exeltis Austria GmbH
Judenplatz 7/Top 2
1010 Wien

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

135303

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 20.12.2013
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 11.06.2018

10. STAND DER INFORMATION

März 2026

VERSCHREIBUNGSPFLICHT/ APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig.