

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

DrospiPUREN® 20 0,02 mg/3 mg
Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 0,02 mg
Ethinylestradiol und 3 mg Drospirenon.

Sonstige Bestandteile mit bekannter
Wirkung: Jede Filmtablette enthält
44 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen
Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Pinkfarbene, runde, glatte Filmtablet-
ten mit einer Größe von 5,7 x 3,5 mm.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Orale Kontrazeption

Bei der Entscheidung, DrospiPUREN
20 zu verschreiben, sollten die aktu-
ellen, individuellen Risikofaktoren der
einzelnen Frauen, insbesondere im
Hinblick auf venöse Thromboembolien
(VTE), berücksichtigt werden. Auch
sollte das Risiko für eine VTE bei
Anwendung von DrospiPUREN
20 mit dem anderer kombinierter hor-
monaler Kontrazeptiva (KHK) ver-
glichen werden (siehe Abschnitte 4.3
und 4.4).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Einnahme von DrospiPUREN® 20
0,02 mg/3 mg

Die Tabletten müssen jeden Tag etwa
zur gleichen Zeit, falls erforderlich
mit etwas Flüssigkeit, in der auf der
Blisterpackung angegebenen Reihen-
folge eingenommen werden. Täglich
muss 1 Tablette über 21 aufeinander
folgende Tage eingenommen werden.
Mit der jeweils nächsten Packung
wird nach einer 7-tägigen Einnahme-
pause begonnen, in der es üblicher-
weise zu einer Abbruchblutung kommt.
Diese beginnt in der Regel 2 – 3 Tage
nach Einnahme der letzten Tablette
und kann noch andauern, wenn mit der
Einnahme aus der nächsten Packung
begonnen wird.

Beginn der Einnahme von Drospi- PUREN 20

- Keine vorangegangene Einnahme
von hormonalen Kontrazeptiva (im
letzten Monat)

Mit der Tabletteneinnahme ist am
1. Tag des natürlichen Zyklus (d. h.
am ersten Tag der Menstruations-
blutung) zu beginnen.

- Wechsel von einem kombinierten
hormonalen Kontrazeptivum (kom-
biniertes orales Kontrazeptivum
(KOK), Vaginalring oder transder-

males Pflaster)

Mit der Einnahme von Drospi-
PUREN 20 sollte vorzugsweise am
Tag nach Einnahme der letzten
wirkstoffhaltigen Tablette (die letzte
Tablette, die Wirkstoffe enthält)
des zuvor eingenommenen KOK
begonnen werden, spätestens aber
am Tag nach dem üblichen ein-
nahmefreien oder Placebotablet-
ten-Intervall des zuvor eingenom-
menen KOK. Für den Fall, dass
ein Vaginalring oder ein transder-
males Pflaster angewendet wurde,
sollte die Einnahme von Drospi-
PUREN 20 vorzugsweise am Tag
der Entfernung begonnen werden,
spätestens aber, wenn die nächste
Applikation fällig wäre.

- Wechsel von einem Gestagenmono-
präparat („Minipille“, Injektionsprä-
parat, Implantat) oder von einem
gestagenfreisetzen Intrauterin-
pessar (IUP)

Bei vorheriger Einnahme der „Mini-
pille“ kann an jedem beliebigen
Tag gewechselt werden (die Um-
stellung von einem Implantat oder
einem IUP muss am Tag der Ent-
fernung erfolgen, die Umstellung
von einem Injektionspräparat zu
dem Zeitpunkt, an dem die nächste
Injektion fällig wäre). In jedem Fall
ist während der ersten 7 Tage der
Tabletteneinnahme zusätzlich die
Anwendung einer nicht hormonalen
Verhütungsmethode (Barriere-
methode) erforderlich.

- Nach einem Abort im ersten Tri-
menon

Es kann sofort mit der Einnahme
von DrospiPUREN 20 begonnen
werden. In diesem Fall sind keine
zusätzlichen empfängnisverhüten-
den Maßnahmen erforderlich.

- Nach einer Geburt oder einem Ab-
ort im zweiten Trimenon

Den Anwenderinnen sollte emp-
fohlen werden, an den Tagen 21
bis 28 nach einer Geburt oder nach
einem Abort im zweiten Trimenon
mit der Einnahme zu beginnen.
Bei einem späteren Einnahmebe-
ginn sollte während der ersten 7
Tage zusätzlich eine Barriere-
methode angewendet werden.
Wenn jedoch bereits Geschlechts-
verkehr stattgefunden hat, muss
vor Beginn der KOK-Einnahme
eine Schwangerschaft ausge-
schlossen oder die erste Men-
struationsblutung abgewartet wer-
den.

Zur Anwendung bei stillenden Frauen
siehe Abschnitt 4.6.

Vorgehen bei vergessener Tabletten- einnahme

Wird **innerhalb von 12 Stunden** nach
dem üblichen Einnahmezeitpunkt be-
merkt, dass die Einnahme einer Ta-
blette vergessen wurde, muss die Ta-
blette sofort eingenommen werden.
Alle darauf folgenden Tabletten sind
dann wieder zur gewohnten Zeit ein-
zunehmen. Der kontrazeptive Schutz
ist nicht eingeschränkt.

Wenn die Einnahmezeit um **mehr als
12 Stunden** überschritten wurde, ist
der Konzeptionsschutz nicht mehr
voll gewährleistet. Für das Vorgehen
bei vergessener Einnahme gelten die
folgenden zwei Grundregeln:

- Die Tabletteneinnahme darf nie
länger als 7 Tage unterbrochen
werden.
- Eine regelmäßige Einnahme der
Tabletten über mindestens 7 Ta-
ge ist erforderlich, um wirkungs-
voll die Hypothalamus-Hypophysen-
Ovar-Achse zu unterdrücken.

Entsprechend können für die tägliche
Praxis folgende Empfehlung gege-
ben werden:

Woche 1

Die Einnahme der letzten vergessenen
Tablette sollte so schnell wie mög-
lich nachgeholt werden, auch wenn
dies bedeutet, dass zwei Tabletten
zur gleichen Zeit eingenommen wer-
den. Die weitere Tabletteneinnahme
erfolgt dann zur gewohnten Zeit.
Während der nächsten 7 Tage sollte
jedoch zusätzlich eine Barriere-
methode, z. B. ein Kondom, ange-
wendet werden. Wenn in den vergan-
genen 7 Tagen Geschlechtsverkehr
stattgefunden hat, sollte die Mög-
lichkeit einer Schwangerschaft in Be-
tracht gezogen werden. Das Risiko
einer Schwangerschaft ist umso höher,
je mehr Tabletten vergessen wurden
und je näher dies zeitlich am regulä-
ren einnahmefreien Intervall liegt.

Woche 2

Die Einnahme der letzten vergessenen
Tablette sollte so schnell wie mög-
lich nachgeholt werden, auch wenn
dies bedeutet, dass zwei Tabletten
zur gleichen Zeit eingenommen wer-
den. Die weitere Einnahme der Tab-
letten erfolgt dann zur üblichen Zeit.
Vorausgesetzt, dass die Einnahme
der Tabletten an den 7 Tagen vor der
ersten vergessenen Tablette korrekt
erfolgt ist, besteht keine Notwendig-
keit, zusätzliche kontrazeptive Schutz-
maßnahmen anzuwenden. Wurde je-
doch mehr als 1 Tablette vergessen,
sollte die Anwendung zusätzlicher
Schutzmaßnahmen über 7 Tage emp-
fohlen werden.

Woche 3

Aufgrund des bevorstehenden 7-tä-
gigen einnahmefreien Intervalls kann
ein voller Konzeptionsschutz nicht
mehr gewährleistet werden. Durch
eine Anpassung des Einnahmesche-
mas lässt sich eine Herabsetzung
der empfängnisverhütenden Wirkung
dennoch verhindern. Bei Einhalten
einer der beiden folgenden Vorge-
hensweisen besteht daher keine Not-
wendigkeit zusätzlicher kontrazeptiver
Maßnahmen, vorausgesetzt, die Ta-
bletteneinnahme an den 7 Tagen vor
der ersten vergessenen Tablette er-
folgte korrekt. Wenn dies nicht der
Fall ist, sollte die Anwenderin wie un-
ter Punkt 1 beschrieben vorgehen
und außerdem in den nächsten 7 Ta-
gen zusätzliche Schutzmaßnahmen
anwenden.

DrosPiPUREN® 20 0,02 mg/3 mg Filmtabletten

PUREN

1. Die Anwenderin sollte die Einnahme der letzten vergessenen Tablette so schnell wie möglich nachholen, auch wenn dies bedeutet, dass zwei Tabletten zur gleichen Zeit eingenommen werden. Die Einnahme der restlichen Tabletten erfolgt dann wieder zur üblichen Zeit. Mit der Einnahme aus der nächsten Blisterpackung wird direkt nach Aufbrauchen der aktuellen Blisterpackung begonnen, d. h. zwischen den beiden Packungen soll kein einnahmefreies Intervall liegen. Es ist unwahrscheinlich, dass es bei der Anwenderin vor Aufbrauchen der zweiten Packung zu einer Abbruchblutung kommt, allerdings können noch während der Einnahme Schmier- oder Durchbruchblutungen auftreten.
2. Es kann auch ein Abbruch der Einnahme aus der aktuellen Blisterpackung empfohlen werden, an den sich ein einnahmefreies Intervall von bis zu 7 Tagen, die Tage der vergessenen Tabletteneinnahme eingerechnet, anschließen sollte. Danach wird mit der Tabletteneinnahme aus der neuen Packung begonnen.

Bei vergessener Tabletteneinnahme und anschließendem Ausbleiben einer Abbruchblutung im nächsten regulären einnahmefreien Intervall sollte die Möglichkeit einer Schwangerschaft in Betracht gezogen werden.

Verhalten bei gastrointestinalen Störungen

Bei schweren gastrointestinalen Störungen (z. B. Erbrechen oder Durchfall) werden die Wirkstoffe möglicherweise nicht vollständig aufgenommen und zusätzliche kontrazeptive Maßnahmen sind erforderlich. Bei Erbrechen in den ersten 3 - 4 Stunden nach der Tabletteneinnahme sollte so schnell wie möglich eine weitere (Ersatz-)Tablette eingenommen werden. Die Einnahme der neuen Tablette sollte, wenn möglich, innerhalb von 12 Stunden nach der normalen Einnahmezeit erfolgen. Wenn mehr als 12 Stunden vergangen sind, empfiehlt sich die im Abschnitt 4.2 unter „Vorgehen bei vergessener Tabletteneinnahme“ genannte Vorgehensweise für vergessene Tabletten. Wenn die Anwenderin nicht von ihrem normalen Einnahmerhythmus abweichen möchte, muss sie die Ersatztablette(n) aus einer anderen Blisterpackung einnehmen.

Verschieben der Entzugsblutung

Um die Entzugsblutung hinauszuschieben, soll direkt ohne einnahmefreies Intervall mit der Einnahme aus der nächsten Blisterpackung DrosPiPUREN 20 begonnen werden. Die Einnahme kann so lange fortgesetzt werden wie gewünscht, maximal bis die zweite Packung aufgebraucht ist. Während der Einnahme aus der zweiten Packung kann es zu Durchbruch- oder Schmierblutungen kommen. Nach der darauf folgenden regulären 7-tägigen Einnahmepause kann die Einnahme von DrosPiPUREN 20 wie üblich fortgesetzt werden.

Zur Verschiebung der Entzugsblutung auf einen anderen Wochentag als nach dem bisherigen Einnahmeschema üblich, kann das bevorstehende einnahmefreie Intervall um die gewünschte Zahl von Tagen verkürzt werden. Je kürzer das einnahmefreie Intervall, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit einer ausbleibenden Entzugsblutung und während der Einnahme aus der folgenden Packung einsetzender Durchbruch- bzw. Schmierblutungen (wie beim Verschieben der Entzugsblutung).

Zusätzliche Information für bestimmte Patientengruppen

Paediatrische Patienten

DrosPiPUREN 20 ist nur indiziert nach der Menarche.

Ältere Patienten

DrosPiPUREN 20 ist nicht indiziert nach der Menopause.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

DrosPiPUREN 20 ist bei Frauen mit schweren Lebererkrankungen kontraindiziert. Siehe auch Abschnitte 4.3 und 5.2.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

DrosPiPUREN 20 ist bei Frauen mit schwerer Niereninsuffizienz oder mit akutem Nierenversagen kontraindiziert. Siehe auch Abschnitte 4.3 und 5.2.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen

4.3 Gegenanzeigen

Kombinierte hormonale Kontrazeptiva (KHK) dürfen unter den folgenden Bedingungen nicht angewendet werden. Sollte eine der Bedingungen während der Verwendung von KOK zum ersten Mal auftreten, sollte das Produkt sofort gestoppt werden.

- 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 Vor-

geschichte (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 Lebererkrankung, solange sich die Leberfunktionswerte nicht normalisiert haben
- Schwere Niereninsuffizienz oder akutes Nierenversagen
- Bestehende oder vorausgegangene Lebertumoren (benigne oder maligne)
- Bekannte oder vermutete sexualhormonabhängige, maligne Tumoren (z. B. der Genitalorgane oder der Brust)
- Diagnostisch nicht abgeklärte vaginale Blutungen
- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- DrosPiPUREN 20 ist kontraindiziert für die gleichzeitige Anwendung mit den Arzneimitteln, die Omibitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir, Arzneimittel, 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 DrosPiPUREN 20 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 DrosPiPUREN 20 beendet werden sollte.

Bei vermuteter oder bestätigter VTE oder ATE ist das KHK abzusetzen. Sofern die Therapie gestartet wird, ist wegen der Teratogenität der antikoagulatorischen Therapie (Kumarine)

auf geeignete alternative Empfängnisverhütung umzusteigen.

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 DrospiPUREN 20, 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 DrospiPUREN 20, 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 geschätzt¹, dass im Verlauf eines Jahres 9 bis 12 von 10.000 Frauen, die ein Drospirenon-haltiges KHK anwenden, eine VTE erleiden; im Vergleich hierzu kommt es pro Jahr bei ungefähr 6² von 10.000 Frauen, die ein Levonorgestrel-haltiges KHK anwenden, zu einer VTE.

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

VTE verlaufen in 1 bis 2 % der Fälle tödlich.

Jährliche Anzahl an VTE-Ereignissen pro 10.000 Frauen

Siehe nebenstehendes Diagramm.

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 1).

DrospiPUREN 20 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 1 auf der folgenden Seite.

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).

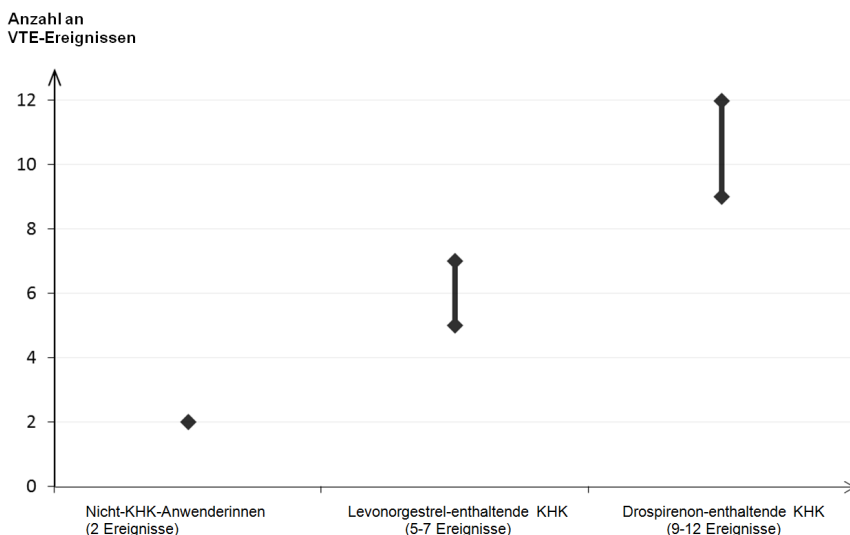
Andere Anzeichen für einen Gefäßverschluss können plötzlicher Schmerz sowie Schwellung und leicht bläuliche Verfärbung einer Extremität sein.

Tritt der Gefäßverschluss im Auge auf, können die Symptome von einem schmerzlosen verschwommenen Sehen, das zu einem Verlust des Sehvermögens fortschreiten kann, 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.

Jährliche Anzahl an VTE-Ereignissen pro 10.000 Frauen



¹ Diese Inzidenzen wurden aus der Gesamtheit der epidemiologischen Studiendaten abgeleitet, wobei relative Risiken der verschiedenen Arzneimittel im Vergleich zu levonorgestrelhaltigen KHK verwendet wurden.

² Mittelwert der Spannweite 5 - 7 pro 10.000 Frauenjahre, auf der Grundlage eines relativen Risikos für levonorgestrelhaltige KHK versus Nichtanwendung von ungefähr 2,3 bis 3,6.

Drospirenone® 20 0,02 mg/3 mg Filmtabletten



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 2). Drospirenone 20 ist kontraindiziert bei Frauen, die einen schwerwiegenden oder mehrere Risikofaktoren für eine ATE haben, die sie einem hohen Risiko für eine Arterien thrombose aussetzen (siehe Abschnitt 4.3). Weist eine Frau mehr als einen Risikofaktor auf, ist es möglich, dass der Anstieg des Risikos das Risiko der Summe der einzelnen Faktoren übersteigt – in diesem Fall muss ihr Gesamtrisiko betrachtet werden. Bei Vorliegen eines ungünstigen Nutzen/Risiko-Verhältnisses darf ein KHK nicht verschrieben werden (siehe Abschnitt 4.3).

Siehe Tabelle 2.

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.

Tumore

In einigen epidemiologischen Untersuchungen wurde über ein erhöhtes Zervixkarzinom-Risiko bei Langzeitanwendung von KOKs (> 5 Jahre) berichtet. Kontrovers diskutiert wird nach wie vor, in welchem Ausmaß dieses Ergebnis durch das Sexualverhalten und andere Faktoren, wie eine Infektion mit dem humanen Papillomavirus (HPV), beeinflusst wird.

Eine Metaanalyse von 54 epidemiologischen Studien hat ein leicht erhöhtes Brustkrebsrisiko (RR = 1,24) bei Frauen ergeben, die aktuell KOKs anwenden. Das erhöhte Risiko geht innerhalb von 10 Jahren nach dem Absetzen von KOKs allmählich wieder zurück. Da Brustkrebs bei Frauen unter 40 Jahren selten auftritt, ist die Anzahl zusätzlicher Brustkrebserkrankungen bei Anwenderinnen von KOKs oder solchen, die früher KOKs eingenommen haben, gering im Vergleich zum Gesamtrisiko an Brustkrebs zu

Tabelle 1: Risikofaktoren für VTE

Risikofaktor	Anmerkung
Adipositas (Body-Mass-Index über 30 kg/m ²)	Das Risiko nimmt mit steigendem BMI deutlich zu. Besonders wichtig, wenn weitere Risikofaktoren vorliegen.
Längere Immobilisierung, größere Operationen, jede Operation an Beinen oder Hüfte, neurochirurgische Operation oder schweres Trauma	In diesen Fällen ist es ratsam, die Anwendung des Pflasters/der Tablette/ des Rings (bei einer geplanten Operation mindestens vier Wochen vorher) zu unterbrechen und erst zwei Wochen nach der kompletten Mobilisierung wieder aufzunehmen. Es ist eine andere Verhütungsmethode anzuwenden, um eine ungewollte Schwangerschaft zu verhindern.
Hinweis: Eine vorübergehende Immobilisierung einschließlich einer Flugreise von > 4 Stunden Dauer kann ebenfalls einen Risikofaktor für eine VTE darstellen, insbesondere bei Frauen mit weiteren Risikofaktoren.	Eine antithrombotische Therapie muss erwogen werden, wenn Drospirenone 20 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 Sichelzellerkrankheit
Zunehmendes Alter	Insbesondere älter als 35 Jahre

Tabelle 2: Risikofaktoren für ATE

Risikofaktor	Anmerkung
Zunehmendes Alter	Insbesondere älter als 35 Jahre
Rauchen	Frauen ist anzuraten, nicht zu rauchen, wenn sie ein KHK anwenden möchten. Frauen über 35 Jahren, die weiterhin rauchen, ist dringend zu empfehlen, eine andere Verhütungsmethode anzuwenden.
Hypertonie	
Adipositas (Body-Mass-Index über 30 kg/m ²)	Das Risiko nimmt mit steigendem BMI deutlich zu. Besonders wichtig bei Frauen mit zusätzlichen Risikofaktoren.
Familiäre Vorbelastung (jede arterielle Thromboembolie bei einem Geschwister oder Elternteil, insbesondere in relativ jungen Jahren, d. h. jünger als 50 Jahre).	Bei Verdacht auf eine genetische Prädisposition ist die Frau zur Beratung an einen Spezialisten zu überweisen, bevor eine Entscheidung über die Anwendung eines KHKs getroffen wird.
Migräne	Ein Anstieg der Häufigkeit oder des Schweregrads der Migräne während der Anwendung von KHK (die einem zerebrovaskulären Ereignis vorausgehen kann) kann ein Grund für ein sofortiges Absetzen sein.
Andere Erkrankungen, die mit unerwünschten Gefäßereignissen verknüpft sind.	Diabetes mellitus, Hyperhomocysteinämie, Erkrankung der Herzklappen und Vorhofflimmern, Dyslipoproteinämie und systemischer Lupus erythematodes.

erkranken. Ein Kausalzusammenhang wurde mit diesen Studien nicht bewiesen. Das beobachtete erhöhte Risiko kann an einer früheren Diagnose des Brustkrebses bei KOK-Anwenderinnen, den biologischen Wirkungen von KOKs oder einer Kombination beider Faktoren liegen. Brustkrebs, der bei Frauen diagnostiziert wird, die irgendwann einmal ein KOK angewendet haben, scheint klinisch weniger weit fortgeschritten zu sein als Krebs bei Frauen, die noch nie ein KOK angewendet haben.

In seltenen Fällen sind bei Anwenderinnen von KOKs gutartige und noch seltener bösartige Lebertumoren beobachtet worden. In Einzelfällen führten diese Tumoren zu lebensbedrohlichen intraabdominellen Blutungen. Wenn starke Oberbauchbeschwerden, eine Lebervergrößerung oder Anzeichen einer intraabdominellen Blutung bei Frauen auftreten, die KOKs einnehmen, sollte ein Lebertumor in die differentialdiagnostischen Überlegungen einbezogen werden.

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

Weitere Erkrankungen

Die Gestagenkomponente in Drospirenone 20 ist ein Aldosteronantagonist mit kaliumsparenden Eigenschaften. In den meisten Fällen wird kein Anstieg des Kaliumspiegels erwartet. In einer klinischen Studie wurde bei manchen Patientinnen mit leichter bis mittlerer Einschränkung der Nierenfunktion bei der gleichzeitigen Einnahme von Drospirenone und einem kaliumsparenden Arzneimittel ein leichter, jedoch nicht signifikanter Anstieg des Kaliumspiegels beobachtet. Aus diesem Grund ist es ratsam, bei Patientinnen mit Niereninsuffizienz und Serumkaliumwerten im oberen Referenzbereich vor der Behandlung und insbesondere bei gleichzeitiger Einnahme von kaliumsparenden Arzneimitteln die Serumkaliumwerte im ersten Behandlungszyklus zu kontrollieren. Siehe auch Abschnitt 4.5.

Frauen mit einer Hypertriglyceridämie oder einer diesbezüglich positiven Familienanamnese können ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Pankreatitis haben, wenn sie KOKs einnehmen.

Obwohl bei vielen Frauen, die KOKs einnehmen, ein geringer Blutdruckanstieg berichtet wurde, sind klinisch relevante Blutdruckerhöhungen selten. Nur in diesen seltenen Fällen ist eine sofortige Unterbrechung der Einnahme des KOK gerechtfertigt. Wenn es bei einer bereits existierenden Hypertonie und der gleichzeitigen Einnahme eines KOK zu ständig erhöhten Blutdruckwerten oder einer signifikanten Erhöhung des Blutdrucks kommt, und in diesen Fällen eine antihypertensive Therapie keine Wirkung zeigt, muss das KOK abgesetzt

werden. Wenn es angemessen erscheint, kann die Einnahme des KOK wieder begonnen werden, sobald sich die Blutdruckwerte unter der antihypertensiven Therapie normalisiert haben.

Die folgenden Erkrankungen sollen Berichten zufolge sowohl in der Schwangerschaft als auch unter Anwendung eines KOK auftreten bzw. sich verschlechtern. Jedoch konnte ein Zusammenhang mit der Anwendung von KOKs nicht bewiesen werden: cholestatischer Ikterus und/oder Pruritus; Gallensteine; Porphyrie; systemischer Lupus erythematosus; hämolytisch-urämisches Syndrom; Sydenham-Chorea; Herpes gestationis; Otoklause bedingte Schwerhörigkeit.

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

Akute oder chronische Leberfunktionsstörungen können eine Unterbrechung der Anwendung des KOK erforderlich machen, bis sich die Leberfunktionswerte wieder normalisiert haben. Auch ein Rezidiv eines in einer vorausgegangenen Schwangerschaft oder während einer früheren Anwendung von steroidal Geschlechtshormonen aufgetretenen cholestatischen Ikterus und/oder eines cholestasebedingten Pruritus macht das Absetzen des KOK erforderlich.

Obwohl KOKs einen Einfluss auf die periphere Insulinresistenz und Glucosetoleranz haben können, liegen keine Hinweise auf die Notwendigkeit einer Änderung des Therapieregimes bei Diabetikerinnen vor, die niedrig dosierte KOKs anwenden (mit < 0,05 mg Ethinylestradiol). Diabetikerinnen müssen jedoch sorgfältig überwacht werden, insbesondere in der ersten Zeit der Anwendung eines KOK.

Bei KOK-Anwendung wurde über eine Verschlechterung von Epilepsie, Morbus Crohn und Colitis ulcerosa berichtet.

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

Chloasmen können gelegentlich auftreten, insbesondere bei Frauen mit Chloasma gravidarum in der Anamnese. Frauen mit dieser Veranlagung sollten sich daher während der Einnahme von KOKs nicht direkt der Sonne oder ultraviolettem Licht aussetzen.

Dieses Arzneimittel enthält 44 mg Lactose pro Tablette. Anwenderinnen

mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Drospirenone 20 enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Tablette, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

Ärztliche Untersuchung/Beratung

Vor der Einleitung oder Wiederaufnahme der Behandlung mit Drospirenone 20 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 Drospirenone 20 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 KOKs kann beeinträchtigt sein, wenn z. B. Tabletten vergessen wurden (siehe Abschnitt 4.2), bei gastrointestinalen Beschwerden (siehe Abschnitt 4.2) oder wenn gleichzeitig bestimmte andere Arzneimittel eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.5).

Verminderte Zykluskontrolle

Bei allen KOKs kann es, insbesondere in den ersten Monaten der Anwendung, zu unregelmäßigen Blutungen (Schmier- oder Durchbruchblutungen) kommen. Eine diagnostische Abklärung dieser Zwischenblutungen ist deshalb erst nach einer Anpassungsphase von ungefähr drei Zyklen sinnvoll.

Bei anhaltenden, unregelmäßigen Blutungen oder beim Auftreten von Blutungsunregelmäßigkeiten bei bislang regelmäßigen Zyklen sollten nicht hormonale Ursachen in Betracht gezogen und entsprechende diagnostische Maßnahmen ergriffen werden, um eine maligne Erkrankung oder eine Schwangerschaft auszuschließen. Dies kann auch eine Kürettage beinhalten.

Es ist möglich, dass es bei einigen Anwenderinnen im einnahmefreien Intervall zu keiner Entzugsblutung

DrospiPUREN® 20 0,02 mg/3 mg Filmtabletten

PUREN

kommt. Wenn das KOK wie unter Abschnitt 4.2 beschrieben eingenommen wurde, ist eine Schwangerschaft unwahrscheinlich. Wenn die Einnahme des KOK jedoch vor der ersten ausgebliebenen Entzugsblutung nicht vorschriftsmäßig erfolgt ist oder bereits zum zweiten Mal die Entzugsblutung ausgeblieben ist, muss eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden, bevor die Anwendung des KOK fortgesetzt wird.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

– Wirkung anderer Arzneimittel auf DrospiPUREN 20

Wechselwirkungen mit Arzneimitteln, die mikrosomale Enzyme induzieren, können auftreten, die zu einer erhöhten Clearance von Sexualhormonen und Durchbruchblutungen und / oder Versagen des oralen Kontrazeptivums führen können.

Management

Eine Enzyminduktion kann bereits nach wenigen Tagen der Behandlung beobachtet werden. Die maximale Enzyminduktion tritt in der Regel innerhalb von ein paar Wochen auf. Nach Beendigung der Therapie kann die Enzyminduktion noch für ca. 4 Wochen bestehen bleiben.

Kurzzeitbehandlung

Frauen, die mit Enzym-induzierenden Arzneimitteln behandelt werden, sollten während dieser Zeit neben dem KOK zusätzlich eine Barriere-methode oder eine andere Verhütungsmethode anwenden. Die Barriere-methode muss während der Einnahme der Begleitmedikation und noch 28 Tage darüber hinaus angewendet werden.

Falls die Begleitmedikation auch nach Einnahme der Tabletten einer Blisterpackung des KOK fortgeführt werden muss, sollte direkt, ohne das übliche einnahmefreie Intervall, mit der Einnahme aus der nächsten Packung des KOK begonnen werden.

Langzeittherapie

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

Die folgenden Wechselwirkungen sind in der Literatur beschrieben:

Substanzen, die die Clearance von KOK erhöhen (verminderte Wirksamkeit von KOK durch Enzyminduktion), z. B.:

Barbiturate, Bosentan, Carbamazepin, Phenytoin, Primidon, Rifampicin und Arzneimittel zur Behandlung einer

HIV-Infektion wie Ritonavir, Nevirapin und Efavirenz, und möglicherweise auch Felbamit, Griseofulvin, Oxcarbazepin, Topiramid und Arzneimittel, die das pflanzliche Heilmittel Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) beinhalten.

Substanzen mit variablen Effekten auf die Clearance von KOK

Wenn sie zusammen mit einem KOK eingenommen werden, können viele Kombinationen von HIV-Protease-Inhibitoren und nicht-nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren, einschließlich Kombinationen mit HCV-Inhibitoren, die Plasmakonzentrationen von Östrogen oder Progesterin erhöhen oder erniedrigen. Der Nettoeffekt dieser Veränderungen kann in manchen Fällen klinisch relevant sein.

Daher sollte die Fachinformation von gleichzeitig angewendeten HIV / HCV-Therapeutika konsultiert werden, um mögliche Wechselwirkungen und alle damit verbundenen Empfehlungen zu identifizieren. Im Zweifelsfall sollte von Frauen unter Behandlung mit Proteasehemmern oder nicht-nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Hemmern eine zusätzliche Barriere-methode angewendet werden.

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

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

Die klinische Relevanz von potentiellen Wechselwirkungen mit Enzymhemmern ist unbekannt.

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

In einer Multiple-Dose-Studie mit der Kombination Drospirenon (3 mg/Tag) / Ethinylestradiol (0,02 mg/Tag) erhöhte sich bei gleichzeitiger Einnahme des starken CYP3A4-Hemmers Ketoconazol über 10 Tage die AUC (0-24h) von Drospirenon und Ethinylestradiol jeweils um das 2,7fache bzw. 1,4fache. 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 DrospiPUREN 20 auf andere Arzneimittel

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

In-vivo-Studien zu Wechselwirkungen bei Frauen, die Omeprazol, Simvas-

tatin oder Midazolam als Markersubstrat erhielten, zeigten, dass eine klinisch relevante Wechselwirkung von Drospirenon in Dosen von 3 mg mit dem Cytochrom P450-beteiligte Metabolismus anderer Wirkstoffe unwahrscheinlich ist.

Klinische Daten legen nahe, dass Ethinylestradiol die Clearance von CYP1A2-Substrat hemmt, wodurch es zu einer schwachen (z.B. Theophyllin) 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 (KKH) verwendeten. Außerdem wurden ALT-Erhöhungen auch bei Frauen beobachtet, die ethinylestradiolhaltige Arzneimittel wie KKH verwendeten und mit Glecaprevir/Pibrentasvir oder mit Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.3). Die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir, mit oder ohne Ribavirin oder Glecaprevir/Pibrentasvir, enthalten, kann das Risiko von ALT-Anstiegen erhöhen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4). Daher müssen Patientinnen, die DrospiPUREN 20 einnehmen, vor Beginn der Therapie mit diesen Arzneimitteln auf eine alternative Methode zur Empfängnisverhütung wechseln (z. B. ausschließliche Progesteragen-Empfängnisverhütung oder nicht-hormonelle Methoden). DrospiPUREN 20 kann 2 Wochen nach Beendigung dieser Kombinationstherapie neu gestartet werden.

Bei nierengesunden Patientinnen zeigte die gleichzeitige Einnahme von Drospirenon und ACE-Hemmern oder NSARs keinen signifikanten Effekt auf den Kaliumspiegel im Serum. Die gleichzeitige Einnahme von DrospiPUREN 20 und Aldosteronantagonisten oder kaliumsparenden Diuretika wurde jedoch nicht untersucht. In diesem Fall sollte im ersten Behandlungszyklus das Serumkalium kontrolliert werden (siehe auch Abschnitt 4.4).

– Sonstige Arten von Wechselwirkungen

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 Glo-



bulins und der Lipid-/Lipoprotein-Fractionen, die Parameter des Kohlenhydratstoffwechsels sowie die Gerinnungs- und Fibrinolyseparameter. Im Allgemeinen bleiben diese Veränderungen jedoch innerhalb des Normbereichs. Drospirenon führt aufgrund seiner leichten antimineralokortikoiden Wirkung zu einem Anstieg der Reninaktivität im Plasma und des Plasmaaldosterons.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

DrospiPUREN 20 ist während einer Schwangerschaft nicht indiziert.

Falls unter der Einnahme von DrospiPUREN 20 eine Schwangerschaft eintritt, ist das Arzneimittel sofort abzusetzen. In umfangreichen epidemiologischen Untersuchungen fanden sich weder ein erhöhtes Risiko für Missbildungen bei Kindern, deren Mütter vor der Schwangerschaft KOKs eingenommen hatten, noch eine teratogene Wirkung bei versehentlicher Einnahme von KOKs in der Schwangerschaft.

Tierstudien zeigten unerwünschte Wirkungen während der Trächtigkeit und Laktation (siehe Abschnitt 5.3). Aufgrund dieser Ergebnisse bei Tieren können hormonelle Nebenwirkungen der Wirkstoffe nicht ausgeschlossen werden. Allgemeine Erfahrungen mit KOKs während der Schwangerschaft ergaben jedoch keine Hinweise auf unerwünschte Wirkungen beim Menschen.

Die verfügbaren Daten zur Anwendung von DrospiPUREN 20 während der Schwangerschaft sind zu begrenzt, um Schlussfolgerungen hinsichtlich negativer Auswirkungen von DrospiPUREN 20 auf die Schwangerschaft und die Gesundheit des Fetus oder des Neugeborenen zu ermöglichen. Bisher sind keine einschlägigen epidemiologischen Daten verfügbar.

Das erhöhte VTE-Risiko in der Zeit nach der Geburt sollte vor der erneuten Anwendung von DrospiPUREN 20 bedacht werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Stillzeit

KOKs können die Laktation beeinflussen, da sie die Menge der Muttermilch vermindern und ihre Zusammensetzung verändern können. Daher wird die Anwendung von KOKs generell nicht empfohlen, solange eine Mutter ihr Kind nicht vollständig abgestillt hat. Geringe Mengen der kontrazeptiven Steroide und/oder ihrer Metaboliten können während der KOK-Anwendung in die Muttermilch ausgeschieden werden. Diese Mengen könnten das Kind beeinträchtigen.

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Es wurden keine Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum

Bedienen von Maschinen bei Anwenderinnen von KOKs beobachtet.

4.8 Nebenwirkungen

Zu schweren Nebenwirkungen bei KOK-Anwenderinnen siehe Abschnitt 4.4.

Bei der Anwendung von DrospiPUREN 20 wurde über folgende Nebenwirkungen des Arzneimittels berichtet:

In der nachfolgenden Tabelle wurden die Nebenwirkungen nach MedDRA Systemorganklassen kategorisiert. Die Häufigkeiten basieren auf Daten klinischer Studien.

Sehr häufig ($\geq 1/10$)
Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)
Selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
Sehr selten ($< 1/10.000$)
Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Siehe Tabelle 3.

Der geeignetste MedDRA-Begriff wurde verwendet, um eine bestimmte Reaktion und ihre Synonyme und in Zusammenhang stehende Erkrankungen zu beschreiben.

Tabelle 3: Nebenwirkungen

Systemorganklasse (MedDRA)	Häufigkeit der unerwünschten Reaktionen			
	Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)	Selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Candidosen Herpes simplex		Verschlimmerung der Symptome eines hereditären und erworbenen Angioödems
Erkrankungen des Immunsystems		Allergische Reaktionen	Asthma	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Zunahme des Appetits		
Psychiatrische Erkrankungen	Stimmungsschwankungen	Depression Nervosität Schlafstörungen		
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Parästhesie Schwindel		
Augenerkrankungen		Sehstörungen		
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Hypakusis	
Herzerkrankungen		Extrasystolen Tachykardie		
Gefäßerkrankungen		Hypertonie Hypotonie Migräne Varizen	Venöse Thromboembolie (VTE) Arterielle Thromboembolie (ATE)	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Pharyngitis		

Drospirenone® 20 0,02 mg/3 mg Filmtabletten



Systemorganklasse (MedDRA)	Häufigkeit der unerwünschten Reaktionen			
	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)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Bauchschmerzen	Übelkeit Erbrechen Gastroenteritis Diarrhoe Obstipation Gastrointestinale Störungen		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Akne	Angioödem Alopezie Ekzem Pruritus Hautausschlag Trockene Haut Seborrhoe Erkrankung der Haut	Erythema nodosum Erythema multiforme	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Nackenschmerzen Schmerzen in den Extremitäten Muskelkrämpfe		
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Zystitis		
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Brustschmerzen Vergrößerung der Brust Druckempfindlichkeit der Brust Dysmenorrhoe Metrorrhagie	Neoplasie der Brust Fibrozystische Brüste Galaktorrhoe Ovarialzysten Hitzewallungen Menstruationsstörungen Amenorrhoe Menorrhagie Vaginale Candidose Vaginitis Genitalfluor Vulvovaginale Erkrankung Vaginale Trockenheit Schmerzen im Beckenbereich Auffälliger Papanicolaou-Abstrich Abnahme der Libido		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Ödem Asthenie Schmerzen Übermäßiger Durst Vermehrtes Schwitzen		
Untersuchungen	Gewichtszunahme	Gewichtsabnahme		

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

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

Bei Anwenderinnen von KOKs wurde über die folgenden schweren unerwünschten Ereignisse berichtet, die in Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ erläutert werden:

- Venöse Thromboembolien,
- Aterielle Thromboembolien,
- Hypertonie,
- Lebertumoren,
- Auftreten oder Verschlechterung von Erkrankungen, für die ein Zusammenhang mit der KOK-Einnahme nicht eindeutig nachgewiesen ist: Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, Epilepsie, Uterusmyome, Porphyrie, systemischer Lupus erythematosus, Herpes gestationis, Sydenham-Chorea, hämolytisch urämisches Syndrom, cholestatischer Ikterus,
- Chloasma,
- Akute oder chronische Leberfunktionsstörungen

tionsstörungen können die Unterbrechung der KOK-Einnahme erforderlich machen, bis sich die Leberfunktionswerte wieder normalisiert haben.

- Bei Frauen mit hereditärem Angioödem können exogen zugeführte Estrogene Symptome eines Angioödems auslösen oder verschlimmern.

Die Diagnosehäufigkeit von Brustkrebs unter Anwenderinnen von OKs ist geringfügig erhöht. Da bei Frauen unter 40 Jahren Brustkrebs selten auftritt, ist das zusätzliche Risiko, an Brustkrebs zu erkranken, im Verhältnis zum Gesamtrisiko gering. Die Kausalität mit der KOK-Anwendung

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

Wechselwirkungen

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Für DrospiPUREN 20 liegen bislang keine Erfahrungen zur Überdosierung vor. Ausgehend von den mit kombinierten oralen Kontrazeptiva gesammelten allgemeinen Erfahrungen können in einem solchen Fall eventuell folgende Symptome auftreten wie Übelkeit, Erbrechen und vaginale Blutungen. Vaginale Blutungen können sogar bei Mädchen vor deren erster Menstruation auftreten, wenn sie versehentlich das Arzneimittel einnehmen. Es gibt kein Antidot und die weitere Behandlung erfolgt symptomatisch.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Gestagene und Estrogene, fixe Kombinationen.

ATC-Code: G03AA12

Pearl-Index für Methodenversagen: 0,11 (oberes zweiseitiges 95 %-Konfidenzlimit: 0,60)

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

Die kontrazeptive Wirkung von DrospiPUREN 20 beruht auf dem Zusammenspiel verschiedener Faktoren, wobei die Ovulationshemmung und Endometriumveränderungen als die wichtigsten Faktoren anzusehen sind.

DrospiPUREN 20 ist ein kombiniertes orales Kontrazeptivum mit Ethinylestradiol und dem Gestagen Drospirenon. In therapeutischer Dosierung hat Drospirenon auch antiandrogene und milde antimineralokortikoide Eigenschaften. Es zeigt keinerlei estrogene, glukokortikoide und anti-glukokortikoide Wirkungen. Dies verleiht Drospirenon ein pharmakologisches Profil, das dem des natürli-

chen Hormons Progesteron sehr ähnlich ist.

Aus klinischen Studien geht hervor, dass die leichten antimineralokortikoiden Eigenschaften von DrospiPUREN 20 zu einem leichten antimineralokortikoiden Effekt führen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften Drospirenon

Resorption

Oral angewendetes Drospirenon wird rasch und fast vollständig resorbiert. Nach einmaliger Einnahme werden nach ca. 1 - 2 Stunden maximale Wirkstoffkonzentrationen im Serum von etwa 38 ng/ml erreicht. Die Bioverfügbarkeit liegt zwischen 76 % und 85 %. Eine gleichzeitige Nahrungsaufnahme hat keinen Einfluss auf die Bioverfügbarkeit von Drospirenon.

Verteilung

Nach oraler Gabe sinken die Drospirenonspiegel im Serum mit einer terminalen Halbwertszeit von 31 Stunden. Drospirenon wird an Serumalbumin gebunden und bindet nicht an sexualhormonbindendes Globulin (SHBG) oder kortikosteroidbindendes Globulin (CBG). Nur 3 - 5 % der Gesamtkonzentration des Wirkstoffs im Serum liegen als freies Steroid vor. Der Ethinylestradiol-induzierte Anstieg des SHBG beeinflusst die Serumproteinbindung von Drospirenon nicht. Das mittlere scheinbare Verteilungsvolumen von Drospirenon beträgt $3,7 \pm 1,2$ l/kg.

Biotransformation

Drospirenon wird nach oraler Gabe weitgehend metabolisiert. Die Hauptmetaboliten im Plasma sind die Säureform von Drospirenon, die durch eine Öffnung des Lactonrings entsteht, und das 4,5-Dihydro-Drospirenon-3-Sulfat, gebildet durch Reduktion und anschließende Sulfatierung. Drospirenon unterliegt ebenfalls einem oxidativen Stoffwechsel katalysiert durch CYP3A4

In vitro konnte gezeigt werden, dass Drospirenon schwach bis moderat die Cytochrom-P450 Enzyme CYP1A1, CYP2C9, CYP2C19 und CYP3A4 hemmt.

Elimination

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

Steady-State-Bedingungen

Im Verlauf eines Behandlungszyklus werden die maximalen Steady-State-Konzentrationen von Drospirenon im Serum von ungefähr 70 ng/ml nach etwa 8 Behandlungstagen erreicht.

Die Serumdrospirenonspiegel akkumulierten um einen Faktor von ungefähr 3 als Folge des Verhältnisses von terminaler Halbwertszeit und Dosisintervall.

Bestimmte Gruppen von Anwenderinnen

Auswirkungen einer Niereninsuffizienz

Die Serumspiegel von Drospirenon im Fließgleichgewicht bei Frauen mit leichter Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance CL_{Cr}, 50 - 80 ml/min) waren vergleichbar mit denen von Frauen mit normaler Nierenfunktion. Bei Frauen mit mäßiger Niereninsuffizienz (CL_{Cr}, 30 - 50 ml/min) waren die Serumspiegel von Drospirenon im Mittel um 37 % höher als bei Frauen mit normaler Nierenfunktion. Die Behandlung mit Drospirenon wurde auch von Frauen mit leichter bis mäßiger Niereninsuffizienz gut vertragen. Die Drospirenon-Behandlung hatte keinen klinisch signifikanten Einfluss auf die Kaliumkonzentration im Serum.

Auswirkungen einer Leberinsuffizienz

In einer Einzeldosisstudie nahm bei Probandinnen mit mäßiger Leberinsuffizienz die orale Clearance (CL/F) um ca. 50 % ab im Vergleich zu denen mit normaler Leberfunktion. Die beobachtete Abnahme der Drospirenon-Clearance bei Probandinnen mit mäßiger Leberinsuffizienz führte nicht zu erkennbaren Änderungen der Kaliumkonzentrationen im Serum. Selbst bei Diabetes und begleitender Behandlung mit Spironolacton (zwei prädisponierenden Faktoren für eine Hyperkaliämie) war kein Anstieg der Kaliumkonzentrationen im Serum über die obere Grenze des Normalbereichs zu beobachten. Es kann daher festgestellt werden, dass Drospirenon von Patienten mit leichter bis mäßiger Leberinsuffizienz (Child-Pugh B) gut vertragen wird.

Ethnische Gruppen

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

Ethinylestradiol

Resorption

Oral angewendetes Ethinylestradiol wird schnell und vollständig resorbiert. Das Konzentrationsmaximum im Serum von ca. 33 pg/ml wird innerhalb von 1 - 2 Stunden nach oraler Einzeldosis erreicht. In Folge der präsystemischen Konjugation und des First-Pass-Metabolismus liegt die absolute Bioverfügbarkeit bei ca. 60 %. Bei ca. 25 % der untersuchten Probandinnen verringerte die gleichzeitige Nahrungsaufnahme die Bioverfügbarkeit von Ethinylestradiol, während bei den übrigen Probandinnen keine Änderung zu beobachten war.

DrospiPUREN® 20 0,02 mg/3 mg Filmtabletten



Verteilung

Serumspiegel von Ethinylestradiol sinken in zwei Phasen. Die terminale Dispositionsphase ist von einer Halbwertszeit von ca. 24 Stunden gekennzeichnet. Ethinylestradiol wird stark (zu ca. 98,5 %) aber unspezifisch an Serumalbumin gebunden. Ethinylestradiol induziert einen Anstieg der Konzentrationen von Sexualhormon-bindendem Globulin (SHBG) und Kortikosteroid-bindendem Globulin (CBG) im Serum. Das scheinbare Verteilungsvolumen wurde mit ca. 5 l/kg bestimmt.

Biotransformation

Ethinylestradiol unterliegt einem starken Darm- und Leber-First-Pass-Stoffwechsel. Ethinylestradiol wird primär durch aromatische Hydroxylierung verstoffwechselt, jedoch werden Vielzahl von hydroxylierten und methylierten Metabolite gebildet, die in freier Form und in Form von Glucuronid- und Sulfat-Konjugate vorliegen. Die metabolische Clearance-Rate von Ethinylestradiol beträgt ca. 5 ml/min/kg.

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

Elimination

Ethinylestradiol wird in unveränderter Form nicht in nennenswertem Umfang ausgeschieden. Die Metaboliten von Ethinylestradiol werden über den Urin und die Galle im Verhältnis 4:6 ausgeschieden. Die Halbwertszeit der Metabolitenausscheidung liegt bei ungefähr 1 Tag.

Steady-State-Bedingungen

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Tierversuchen beschränkten sich die Effekte von Drospirenon und Ethinylestradiol auf diejenigen, die mit den bekannten pharmakologischen Wirkungen in Verbindung gebracht werden. Insbesondere zeigten reproduktionstoxikologische Studien embryotoxische und fetotoxische Wirkungen bei den Versuchstieren, die als speziesspezifische Effekte bewertet werden. Unter Exposition in Dosen, die über denen liegen, wie sie mit DrospiPUREN 20 eingenommen werden, wurden Veränderungen in der Differenzierung der Sexualorgane von Rattenfeten, nicht aber bei Feten von Affen beobachtet.

Umweltverträglichkeitsprüfung

Studien zur Umweltverträglichkeitsprüfung haben gezeigt, dass Ethinylestradiol und Drospirenon potenziell ein Risiko für die aquatische Umwelt darstellen (siehe Abschnitt 6.6).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Lactose-Monohydrat
Vorverkleisterte Stärke (aus Mais)
Povidon K30
Croscarmellose-Natrium
Polysorbat 80
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]

Filmüberzug:

Poly(vinylalkohol)
Titandioxid (E171)
Macrogol 3350
Talkum
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172)
Eisen(III)-oxid (E172)
Eisen(II,III)-oxid (E172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30°C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackung aus Aluminium-Durchdruckfolie und PVC/PVDC-Film.

Packungsgrößen:

1 x 21 Filmtabletten
3 x 21 Filmtabletten
6 x 21 Filmtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Dieses Arzneimittel kann ein Risiko für die Umwelt darstellen (siehe Abschnitt 5.3). Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Eugia Pharma (Malta) Limited
Vault 14, Level 2,
Valletta Waterfront,
Floriana FRN 1914
Malta

Mitvertrieb

PUREN Pharma GmbH & Co. KG
Willy-Brandt-Allee 2
81829 München
Deutschland
Telefon: 089/558909 – 0
Telefax: 089/558909 – 240

8. ZULASSUNGSNUMMER

87522.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
24. Januar 2014

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
04. Januar 2019

10. STAND DER INFORMATION

01.2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig