



## 1. Bezeichnung des Arzneimittels

DAYLETTE® 0,02 mg/3 mg Filmtabletten

## 2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

24 weiße oder fast weiße wirkstoffhaltige Filmtabletten:

Jede Filmtablette enthält 0,02 mg Ethinyl-estradiol und 3 mg Drospirenol.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Jede Filmtablette enthält 48,53 mg Lactose-Monohydrat und 0,070 mg entölte Phospholipide aus Sojabohnen.

4 grüne (inaktive) Placebo-Filmtabletten:  
Die Tablette enthält keine Wirkstoffe.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Jede Filmtablette enthält 37,26 mg Lactose-Monohydrat und 0,003 mg Gelborange S

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. Darreichungsform

Filmtablette.

Die wirkstoffhaltige Tablette ist eine weiße bis fast weiße, runde, bikonvexe Filmtablette mit einem Durchmesser von ca. 6 mm. Prägung auf einer Seite: „G73“. Die andere Seite weist keine Prägung auf.

Die Placebo-Filmtablette ist grün, rund, bikonvex, weist einen Durchmesser von ca. 6 mm auf und hat keine Prägung.

## 4. Klinische Angaben

### 4.1 Anwendungsgebiete

Orale Empfängnisverhütung.

Bei der Entscheidung, DAYLETTE® 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 DAYLETTE® mit dem anderen kombinierten hormonalen Kontrazeptiva (KHK) verglichen werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

### 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung

Art der Anwendung: zum Einnehmen

#### Wie ist DAYLETTE® einzunehmen?

Die Tabletten müssen jeden Tag ungefähr zur gleichen Uhrzeit in der auf der Blisterpackung gezeigten Reihenfolge eingenommen werden. Bei Bedarf kann die Einnahme mit etwas Flüssigkeit erfolgen. Die Tabletteneinnahme erfolgt kontinuierlich. An 28 aufeinander folgenden Tagen muss täglich eine Tablette eingenommen werden. Die jeweils nächste Packung wird immer am Tag nach Einnahme der letzten Tablette aus der vorherigen Packung begonnen. Die Entzugsblutung beginnt üblicherweise am 2. oder 3. Tag der Einnahme der Placebotabletten und dauert eventuell noch an, wenn mit der Einnahme aus der nächsten Packung begonnen wird.

## Erste Anwendung von DAYLETTE®

- Wenn bisher noch keine hormonellen Kontrazeptiva [im letzten Monat] angewendet wurden

Die Einnahme muss am ersten Tag des Zyklus (d.h. am ersten Tag der Monatsblutung) begonnen werden.

- Wechsel von einem anderen kombinierten hormonellen Kontrazeptivum (kombiniertes orales Kontrazeptivum (KOK)/Kombinationspille, Vaginalring oder transdermales Pflaster)

Die Einnahme von DAYLETTE® sollte vorzugsweise am Tag nach der letzten Einnahme der vorherigen wirkstoffhaltigen Kombinationspille begonnen werden, spätestens jedoch am ersten Tag nach dem gewohnten hormonfreien Intervall (tabletteneinnahme Phase oder Placebophase) des vorhergehenden KOK. Im Falle eines transdermalen Pflasters oder eines Vaginalrings sollte mit der Einnahme von DAYLETTE® vorzugsweise am Tag der Entfernung begonnen werden, spätestens aber an jenem Tag, an welchem die nächste Anwendung des Pflasters bzw. des Vaginalrings fällig gewesen wäre.

- Wechsel von einem Gestagen-Monopräparat (nur Gestagen-haltige Pille/Minipille, Injektionspräparat, Implantat) oder von einer Gestagen freisetzenden Spirale (IUS) Die Umstellung von der Minipille kann an jedem beliebigen Tag erfolgen (von einem Implantat bzw. IUS am Tag der Entfernung und von einem Injektionspräparat zum Zeitpunkt, an dem die nächste Injektion fällig wäre). In all diesen Fällen ist während der ersten 7 Tage der Einnahme zusätzlich eine Barrieremethode zur Kontrazeption anzuwenden.

- Beginn nach Fehlgeburt oder Schwangerschaftsabbruch im ersten Trimenon Mit der Einnahme kann sofort begonnen werden. Zusätzliche Verhütungsmaßnahmen sind dann nicht erforderlich.

- Nach einem Abort im zweiten Trimenon oder einer Geburt

Die Einnahme sollte 21 bis 28 Tage nach der Entbindung oder dem Abort im zweiten Trimenon begonnen werden. Wenn die Einnahme später begonnen wird, ist für die ersten 7 Tage eine zusätzliche Barrieremethode anzuraten. Hat in der Zwischenzeit bereits Geschlechtsverkehr stattgefunden, ist vor dem Beginn der Einnahme eine Schwangerschaft auszuschließen oder die erste Monatsblutung abzuwarten.

Hinweise für stillende Frauen siehe Abschnitt 4.6.

#### Wenn die Patientin die Einnahme einer oder mehrerer Tabletten vergessen hat

Die letzten vier Tabletten in der Packung (4. Reihe) sind Placebotabletten und es hat keine Folgen, wenn eine dieser Tabletten vergessen wird. Die Tabletten sollten dann aber verworfen werden, damit die Placebotablettenphase nicht unabsichtlich verlängert wird. Die folgende Empfehlung gilt nur für vergessene wirkstoffhaltige Tabletten:

Wenn die Einnahme der letzten Tablette weniger als 12 Stunden zurückliegt, ist der Empfängnischutz nicht verringert. Die Einnahme der Tablette sollte dann sofort erfol-

gen und die folgenden Tabletten sind dann wieder zur gewohnten Zeit einzunehmen.

Wenn die Einnahme der letzten Tablette mehr als 12 Stunden zurückliegt, kann der Empfängnischutz verringert sein. Für die versäumte Einnahme gelten die folgenden Grundregeln:

1. Die Tabletteneinnahme darf nie länger als 4 Tage unterbrochen werden
2. Eine regelmäßige Einnahme über 7 Tage ist erforderlich, um wirkungsvoll die Hypothalamus-Hypophysen-Ovar-Achse zu unterdrücken.

Somit gilt die folgende Empfehlung für die tägliche Praxis:

- Tag 1 – 7

Die vergessene Tablette soll sofort eingenommen werden, sobald die vergessene Einnahme bemerkt wird – auch dann, wenn dadurch an einem Tag 2 Tabletten einzunehmen sind. Die weiteren Tabletten sollen wieder zur gewohnten Zeit eingenommen werden. Für die nächsten 7 Tage sollte zusätzlich eine Barrieremethode, wie z.B. ein Kondom, verwendet werden. Hat in den vorangegangenen 7 Tagen Geschlechtsverkehr stattgefunden, muss die Möglichkeit einer Schwangerschaft berücksichtigt werden. Je mehr Tabletten vergessen wurden und je näher dies bei der Placebo-Tablettenphase liegt, desto größer ist das Risiko einer Schwangerschaft.

- Tag 8 – 14

Die vergessene Tablette soll sofort eingenommen werden, sobald die vergessene Einnahme bemerkt wird – auch dann, wenn dadurch an einem Tag 2 Tabletten einzunehmen sind. Die weiteren Tabletten sollen wieder zur gewohnten Zeit eingenommen werden. Vorausgesetzt, dass an den 7 vorangegangenen Tagen eine regelmäßige Einnahme erfolgte, ist keine zusätzliche kontrazeptive Maßnahme erforderlich. Falls aber mehr als 1 Tablette vergessen wurde, sind für 7 Tage zusätzliche Vorsichtsmaßnahmen anzuraten.

- Tag 15 – 24

Es besteht wegen der bevorstehenden Placebo-Tablettenphase das Risiko verringerter Zuverlässigkeit. Durch Anpassung des Tabletteneinnahmeplans kann jedoch trotzdem verhindert werden, dass der Empfängnischutz verringert ist. Wird eine der beiden folgenden Einnahmemöglichkeiten angewendet, sind keine zusätzlichen kontrazeptiven Maßnahmen erforderlich, sofern die Einnahme an den vorangegangenen 7 Tagen regelmäßig erfolgte. Andernfalls sollte die erste der beiden Einnahmemöglichkeiten befolgt und während der nächsten 7 Tage zusätzliche Vorsichtsmaßnahmen ergriffen werden.

1. Die vergessene Tablette soll sofort eingenommen werden, sobald die vergessene Einnahme bemerkt wird – auch dann, wenn dadurch an einem Tag 2 Tabletten einzunehmen sind. Die weiteren Tabletten sollen wieder zur gewohnten Zeit eingenommen werden, bis alle wirkstoffhaltigen Tabletten aufgebraucht sind. Die vier Placebotabletten aus der letzten Reihe sollen verworfen werden. Dann soll sofort mit der Einnahme aus der nächsten



Blisterpackung begonnen werden. Das Auftreten einer Entzugsblutung ist unwahrscheinlich bis zum Ende des wirkstoffhaltigen Tablettenabschnitts der zweiten Packung, aber es kann an den Tagen, an denen Tabletten eingenommen werden, zu Schmier- oder Durchbruchblutungen kommen.

2. Die Einnahme der wirkstoffhaltigen Tabletten aus der aktuellen Packung kann auch abgebrochen werden. In diesem Fall sollten die vier Placebotabletten aus der letzten Reihe für bis zu 4 Tagen eingenommen werden, einschließlich der Tage, an denen die Tabletteneinnahme vergessen wurde, und danach sollte mit der Einnahme aus der nächsten Blisterpackung begonnen werden.

Wenn die Einnahme vergessen wurde und in der Placebo-Tablettenphase keine Entzugsblutung auftritt, muss die Möglichkeit einer Schwangerschaft in Betracht gezogen werden.

#### **Verhalten bei gastrointestinalen Störungen**

Bei schweren gastrointestinalen Störungen (z. B. Erbrechen oder Diarrhö) kann die Absorption unvollständig sein und zusätzliche Verhütungsmaßnahmen sollten ergriffen werden. Wenn innerhalb von 3–4 Stunden nach der Tabletteneinnahme Erbrechen eintritt, sollte schnellstmöglich eine neue (Ersatz-)Tablette eingenommen werden. Die neue Tablette sollte möglichst innerhalb von 12 Stunden nach der üblichen Tabletteneinnahmezeit genommen werden. Wenn mehr als 12 Stunden verstrichen sind, gelten die Empfehlungen für vergessene Tabletten in Abschnitt 4.2 „Vergessene Tabletteneinnahme“. Wenn das gewohnte Einnahmeschema beibehalten werden soll, müssen die zusätzlich einzunehmenden Tabletten aus einer anderen Blisterpackung eingenommen werden.

#### **Verschieben der Entzugsblutung**

Um die Menstruationsblutung hinauszuzögern sollten die Placebotabletten aus der aktuellen Packung nicht eingenommen werden und stattdessen die Einnahme mit der nächsten Blisterpackung DAYLETTE® fortgesetzt werden. Die verlängerte Einnahme kann so lange wie gewünscht bis zum Ende der wirkstoffhaltigen Tabletten in der zweiten Packung fortgesetzt werden. Während der Verlängerung kann es zu Durchbruch- oder Schmierblutungen kommen. Nach der Placebo-Tablettenphase wird DAYLETTE® dann wieder wie gewohnt regelmäßig eingenommen.

Zum Verschieben der Menstruationsblutung auf einen anderen Wochentag kann die bevorstehende Placebo-Tablettenphase beliebig verkürzt werden. Je kürzer das Intervall ist, desto unwahrscheinlicher kommt es zu einer Entzugsblutung bzw. desto häufiger treten während der Einnahme der nächsten Packung Schmier- und Durchbruchblutungen auf (ähnlich wie beim Hinausschieben der Menstruation).

#### **4.3 Gegenanzeigen**

Kombinierte orale Kontrazeptiva (KOK) dürfen bei Vorliegen einer der unten aufgeführ-

ten Erkrankungen nicht verwendet werden. Wenn eine dieser Erkrankungen während der Anwendung der Kombinationspille zum ersten Mal auftritt, ist das Präparat sofort abzusetzen.

Kombinierte hormonale Kontrazeptiva (KHK) dürfen unter den folgenden Bedingungen nicht angewendet werden

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Überempfindlichkeit gegen Erdnuss oder Soja
- Vorliegen einer oder Risiko für eine venöse Thromboembolie (VTE)
  - Venöse Thromboembolie – bestehende VTE (auch unter Therapie mit Antikoagulanzen) 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, Lupus-antikoagulanzen)
  - 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
- Schwere Lebererkrankung jetzt oder in der Vergangenheit, wenn sich die Leberwerte nicht wieder normalisiert haben
- Schwere Niereninsuffizienz oder akutes Nierenversagen
- Lebertumore (gutartig oder bösartig) jetzt oder in der Vergangenheit
- Bekannte oder vermutete bösartige Erkrankungen, die durch Sexualsteroid beeinflusst werden (z. B. an den Genitalorganen oder der Brust)
- Vaginalblutungen ohne Diagnosestellung

#### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

##### **Warnhinweise**

Die Eignung von DAYLETTE® 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 DAYLETTE® beendet werden sollte.

- Kreislauferkrankungen

##### **Risiko für eine venöse Thromboembolie (VTE)**

Die Anwendung jedes kombinierten hormonalen Kontrazeptivums (KHK) erhöht das Risiko für eine venöse Thromboembolie (VTE) im Vergleich zur Nichtanwendung.

**Arzneimittel, die Levonorgestrel, Norgestimat oder Norethisteron enthalten, sind mit dem geringsten Risiko für eine VTE verbunden. Andere Arzneimittel, wie DAYLETTE®, 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 DAYLETTE®, 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<sup>1</sup>, 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<sup>2</sup> 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.

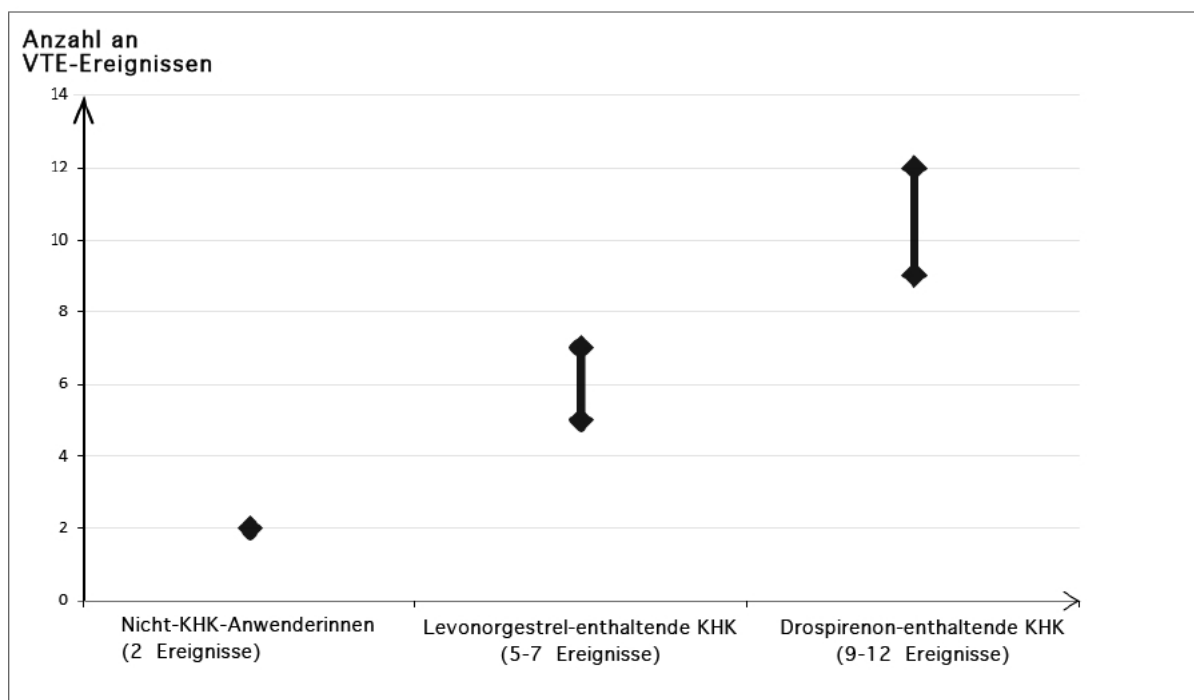
Siehe Abbildung auf Seite 3

<sup>1</sup> Diese Inzidenzen wurden aus der Gesamtheit der epidemiologischen Studiendaten abgeleitet, wobei relative Risiken der verschiedenen Arzneimittel im Vergleich zu Levonorgestrel-haltigen KHK verwendet wurden.

<sup>2</sup> 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).

DAYLETTE® 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).

Siehe Tabelle: Risikofaktoren für VTE

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.

Tabelle: Risikofaktoren für VTE

Risikofaktor	Anmerkung
Adipositas (Body-Mass-Index über 30 kg/m <sup>2</sup> )	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 DAYLETTE® 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 Sichelzellerkrankung
Zunehmendes Alter	Insbesondere älter als 35 Jahre



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). DAYLETTE® 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).

Siehe Tabelle: Risikofaktoren für ATE

#### **Symptome einer ATE**

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

Bei einem apoplektischen Insult können folgende Symptome auftreten:

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

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

Bei einem Myokardinfarkt (MI) können folgende Symptome auftreten:

- Schmerz, Unbehagen, Druck, Schweregefühl, Enge- oder Völlegefühl in Brust, Arm oder unterhalb des Sternums;
- in den Rücken, Kiefer, Hals, Arm, Magen ausstrahlende Beschwerden;
- Völlegefühl, Indigestion oder Erstickungsgefühl;
- Schwitzen, Übelkeit, Erbrechen oder Schwindelgefühl;
- extreme Schwäche, Angst oder Kurzatmigkeit;
- schnelle oder unregelmäßige Herzschläge.

Das Vorliegen eines schwerwiegenden Risikofaktors oder das Aufeinandertreffen von mehreren Risikofaktoren für eine Venen- oder Arterienerkrankung kann ebenfalls eine Gegenanzeige darstellen. Die Möglichkeit einer Antikoagulationstherapie ist ebenfalls in Erwägung zu ziehen. Anwenderinnen von Kombinationspillen sollten speziell darauf hingewiesen werden, dass sie bei möglichen Thrombosesymptomen ihren Arzt aufsuchen müssen. Im Fall einer vermuteten oder bestätigten Thrombose ist die Kombinationspille abzusetzen. Aufgrund der Teratogenität der Antikoagulationstherapie (Cumarine) ist eine angemessene alternative Verhütungsmethode einzuleiten.

#### **• Tumorerkrankungen**

Einige epidemiologische Untersuchungen deuten auf ein erhöhtes Cervixkarzinom-

Risiko unter Langzeiteinnahme von Kombinationspillen (> 5 Jahre) hin, aber es besteht nach wie vor Uneinigkeit darüber, inwieweit andere Variablen, wie Sexualverhalten und andere Faktoren, z. B. Humanpapillomaviren (HPV), dazu beitragen.

In einer Metaanalyse von 54 epidemiologischen Studien wurde berichtet, dass das relative Risiko einer Brustkrebsdiagnose bei Frauen, die derzeit eine Kombinationspille anwenden, leicht erhöht ist (RR = 1,24). Das erhöhte Risiko geht im Verlauf von 10 Jahren nach Ende der Anwendung der Kombinationspille allmählich zurück. Da Brustkrebs bei Frauen unter 40 Jahren selten vorkommt, ist die zusätzliche Anzahl Brustkrebsdiagnosen bei Frauen, die zurzeit eine Kombinationspille anwenden oder bis vor kurzem angewendet haben, im Vergleich zum Gesamtbrustkrebsrisiko gering. Diese Studien liefern keine Hinweise für einen Kausalzusammenhang. Das beobachtete Muster eines erhöhten Risikos kann auf eine frühere Diagnose von Brustkrebs bei Anwenderinnen von Kombinationspillen, auf die biologischen Wirkungen der Kombinationspillen oder auf eine Kombination aus beiden zurückzuführen sein. Die bei Frauen, die schon einmal eine Kombinationspille eingenommen haben, diagnostizierten Brustkrebsfälle sind in der Regel klinisch weniger weit fortgeschritten als Krebsfälle bei Frauen, die noch nie eine Kombinationspille eingenommen haben.

In seltenen Fällen wurden bei Anwenderinnen von Kombinationspillen gutartige Lebertumore und noch seltener bösartige Lebertumore berichtet. In Einzelfällen führten diese Tumore zu lebensbedrohlichen intraabdominalen Blutungen. Ein Lebertumor sollte bei der Differentialdiagnose in Betracht gezogen werden, wenn bei Frauen, die Kombinationspillen einnehmen, starke Schmerzen im Oberbauch, eine Lebervergrößerung oder Zeichen einer intraabdominalen Blutung auftreten.

Bei Einnahme von höherdosierten KOK (50 µg Ethinylestradiol) ist das Risiko für Endometrium- und Ovarialkarzinom verringert. Es ist noch nicht erwiesen, ob dies auch auf Kombinationspillen mit geringerer Dosis zutrifft.

**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 erythematoses.





● Sonstige Erkrankungen

Die Gestagenkomponente in diesem Produkt ist ein Aldosteron-Antagonist mit kaliumsparenden Eigenschaften. In den meisten Fällen ist kein Anstieg der Kaliumspiegel zu erwarten. In einer klinischen Studie kam es aber bei einigen Patienten mit leichter oder mittelschwerer Niereninsuffizienz und gleichzeitiger Anwendung von kaliumsparenden Arzneimitteln zu einer leichten aber nicht signifikanten Zunahme der Serumkaliumspiegel unter Einnahme von Drospirenon. Deshalb wird empfohlen die Serumkaliumwerte bei Patienten mit Niereninsuffizienz und einem Serumkaliumwert vor der Behandlung im oberen Normbereich insbesondere bei gleichzeitiger Anwendung von kaliumsparenden Arzneimitteln im ersten Behandlungszyklus zu überprüfen. Siehe auch Abschnitt 4.5.

Bei Frauen mit einer Hypertriglyzeridämie oder einer positiven Familienanamnese ist unter der Einnahme von Kombinationspillen möglicherweise mit einem erhöhten Pankreatitis-Risiko zu rechnen.

Obwohl bei vielen Frauen unter Kombinationspillen geringe Blutdruckanstiege berichtet wurden, sind klinisch relevante Anstiege selten. Sofortiges Absetzen der Kombinationspille ist nur in diesen seltenen Fällen gerechtfertigt. Wenn während der Anwendung eines KOK bei bestehender Hypertonie konstant erhöhte Blutdruckwerte oder ein signifikanter Anstieg des Blutdrucks nicht ausreichend auf eine antihypertensive Behandlung ansprechen, muss das KOK abgesetzt werden. Wo es angezeigt erscheint, kann die Einnahme der Kombinationspille fortgesetzt werden, wenn unter einer antihypertensiven Therapie wieder normale Blutdruckwerte erreicht werden.

Die folgenden Krankheiten können sowohl während einer Schwangerschaft als auch während der Anwendung einer Kombinationspille auftreten oder ungünstig beeinflusst werden, doch lassen die verfügbaren Daten keine eindeutigen Schlüsse auf einen Kausalzusammenhang mit der Anwendung einer Kombinationspille zu: Ikterus und/oder Pruritus im Zusammenhang mit Cholestase; Gallensteine; Porphyrie; systemischer Lupus erythematoses; hämolytisch-urämisches Syndrom; Sydenham-Chorea; Herpes gestationis; Hörverlust im Zusammenhang mit Otosklerose.

Bei Frauen mit hereditärem Angioödem können exogene Östrogene die Symptome des Angioödems induzieren oder verschlimmern.

Akute oder chronische Störungen der Leberfunktion können den Abbruch von Kombinationspillen notwendig machen, bis sich die Leberfunktionsmarker wieder normalisieren. Beim Wiederauftreten eines cholestatischen Ikterus und/oder Pruritus im Zusammenhang mit Cholestase, der erstmalig während einer Schwangerschaft oder während einer früheren Einnahme von Sexualsteroidhormonen aufgetreten ist, müssen Kombinationspillen abgesetzt werden.

Obwohl Kombinationspillen einen Einfluss auf die periphere Insulinresistenz und die

Glukosetoleranz haben können, gibt es keinen Hinweis darauf, dass Diabetikerinnen, die niedrig dosierte Kombinationspillen (< 0,05 mg Ethinylestradiol) einnehmen, das Therapieschema ändern sollten. Diabetikerinnen sollten aber insbesondere in den frühen Stadien der Einnahme von Kombinationspillen sorgfältig beobachtet werden.

Im Zusammenhang mit der Anwendung von kombinierten oralen Kontrazeptiva wurde eine Verschlimmerung einer endogenen Depression, von Epilepsie, Morbus Crohn und Colitis ulcerosa berichtet.

Gelegentlich kann ein Chloasma auftreten; speziell bei Frauen, die ein Chloasma gravidarum hatten. Frauen mit einer Neigung zu Chloasma sollten Sonnenlicht oder ultraviolette Strahlung während der Einnahme von kombinierten oralen Kontrazeptiva meiden.

Die wirkstoffhaltigen Filmtabletten enthalten jeweils 48,53 mg Lactose-Monohydrat und die inaktiven Filmtabletten enthalten jeweils 37,26 mg Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Die Placebo-Filmtabletten enthalten den Farbstoff „Gelborange S“, der allergische Reaktionen auslösen kann.

Dieses Arzneimittel enthält 0,070 mg entölte Phospholipide aus Sojabohnen in jeder Tablette. Patienten mit einer Überempfindlichkeit gegenüber Erdnuss oder Soja dürfen dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

#### Ärztliche Untersuchung/Beratung

Vor der Einleitung oder Wiederaufnahme der Behandlung mit DAYLETTE® 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 DAYLETTE® im Vergleich zu anderen KHK, die Symptome einer VTE und ATE, die bekannten Risikofaktoren und darauf, was im Falle einer vermuteten Thrombose zu tun ist.

Die Anwenderin ist zudem anzuweisen, die Packungsbeilage sorgfältig zu lesen und die darin gegebenen Ratschläge zu befolgen. Die Häufigkeit und Art der Untersuchungen sollte den gängigen Untersuchungsleitlinien entsprechen und individuell auf die Frau abgestimmt werden.

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

#### Verminderte Wirksamkeit

Die Wirksamkeit von kombinierten oralen Kontrazeptiva kann beispielsweise durch vergessene Einnahme wirkstoffhaltiger Tablette (siehe Abschnitt 4.2), gastrointestinale Störungen (siehe Abschnitt 4.2) oder gleichzeitige Anwendung weiterer Arzneimittel (siehe Abschnitt 4.5) verringert werden.

#### Verringerte Zykluskontrolle

Bei allen KOK können insbesondere in den ersten Monaten der Anwendung unregelmäßige Blutungen (Schmier- oder Durchbruchblutungen) auftreten. Deshalb ist eine Beurteilung von unregelmäßigen Blutungen erst nach einer Anpassungsphase von ca. drei Zyklen sinnvoll.

Wenn unregelmäßige Blutungen anhalten oder nach zuvor regelmäßigen Zyklen auftreten, sind nicht-hormonelle Ursachen in Betracht zu ziehen und es sollten angemessene diagnostische Maßnahmen ergriffen werden, um Tumorerkrankungen oder eine Schwangerschaft auszuschließen. Diese können auch eine Kürettage beinhalten.

Bei einigen Frauen tritt während der Placebo-Tablettenphase keine Entzugsblutung auf. Wenn die Kombinationspille entsprechend den Anweisungen in Abschnitt 4.2 eingenommen wurde, ist die Wahrscheinlichkeit einer Schwangerschaft gering. Wenn die Kombinationspille aber vor der ersten ausbleibenden Entzugsblutung nicht vorschriftsmäßig eingenommen wurde oder wenn zwei Entzugsblutungen ausbleiben, muss eine Schwangerschaft vor der weiteren Einnahme der oralen Kontrazeptiva ausgeschlossen werden.

#### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Hinweis: Zur Identifizierung möglicher Wechselwirkungen sollte die Fachinformation der Begleitmedikamente herangezogen werden.

##### ● Einfluss anderer Arzneimittel auf Drospirenon/Ethinylestradiol

Wechselwirkungen zwischen oralen Kontrazeptiva und anderen Arzneimitteln können zu Durchbruchblutungen führen und/oder den kontrazeptiven Schutz aufheben. In der Literatur wurden folgende Wechselwirkungen berichtet.

##### Leberstoffwechsel

Wechselwirkungen können auftreten mit Arzneimitteln, die Leberenzyme induzieren, was zu einer erhöhten Clearance der Sexualhormone führen kann (z. B. Phenytoin, Barbiturate, Primidon, Carbamazepin, Rifampicin; Bosentan und HIV-Medikamente (z. B. Ritonavir, Nevirapin) und möglicherweise auch Oxcarbazepin, Topiramat, Felbamate, Griseofulvin und Präparate, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten). Die maximale Enzyminduktion ist im Allgemeinen erst nach ca. 10 Tagen zu beobachten, sie kann dann aber bis 4 Wochen nach Ende der medikamentösen Therapie fortbestehen.

##### Interferenz mit dem enterohepatischen Kreislauf

Eine Aufhebung des kontrazeptiven Schutzes wurde auch im Zusammenhang mit Antibiotika, wie z.B. Penicillin und Tetracyclin, berichtet. Der Mechanismus dieser Wirkung ist noch ungeklärt.

##### Behandlung

Frauen, die kurzfristig mit einer der oben genannten Klassen von Arzneimitteln oder den einzelnen Wirkstoffen (Leberenzym-induzierende Medikamente), außer Rifampicin, behandelt werden, sollten vorübergehend,



d.h. während der Verabreichung des Begleitmedikaments und für 7 Tage nach Behandlungsende, zusätzlich zur oralen Kontrazeption eine Barrieremethode anwenden.

Im Fall von Rifampicin soll zusätzlich zur oralen Kontrazeption während der Verabreichung von Rifampicin und für 28 Tage nach Behandlungsende eine Barrieremethode angewendet werden.

Für Frauen, die langfristig mit leberenzym-induzierenden Wirkstoffen behandelt werden, wird eine andere zuverlässige, nicht-hormonelle Verhütungsmethode empfohlen.

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

Wenn die gleichzeitige Anwendung eines anderen Arzneimittels auch noch nach Ende der KOK-Blisterpackung fortgesetzt werden muss, sollten die Placebotabletten verworfen werden und sofort mit der Einnahme aus der nächsten KOK-Packung begonnen werden.

Die Hauptmetaboliten von Drospirenon in menschlichem Plasma werden ohne Beteiligung des Cytochrom-P450-Systems erzeugt. Deshalb ist ein Einfluss von Inhibitoren dieses Enzymsystems auf den Stoffwechsel von Drospirenon unwahrscheinlich.

● **Einfluss von Drospirenon/Ethinylestradiol auf andere Arzneimittel**

Orale Kontrazeptiva können den Stoffwechsel bestimmter anderer Wirkstoffe beeinflussen. Demnach können die Plasma- und Gewebekonzentrationen entweder zunehmen (z. B. Ciclosporin) oder abnehmen (z. B. Lamotrigin).

Basierend auf in-vitro-Inhibitionsstudien und in-vivo-Interaktionsstudien mit weiblichen Probandinnen mit Omeprazol, Simvastatin und Midazolam als Markersubstraten ist eine Interaktion von 3 mg Drospirenon mit dem Metabolismus anderer Arzneimittel unwahrscheinlich.

● **Andere Wechselwirkungen**

Bei Patienten ohne Niereninsuffizienz zeigte die gleichzeitige Anwendung von Drospirenon und ACE-Hemmern oder NSAID keine signifikante Wirkung auf den Serumkaliumspiegel. Die gleichzeitige Anwendung von Drospirenon/Ethinylestradiol mit Aldosteron-Antagonisten oder kaliumsparenden Diuretika wurde jedoch noch nicht untersucht. In diesem Fall sollte der Serumkaliumspiegel während des ersten Behandlungszyklus untersucht werden. Siehe auch Abschnitt 4.4.

● **Labortests**

Die Anwendung von kontrazeptiven Steroiden kann die Ergebnisse bestimmter Labortests beeinflussen, einschließlich biochemische Parameter von Leber, Schilddrüse, Nebennieren- und Nierenfunktion, Plasmaspiegel von (Träger-) Proteinen, z.B. kortikosteroid-bindendes Globulin und Lipid/Lipoprotein-Fractionen, Parameter des Kohlenhydratstoffwechsels und Parameter der Gerinnung und Fibrinolyse. Veränderungen bleiben im Allgemeinen im normalen Laborbereich. Drospirenon verursacht eine Zu-

nahme der Plasmenreninaktivität und des Plasmaaldosterons durch seine leicht anti-mineralokortikoide Wirkung.

**4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

Schwangerschaft

Drospirenon/Ethinylestradiol ist kontraindiziert für schwangere Frauen.

Tritt unter der Anwendung von Drospirenon/Ethinylestradiol eine Schwangerschaft ein, ist das Arzneimittel sofort abzusetzen. Umfangreiche epidemiologische Studien haben weder ein erhöhtes Risiko für Geburtsdefekte bei Kindern von Frauen, die vor der Schwangerschaft kombinierte orale Kontrazeptiva eingenommen haben, noch eine teratogene Wirkung bei unbeabsichtigter Einnahme während einer Schwangerschaft gezeigt.

Tierexperimentelle Studien haben unerwünschte Wirkungen in der Schwangerschaft und Stillzeit gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Auf Grundlage dieser Tierdaten können unerwünschte Wirkungen durch die hormonelle Wirkung der Wirkstoffe nicht ausgeschlossen werden. Die allgemeinen Erfahrungen mit kombinierten oralen Kontrazeptiva während der Schwangerschaft liefern aber keine Hinweise auf eine tatsächliche unerwünschte Wirkung beim Menschen.

Die verfügbaren Daten zur kombinierten Anwendung von Drospirenon und Ethinylestradiol während einer Schwangerschaft sind zu begrenzt, um Schlussfolgerungen über negative Wirkungen von Drospirenon/Ethinylestradiol auf den Schwangerschaftsverlauf, die Gesundheit des Fötus oder des Neugeborenen zuzulassen. Bisher gibt es keine relevanten epidemiologischen Daten.

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

Die Laktation kann durch orale Kontrazeptiva beeinflusst werden, weil sie die Menge der Muttermilch verringern und ihre Zusammensetzung verändern können. Deshalb wird im Allgemeinen empfohlen, erst dann wieder KOK einzunehmen, wenn die stillende Mutter ihr Baby vollkommen abgestillt hat. Bei der Anwendung von kombinierten oralen Kontrazeptiva können geringe Mengen kontrazeptiver Steroide und/oder ihre Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Diese Mengen können einen Einfluss auf das Kind haben.

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Es wurden keine Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit oder das Bedienen von Maschinen bei Anwenderinnen von kombinierten oralen Kontrazeptiva beobachtet.

**4.8 Nebenwirkungen**

Schwere unerwünschte Nebenwirkungen bei Anwenderinnen von kombinierten oralen Kontrazeptiva: siehe Abschnitt 4.4.

Die folgenden unerwünschten Arzneimittelreaktionen wurden während der Anwendung von Drospirenon/Ethinylestradiol berichtet:

Siehe Tabelle 1 auf Seite 7

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.

Die folgenden schwerwiegenden Nebenwirkungen, die in Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung besprochen wurden, wurden bei Frauen berichtet, die orale Kontrazeptiva einnahmen:

- Hypertonie;
- Lebertumore;
- Auftreten oder Verschlimmerung von Erkrankungen, deren Zusammenhang mit der Anwendung von kombinierten oralen Kontrazeptiva nicht eindeutig geklärt ist: Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, Epilepsie, Gebärmuttermyome, Porphyrie, systemischer Lupus erythematoses, Herpes gestationis, Sydenham-Chorea, hämolytisch-urämisches Syndrom, cholestatischer Ikterus;
- Chloasma;
- Akute oder chronische Störungen der Leberfunktion können die Unterbrechung der Einnahme von KOK notwendig machen, bis sich die Leberfunktionsmarker wieder normalisiert haben.
- Bei Frauen mit hereditärem Angioödem können exogene Östrogene die Symptome des Angioödems induzieren oder verschlimmern.

Die Häufigkeit der Diagnose von Brustkrebs ist bei Anwenderinnen von oralen Kontrazeptiva leicht erhöht. Da Brustkrebs bei Frauen unter 40 Jahren nur selten vorkommt, ist die Zunahme im Verhältnis zum Gesamtbrustkrebsrisiko gering. Der ursächliche Zusammenhang mit der Anwendung von kombinierten oralen Kontrazeptiva ist nicht bekannt. Weitere Informationen sind im Abschnitt 4.3 und 4.4 enthalten.

DAYLETTE® kann in Bezug auf Gelborange S allergische Reaktionen und in Bezug auf entölte Phospholipide aus Sojabohnen sehr selten allergische Reaktionen hervorrufen.

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



**Tabelle 1:** 3 mg/0,02 mg Drospirenon/Ethinylestradiol, Dosisschema 24 + 4 Tage – unerwünschte Arzneimittelwirkungen in Verbindung mit der Anwendung als orales Kontrazeptivum oder zur Behandlung von mäßiger Akne vulgaris nach den MedDRA-System-Organen und den MedDRA-Begriffen. Die angegebene Häufigkeit basiert auf Daten aus klinischen Studien.

Systemorganklasse (MedDRA Version 14.1)	Häufigkeit der Nebenwirkungen			
	Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			Candidiasis	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Anämie, Thrombozythämie	
Erkrankungen des Immunsystems			Allergische Reaktion	Überempfindlichkeit
Endokrine Erkrankungen			Endokrine Störung	
Stoffwechsel und Ernährungsstörungen			Appetitsteigerung, Anorexie, Hyperkaliämie, Hyponatriämie	
Psychische Erkrankungen	Emotionale Labilität	Depressionen, Libido vermindert, Nervosität, Somnolenz	Anorgasmie, Schlaflosigkeit	
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerz	Schwindelgefühl, Parästhesie	Vertigo, Tremor	
Augenerkrankungen			Konjunktivitis, Trockenes Auge, Augenerkrankung	
Herzerkrankungen			Tachykardie	
Gefäßerkrankungen		Migräne, Varizen, Hypertonie	Venöse Thromboembolie, arterielle, Thromboembolie, Phlebitis, Vaskuläre Erkrankung, Epistaxis, Synkope	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit	Abdominalschmerz, Erbrechen, Dyspepsie, Flatulenz, Gastritis, Diarrhoe	Abdomen vergrößert, Gastrointestinale Erkrankung, Gastrointestinale Völle, Hiatushernie, Orale Candidose, Obstipation, Mundtrockenheit	
Leber- und Gallenerkrankungen			Gallenschmerz, Cholezystitis	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Akne, Pruritus, Ausschlag	Chloasma, Ekzem, Alopezie, akneiforme Dermatitis, trockene Haut, Erythema nodosum, Hypertrichose, Hauterkrankung, Hautstriae, Kontaktdermatitis, photosensitive Dermatitis, Hautknoten	Erythema multiforme
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		Rückenschmerzen, Schmerzen in einer Extremität, Muskelkrämpfe		
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Brustschmerz, Metrorrhagie*, Amenorrhoe	Vaginale Candidose, Beckenschmerz, Brustvergrößerung, fibrozystische Brust, Uterus-/Vaginalblutung*, Genitalausfluss, Hitzewallungen, Kolpitis, menstruelle Erkrankung, Dysmenorrhoe, Hypomenorrhoe, Menorrhagie, vaginale Trockenheit, Papanicolaou-Abstrich verdächtig	Dyspareunia, Vulvovaginitis, Postkoitale Blutung, Abbruchblutung, Mammazyste, Brusthyperplasie, Neubildung der Brustdrüse, Zervixpolyp, Atrophie des Endometriums, Ovarial-Zyste, Uterusvergrößerung	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Asthenie, vermehrtes Schwitzen, Ödem (generalisierte Ödeme, periphere Ödeme, Gesichtsoedem)	Unwohlsein	
Untersuchungen		Gewichtszunahme	Gewichtsabnahme	

\* Blutungsunregelmäßigkeiten bilden sich in der Regel bei fortgesetzter Behandlung zurück.



von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de) anzuzeigen.

#### 4.9 Überdosierung

Es gibt noch keine Erfahrungen mit Fällen einer Überdosierung von Drospirenon/Ethinylestradiol. Auf Grundlage der allgemeinen Erfahrungen mit kombinierten oralen Kontrazeptiva sind in diesem Fall folgende Symptome möglich: Übelkeit und Erbrechen und bei jungen Frauen leichte Vaginalblutungen. Ein Antidot ist nicht bekannt, die weitere Behandlung hat symptomatisch zu erfolgen.

### 5. Pharmakologische Eigenschaften

#### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Gestagene und Östrogene, fixe Kombinationen: ATC-Code: G03AA12

Pearl-Index für Versagen der Methode: 0.41 (oberes zweiseitiges 95 %-Konfidenzintervall: 0.85). Pearl-Index insgesamt (Versagen der Methode + Versagen des Patienten): 0.80 (oberes zweiseitiges 95 %-Konfidenzintervall: 1.30)

#### Wirkmechanismus

Die kontrazeptive Wirkung von DAYLETTE® beruht auf der Wechselwirkung verschiedener Faktoren, von denen die wichtigsten die Unterdrückung der Ovulation und die Veränderungen des Endometriums sind. DAYLETTE® ist ein kombiniertes orales Kontrazeptivum mit Ethinylestradiol und dem Gestagen Drospirenon. In therapeutischer Dosis besitzt Drospirenon auch antiandrogene und leichte antimineralokortikoide Eigenschaften. Es weist keine Östrogen-, Glukokortikoid- oder Antiglukokortikoid-Wirkung auf. Dadurch ähnelt das pharmakologische Profil von Drospirenon sehr dem des natürlichen Hormons Progesteron.

Klinische Studien lieferten Hinweise, dass die leichten antimineralokortikoiden Eigenschaften zu einer leicht antimineralokortikoiden Wirkung führen.

Zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Drospirenon und Ethinylestradiol wurden zwei multizentrische, randomisierte, placebokontrollierte Doppelblindstudien an Frauen mit mäßiger Akne vulgaris durchgeführt.

Nach sechsmonatiger Behandlung zeigte die kombinierte Anwendung von Drospirenon und Ethinylestradiol im Vergleich zu Placebo eine statistisch signifikante stärkere Verringerung von 15,6 % (49,3 % versus 33,7 %) bei entzündlichen Läsionen, 18,5 % (40,6 % versus 22,1 %) bei nicht-entzündlichen Läsionen und 16,5 % (44,6 % versus 28,1 %) bei den Läsionen insgesamt. Darüber hinaus zeigte eine größere Anzahl Patienten, 11,8 % (18,6 % versus 6,8 %) das Urteil „deutlich“ oder „fast deutlich“ auf der ISGA (Investigator's Static Global Assessment)-Skala.

#### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

##### ● Drospirenon

#### Resorption

Drospirenon wird nach oraler Gabe rasch und fast vollständig resorbiert. Maximale Wirkstoffkonzentrationen im Serum von ca. 38 ng/ml werden ungefähr 1–2 h nach einmaliger Einnahme erreicht. Die Bioverfügbarkeit beträgt 76–85 %. Gleichzeitige Aufnahme von Nahrungsmitteln hat keinen Einfluss auf die Bioverfügbarkeit von Drospirenon.

#### Verteilung

Nach oraler Verabreichung sinken die Drospirenonspiegel im Serum mit einer terminalen Halbwertszeit von 31 h. Drospirenon wird an Serumalbumin gebunden und bindet nicht an sexualhormon-bindendes Globulin (SHBG) oder kortikoid-bindendes Globulin (CBG). Nur 3–5 % der Gesamtserumkonzentrationen des Wirkstoffs liegen als freies Steroid vor. Der durch Ethinylestradiol hervorgerufene Anstieg in SHBG hat keinen Einfluss auf die Serumproteinbindung von Drospirenon. Das mittlere scheinbare Verteilungsvolumen von Drospirenon beträgt  $3,7 \pm 1,2$  l/kg.

#### Biotransformation

Drospirenon wird nach oraler Verabreichung fast vollständig metabolisiert. Die Hauptmetaboliten im Plasma sind die saure Form von Drospirenon, die durch Öffnung des Lactonrings erzeugt wird, und das 4,5-Dihydro-Drospirenon-3-sulfat, die beide ohne Beteiligung des P450-Systems gebildet werden. Drospirenon wird in geringem Ausmaß durch Cytochrom P450 4A4 metabolisiert und zeigte eine Fähigkeit zur Hemmung dieses Enzyms und von Cytochrom P450 1A1, Cytochrom P450 2C9 und Cytochrom P450 2C19 in vitro.

#### Elimination

Die metabolische Clearance von Drospirenon in Serum beträgt  $1,5 \pm 0,2$  ml/min/kg. Nur Spuren Mengen von Drospirenon werden in unveränderter Form ausgeschieden. Die Metaboliten von Drospirenon werden im Verhältnis von ca. 1,2 zu 1,4 mit den Fäzes bzw. mit dem Urin ausgeschieden. Die Halbwertszeit der Metabolitenausscheidung mit dem Urin und den Fäzes beträgt ungefähr 40 h.

#### Steady-State-Bedingungen

Während eines Behandlungszyklus wird die maximale Steady-state-Konzentration von Drospirenon im Serum von ca. 70 ng/ml nach ungefähr 8 Behandlungstagen erreicht. Die Serumspiegel von Drospirenon nahmen um einen Faktor von ca. 3 durch das Verhältnis von terminaler Halbwertszeit und Dosierintervall zu.

#### Besondere Patientengruppen

##### Auswirkung einer Niereninsuffizienz

Die Steady-State-Serumspiegel von Drospirenon von Frauen mit leichter Niereninsuffizienz (Creatininclearance Clcr 50–80 ml/min) waren mit denen von Frauen mit normaler Nierenfunktion vergleichbar. Die Serumspiegel von Drospirenon waren bei Frauen mit mäßiger Niereninsuffizienz (Clcr 30–50 ml/min) durchschnittlich um 37 % höher als bei

Frauen mit normaler Nierenfunktion. Die Behandlung mit Drospirenon wurde von Frauen mit leichter bis mäßiger Niereninsuffizienz gut vertragen. Die Behandlung mit Drospirenon zeigte keine klinisch signifikante Wirkung auf die Serumkaliumkonzentration.

##### Auswirkung einer Leberinsuffizienz

In einer Studie mit Einzeldosen war die orale Clearance (CL/F) bei Probandinnen mit mäßiger Leberfunktionsstörung im Vergleich zu Probanden mit normaler Leberfunktion um ca. 50 % verringert. Die beobachtete Abnahme der Clearance von Drospirenon bei Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung führte zu keinem erkennbaren Unterschied im Hinblick auf die Serumkaliumkonzentrationen. Auch bei Vorliegen von Diabetes und bei gleichzeitiger Behandlung mit Spirinolacton (zwei Faktoren, die einen Patienten zu Hyperkaliämie prädisponieren können) wurde kein Anstieg der Serumkaliumkonzentrationen über die Obergrenze des Normbereichs hinaus beobachtet. Es kann die Schlussfolgerung gezogen werden, dass Drospirenon bei Patienten mit leichter oder mäßiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh B) gut verträglich ist.

##### Ethnische Gruppen

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

##### ● Ethinylestradiol

#### Resorption

Ethinylestradiol wird nach oraler Gabe rasch und vollständig resorbiert. Spitzenserumkonzentrationen von ca. 33 pg/ml werden innerhalb von 1–2 Stunden nach einmaliger oraler Verabreichung erreicht. Die absolute Bioverfügbarkeit durch präsystemische Konjugation und First-Pass-Metabolismus beträgt ca. 60 %. Die gleichzeitige Aufnahme von Nahrung verringerte die Bioverfügbarkeit von Ethinylestradiol bei ca. 25 % der untersuchten Personen, während bei den anderen keine Veränderungen gefunden wurden.

#### Verteilung

Die Serumspiegel von Ethinylestradiol nehmen in zwei Phasen ab, wobei die terminale Dispositionsphase durch eine Halbwertszeit von ca. 24 Stunden gekennzeichnet ist. Ethinylestradiol wird in hohem Maße aber unspezifisch an Serumalbumin gebunden (ca. 98,5 %) und induziert einen Anstieg der Serumkonzentrationen von SHBG und kortikoid-bindendem Globulin (CBG). Es wurde ein scheinbares Verteilungsvolumen von ca. 5 l/kg ermittelt.

#### Metabolismus

Ethinylestradiol wird sowohl in der Dünndarmschleimhaut als auch in der Leber präsystemisch konjugiert. Ethinylestradiol wird primär durch aromatische Hydroxylierung metabolisiert, aber es wird eine Vielzahl von hydroxylierten und methylierten Metaboliten gebildet, die als freie Metaboliten und als Konjugate mit Glucuroniden und Sulfat vorliegen. Die metabolische Clearance von Ethinylestradiol beträgt 5 ml/min/kg.

#### Elimination

Ethinylestradiol wird in keinem signifikanten Umfang in unveränderter Form ausgeschie-





den. Die Metaboliten von Ethinylestradiol werden im Verhältnis Urin/Galle 4:6 ausgeschieden. Die Halbwertszeit der Metabolitenausscheidung beträgt ungefähr 1 Tag.

#### Steady-State-Bedingungen

Steady-State-Bedingungen werden während der zweiten Hälfte des Behandlungszyklus erreicht und die Serumspiegel von Ethinylestradiol akkumulieren um einen Faktor von ca. 2,0 bis 2,3.

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

An Labortieren beschränkten sich die Wirkungen von Drospirenon und Ethinylestradiol auf die Wirkungen, die mit den bekannten pharmakologischen Wirkungen in Zusammenhang stehen. Insbesondere zeigten Studien zur Reproduktionstoxizität embryotoxische und fötotoxische Wirkungen bei Tieren, die als Spezies spezifische Effekte gelten. Bei Expositionen, die höher waren als die Dosis, die Anwenderinnen von Drospirenon und Ethinylestradiol einnehmen, fanden sich Auswirkungen auf die Sexualdifferenzierung bei Rattenföten, nicht aber bei Affen.

## 6. Pharmazeutische Angaben

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

#### Tablettenkern (wirkstoffhaltige Tablette):

Lactose-Monohydrat  
Maisstärke  
Vorverkleisterte Stärke (Mais)  
Macrogol-Poly(vinylalkohol)-Ppropfcopolymer  
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]

#### Filmüberzug (wirkstoffhaltige Tablette):

Poly(vinylalkohol)  
Titandioxid (E 171)  
Talkum  
Macrogol 3350  
Entölte Phospholipide aus Sojabohnen

#### Tablettenkern (Placebo):

Mikrokristalline Cellulose  
Lactose  
Vorverkleisterte Stärke (Mais)  
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]  
Hochdisperses Siliciumdioxid

#### Filmüberzug (Placebo):

Poly(vinylalkohol)  
Titandioxid (E 171)  
Macrogol 3350  
Talkum  
Indigocarmin, Aluminiumsalz (E 132)  
Chinolingelb, Aluminiumsalz (E 104)  
Eisen(II,III)-oxid (E 172)  
Gelborange S (E 110)

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

DAYLETTE® 0,02 mg/3 mg ist in PVC/PE/PVDC-Aluminium-Blisterpackungen verpackt. Die Blister sind in einer Faltschachtel verpackt und jeder Schachtel liegt eine Gebrauchsinformation und ein Aufbewahrungsetui bei.

Packungsgrößen:

1 × 28 Filmtabletten.

3 × 28 Filmtabletten.

6 × 28 Filmtabletten.

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

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

## 7. Inhaber der Zulassung

Gedeon Richter Plc.

H-1103 Budapest,

Gyömrői út 19–21.

Ungarn

#### **Örtlicher Vertreter**

Gedeon Richter Pharma GmbH

Eiler Straße 3W

51107 Köln

Tel.: 0800 221 888 9

Fax: 0180 3 433 366

E-Mail.: [service@gedeonrichter.de](mailto:service@gedeonrichter.de)

[www.gedeonrichter.de](http://www.gedeonrichter.de)

## 8. Zulassungsnummer(n)

81598.00.00

## 9. Datum der Erteilung der Zulassung

16.12.2011

## 10. Stand der Information

Juli 2014

## 11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt