



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 weiße Filmtablette enthält 37,26 mg Lactose und 0,003 mg Gelborange S.

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 anderer kombinierter hormonaler Kontrazeptiva (KHK) verglichen werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Art der Anwendung
Zum Einnehmen.

Dosierung

Wie ist DAYLETTE einzunehmen?

Die Tabletten müssen jeden Tag ungefähr zur gleichen Uhrzeit in der auf der Blisterpäckung gezeigten Reihenfolge eingenommen werden. Bei Bedarf kann die Einnahme mit etwas Flüssigkeit erfolgen. Die Tabletteneinnahme erfolgt kontinuierlich. An 28 aufeinanderfolgenden 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 grünen Placebo-Tabletten 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 Placebo-Phase) 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 gestagenhaltige Pille/Minipille, Injektionspräparat, Implantat) oder von einer gestagenfreisetzungsspirale (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 letzten Reihe der Packung (4. Reihe) sind Placebo-Tabletten (grüne Tabletten) und es hat keine Folgen, wenn eine dieser Tabletten vergessen wird. Die Tabletten sollten dann aber verworfen werden, damit die Placebo-Tabletten-Phase nicht unabsichtlich verlängert wird. Die folgende Empfehlung gilt nur für vergessene **wirkstoffhaltige Tabletten**:

Wenn die vergessene Einnahme der letzten Tablette **weniger als 24 Stunden** zurückliegt, ist der Empfängnischutz nicht ver-

ringert. Die Einnahme der Tablette sollte dann sofort erfolgen und die folgenden Tabletten sind dann wieder zur gewohnten Zeit einzunehmen.

Wenn die vergessene Einnahme der letzten Tablette **mehr als 24 Stunden** zurückliegt, kann der Empfängnischutz verringert sein. Für die versäumte Einnahme gelten die folgenden Grundregeln:

1. Das empfohlene hormonfreie Intervall beträgt 4 Tage. Die Tabletteneinnahme darf nie länger als 7 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 Barriere-methode, 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 an der Placebo-Tabletten-Phase 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-Tabletten-Phase 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 grünen Placebo-Tabletten aus der letzten Reihe müssen 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.

- Die Einnahme der weißen wirkstoffhaltigen Tabletten aus der aktuellen Packung kann auch abgebrochen werden. In diesem Fall sollten die vier grünen Placebo-Tabletten 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-Tabletten-Phase 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 Resorption unvollständig sein und zusätzliche Verhütungsmaßnahmen sollten ergriffen werden. Wenn innerhalb von 3–4 Stunden nach der Tabletteneinnahme Erbrechen und Durchfall eintritt, sollte schnellstmöglich eine neue (Ersatz-)Tablette eingenommen werden. Die neue Tablette sollte möglichst innerhalb von 24 Stunden nach der üblichen Tabletteneinnahmezeit genommen werden. Wenn mehr als 24 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 Entzugsblutung hinauszuzögern, sollten die Placebo-Tabletten 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 Schmier- und Durchbruchblutungen kommen. Nach der Placebo-Tabletten-Phase wird DAYLETTE dann wieder wie gewohnt regelmäßig eingenommen.

Zum Verschieben der Blutung auf einen anderen Wochentag kann die bevorstehende 4-tägige Placebo-Tabletten-Phase beliebig verkürzt werden. Je kürzer das Intervall ist, desto unwahrscheinlicher kommt es zu einer Entzugsblutung bzw. desto häufi-

ger treten während der Einnahme der nächsten Packung Schmier- und Durchbruchblutungen auf (ähnlich wie beim Hinausschieben der Entzugsblutung).

4.3 Gegenanzeigen

Kombinierte hormonale Kontrazeptiva (KHK) dürfen bei einer der nachfolgenden Erkrankungen nicht verwendet werden. Wenn eine dieser Erkrankungen während der Anwendung eines KHK zum ersten Mal auftritt, ist das Präparat sofort abzusetzen.

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, Soja, Erdnuss oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- 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-Antikoagulans)
 - Migräne mit fokalen neurologischen Symptomen in der Vorgeschichte
 - Hohes Risiko für eine arterielle Thromboembolie aufgrund mehrerer Risikofaktoren (siehe Abschnitt 4.4) oder eines schwerwiegenden Risikofaktors wie:
 - Diabetes mellitus mit Gefäßschädigung
 - Schwere Hypertonie
 - Schwere Dyslipoproteinämie
 - Schwere Lebererkrankung jetzt oder in der Vergangenheit, wenn sich die Leberwerte nicht wieder normalisiert haben
 - Schwere Niereninsuffizienz oder akutes Nierenversagen
 - Lebertumoren (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

DAYLETTE ist kontraindiziert für die gleichzeitige Anwendung mit Arzneimitteln, die Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Dasa-buvir enthalten (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

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.

Im Fall von vermuteter oder nachgewiesener VTE oder ATE sollte die Anwendung von KHK beendet werden. Falls eine Therapie mit Antikoagulanzen begonnen wird, sollte eine adäquate alternative Kontrazeption aufgrund der Teratogenität der Therapie mit Antikoagulanzen (Cumarin) veranlasst werden.

Kreislaufkrankungen

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 geschätzt¹, dass im Verlauf eines Jahres 9 bis 12 von 10.000 Frauen, die ein drospirenonhaltiges KHK anwenden, eine VTE erleiden; im Vergleich hierzu kommt es pro Jahr bei ungefähr 6² von 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



die ein levonorgestrelhaltiges 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 rechts

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 rechts).

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).

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 „Fertilität, 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

Jährliche Anzahl an VTE-Ereignissen pro 10.000 Frauen

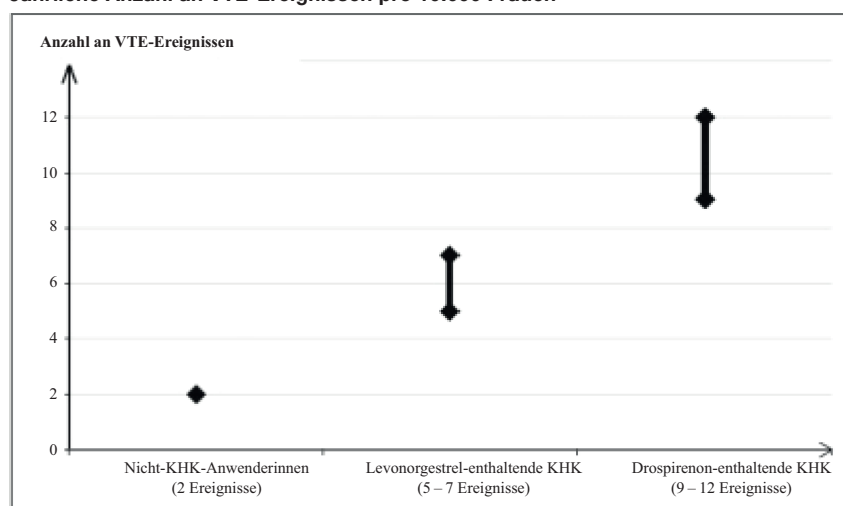


Tabelle: Risikofaktoren für VTE

Risikofaktor	Anmerkung
Adipositas (Body-Mass-Index über 30 kg/m ²)	Das Risiko nimmt mit steigendem BMI deutlich zu. Besonders wichtig, wenn weitere Risikofaktoren vorliegen.
Längere Immobilisierung, größere Operationen, jede Operation an Beinen oder Hüfte, neurochirurgische Operation oder schweres Trauma	In diesen Fällen ist es ratsam, die Anwendung des Pflasters/der Tablette/des Rings (bei einer geplanten Operation mindestens vier Wochen vorher) zu unterbrechen und erst zwei Wochen nach der kompletten Mobilisierung wieder aufzunehmen. Es ist eine andere Verhütungsmethode anzuwenden, um eine ungewollte Schwangerschaft zu verhindern.
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 DAYLETTE nicht vorab abgesetzt wurde.
Familiäre Vorbelastung (jede venöse 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.
Andere Erkrankungen, die mit einer VTE verknüpft sind	Krebs, systemischer Lupus erythematodes, hämolytisch-urämisches Syndrom, chronisch entzündliche Darmerkrankung (Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa) und Sichelzellerkrankheit
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.

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.

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-Verhältnisses darf ein KHK nicht verschrieben werden (siehe Abschnitt 4.3).

Siehe Tabelle rechts

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

Tumorerkrankungen

Einige epidemiologische Untersuchungen deuten auf ein erhöhtes Zervixkarzinom-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. humane Papillomaviren (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.

Tabelle: Risikofaktoren für ATE

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

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 wurde bei Anwenderinnen von Kombinationspillen über gutartige Lebertumoren und noch seltener über bösartige Lebertumoren berichtet. In Einzelfällen führten diese Tumoren 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 (0,05 mg Ethinylestradiol) ist das Risiko für Endometrium- und Ovarialkarzinom verringert. Es ist noch nicht erwiesen, ob dies auch auf Kombinationspillen mit geringerer Dosis zutrifft.

Sonstige Erkrankungen

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.

Die Gestagen-Komponente 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 Hypertriglyceridämie 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 Estrogene 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 Glucosetoleranz haben können, gibt es keinen Hinweis darauf, dass Diabetikerinnen, die niedrigdosierte 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.

Ärztliche Untersuchung/Beratung

Vor der Ersteinnahme 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, der Symptome einer VTE und ATE, der 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 Tabletten (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-Tabletten-Phase keine Entzugsblutung auf. Wenn das kombinierte orale Kontrazeptivum entsprechend den Anweisungen in Abschnitt 4.2 eingenommen wurde, ist die Wahrscheinlichkeit einer Schwangerschaft gering. Wenn das KOK 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.

Anstieg der ALT

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 Verhütungsmittel (KHK) verwendeten (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).

Sonstige Bestandteile

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

Die wirkstoffhaltigen Filmtabletten enthalten jeweils 0,07 mg entölte Phospholipide aus Sojabohnen. Patienten mit einer Überempfindlichkeit gegenüber Erdnuss oder Soja dürfen dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Die Placebo-Filmtabletten enthalten den Farbstoff Gelborange S (E 110), der allergische Reaktionen auslösen kann.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Anwendung mit Arzneimitteln, die Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir mit oder ohne Ribavirin enthalten, kann das Risiko von ALT-Erhöhen steigern (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Deshalb müssen DAYLETTE-Anwenderinnen auf eine alternative Verhütungsmethode (z. B. Verhütungsmittel, die nur ein Progestin enthalten oder nicht-hormonelle Methoden) wechseln, bevor sie mit der Behandlung mit dieser Arzneimittelkombination beginnen. Zwei Wochen nach Beendigung der Behandlung mit dieser Arzneimittelkombination kann mit DAYLETTE wieder begonnen werden.

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

- Einfluss anderer Arzneimittel auf DAYLETTE Wechselwirkungen können mit Arzneimitteln auftreten, die mikrosomale Enzyme induzieren; dies kann zu einer erhöhten Clearance von Sexualhormonen und zu Durchbruchblutungen und/oder kontrazeptivem Versagen führen.

Handhabung

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

Kurzzeitbehandlung

Frauen, die mit einem enzyminduzierenden Arzneimittel behandelt werden, sollten vorübergehend zusätzlich zum KOK eine Barrieremethode oder eine andere Verhütungsmethode anwenden. Die Barrieremethode muss während der gesamten Zeit der Behandlung mit der Begleitmedikation und noch 28 Tage nach deren Absetzen angewendet werden. Falls die Arzneimittelbehandlung über das Ende der wirkstoffhaltigen Tabletten der KOK-Packung hinausgeht, sind die wirkstofffreien Tabletten zu verwerfen und es sollte sofort mit der Einnahme aus der nächsten Packung des KOK begonnen werden.

Langzeitbehandlung

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

In der Literatur wurden die folgenden Wechselwirkungen berichtet:

Substanzen, die die Clearance von KOK erhöhen (verminderte Wirksamkeit der 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 Felbamate, Griseofulvin, Oxcarbazepin, Topiramat und Produkte, die das pflanzliche Heilmittel Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten.

Substanzen mit variablen Wirkungen auf die Clearance von KOK:

Bei gleichzeitiger Verabreichung mit KOK können viele Kombinationen von HIV-Proteasehemmern und nicht-nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Hemmern inklusive Kombinationen mit HCV-Hemmern die Plasmakonzentrationen von Estrogenen oder Progestagenen erhöhen oder erniedrigen. Die Auswirkungen solcher Veränderungen können in manchen Fällen klinisch relevant sein.

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

Substanzen, die die Clearance von KOK verringern (Enzyminhibitoren):

Die klinische Relevanz möglicher Wechselwirkungen mit Enzyminhibitoren ist unbekannt.

Die gleichzeitige Verabreichung von starken CYP3A4-Hemmern kann die Plasmakonzentrationen von Estrogenen oder Progestagenen oder von 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 (0–24 h) von Drospirenon und Ethinylestradiol jeweils um das 2,7-Fache bzw. 1,4-Fache.

Es wurde nachgewiesen, dass Etoricoxib in Dosen von 60 bis 120 mg/Tag bei gleichzeitiger Einnahme mit einem kombinierten hormonalen Kontrazeptivum, das 0,035 mg Ethinylestradiol enthielt, die Plasmakonzentrationen von Ethinylestradiol um das 1,4- bis 1,6-Fache ansteigen ließ.

- Einfluss von DAYLETTE 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, die Omeprazol, Simvastatin und Midazolam als Markersubstrat erhielten, ist eine klinisch relevante Interaktion von Drospirenon in Dosen von 3 mg mit dem durch Cytochrom-P450-vermittelten Metabolismus anderer Wirkstoffe unwahrscheinlich.

Klinische Daten legen nahe, dass Ethinylestradiol die Clearance von CYP1A2-Substraten hemmt, was zu einem schwachen (z. B. Theophyllin) oder moderaten (z. B. Tizanidin) Anstieg in deren Plasmakonzentration führt.

- Andere Arten von 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 DAYLETTE 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 der biochemischen Parameter von Leber, Schilddrüse, Nebennieren- und Nierenfunktion, Plasmaspiegel von (Träger-)Proteinen, z. B. corticosteroidbindendes Globulin und Lipid-/Lipoprotein-Fractionen, Parameter des Kohlenhydratstoffwechsels und Parameter der Gerinnung und Fibrinolyse. Veränderungen bleiben im Allgemeinen im normalen Laborbereich. Drospirenon verursacht eine Zunahme der Plasmapreninaktivität und des Plasmaaldosterons durch seine leicht anti-mineralocorticoide Wirkung.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

DAYLETTE ist während der Schwangerschaft kontraindiziert.

Tritt unter der Anwendung von DAYLETTE 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 Anwendung von Drospirenon und Ethinylestradiol während einer Schwangerschaft sind zu begrenzt, um Schlussfolgerungen über negative Wirkungen von DAYLETTE auf den Schwangerschaftsverlauf, die Gesundheit des Fetus und 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 ihrer Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Diese Mengen können einen Einfluss auf das Kind haben.

Fertilität

DAYLETTE ist zur Empfängnisverhütung angezeigt. Zu Informationen hinsichtlich der Rückkehr der Fertilität, siehe Abschnitt 5.1.

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 DAYLETTE berichtet:

In der nachfolgenden Tabelle sind die Nebenwirkungen entsprechend den MedDRA Systemorganklassen (MedDRA SOCs) angegeben. Die Häufigkeiten basieren auf Daten aus klinischen Studien. Der zutreffendste MedDRA-Term wurde genutzt, um eine bestimmte Reaktion sowie ihre Symptome und dazugehörigen Beschwerden zu beschreiben.

Siehe Tabelle 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:

- Venöse Thromboembolien
- Arterielle Thromboembolien
- Hypertonie
- Lebertumoren
- 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 erythematodes, 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.



Systemorganklasse (MedDRA Version 18.0)	Häufigkeit der Nebenwirkungen			
	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)
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, 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 (VTE), arterielle Thromboembolie (ATE), Phlebitis, vaskuläre Erkrankung, Epistaxis, Synkope	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit	Abdominalschmerz, Erbrechen, Dyspepsie, Flatulenz, Gastritis, Diarrhö	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*, Amenorrhö	Vaginale Candidose, Beckenschmerz, Brustvergrößerung, fibrozystische Brust, Uterus-/Vaginalblutung*, Genitalausfluss, Hitzewallungen, Kolpitis, menstruelle Erkrankung, Dysmenorrhö, Hypomenorrhö, Menorrhagie, vaginale Trockenheit, Papanicolaou-Abstrich verdächtig, Libido vermindert	Dyspareunia, Vulvovaginitis, Postkoitale Blutung, Abbruchblutung, Mamma-Zyste, 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.

DAYLETTE 0,02 mg/3 mg Filmtabletten



- Bei Frauen mit hereditärem Angioödem können exogene Estrogene 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.

Wechselwirkungen

Durchbruchblutungen und/oder kontrazeptives Versagen können die Folge von Wechselwirkungen anderer Arzneimittel (enzym-induzierender Arzneimittel) mit oralen Kontrazeptiva sein (siehe Abschnitt 4.5).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

4.9 Überdosierung

Es gibt noch keine Erfahrungen mit Fällen einer Überdosierung von DAYLETTE. Auf Grundlage der allgemeinen Erfahrungen mit kombinierten oralen Kontrazeptiva sind folgende Symptome möglich, wenn eine Überdosis wirkstoffhaltiger Tabletten eingenommen wurde: Übelkeit, Erbrechen und unerwartete Blutungen. Vaginale Blutungen können sogar bei Mädchen vor deren erster Menstruation auftreten, wenn sie versehentlich das Arzneimittel einnehmen. Ein Antidot ist nicht bekannt, die weitere Behandlung hat symptomatisch zu erfolgen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Sexualhormone und Modulatoren des Genitalsystems; Gestagene und Estrogene, 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.

In einer über 3 Zyklen gehenden Studie zur Inhibition der Ovulation, die Drospirennon 3 mg/Ethinylestradiol 0,02 mg in einem 24-Tages-Regime und einem 21-Tages-Regime verglich, wurde das 24-Tages-Regime mit einer größeren Suppression der Follikelentwicklung in Verbindung gebracht. Nach absichtlich herbeigeführten Dosierungsfehlern während des dritten Behandlungszyklus zeigte ein größerer Anteil der Frauen mit dem 21-Tages-Regime Aktivität in den Eierstöcken, einschließlich Eisprüngen, im Vergleich zu den Frauen mit dem 24-Tages-Regime. Die Aktivität in den Eierstöcken während des Zyklus nach der Behandlung kehrte bei 91,8 % der Frauen, die das 24-Tages-Regime einnahmen, auf das Niveau vor der Behandlung zurück.

DAYLETTE ist ein kombiniertes orales Kontrazeptivum mit Ethinylestradiol und dem Gestagen Drospirennon. In therapeutischer Dosis besitzt Drospirennon auch antiandrogene und leichte antimineralocorticoide Eigenschaften. Es weist keine estrogene, glucocorticoide oder antiglucocorticoide Wirkung auf. Dadurch ähnelt das pharmakologische Profil von Drospirennon sehr dem des natürlichen Hormons Progesteron.

Klinische Studien lieferten Hinweise, dass die leichten antimineralocorticoiden Eigenschaften von Drospirennon/Ethinylestradiol zu einer leicht antimineralocorticoiden Wirkung führen.

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

Nach sechsmonatiger Behandlung zeigte die Anwendung von Drospirennon/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

Drospirennon

Resorption

Drospirennon 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 Drospirennon.

Verteilung

Nach oraler Verabreichung sinken die Drospirennonspiegel im Serum mit einer terminalen Halbwertszeit von 31 h. Drospirennon wird an Serumalbumin gebunden und bindet nicht an sexualhormon-bindendes Globulin (SHBG) oder corticoidbindendes Globulin (CBG). Nur 3–5 % der Gesamtserum-

konzentrationen des Wirkstoffs liegen als freies Steroid vor. Der durch Ethinylestradiol hervorgerufene Anstieg in SHBG hat keinen Einfluss auf die Serumproteinbindung von Drospirennon. Das mittlere scheinbare Verteilungsvolumen von Drospirennon beträgt $3,7 \pm 1,2$ l/kg.

Biotransformation

Drospirennon wird nach oraler Verabreichung fast vollständig metabolisiert. Die Hauptmetaboliten im Plasma sind die saure Form von Drospirennon, die durch Öffnung des Lactonrings erzeugt wird, und das 4,5-Dihydro-Drospirennon-3-sulfat, das durch Reduktion und anschließende Sulfatierung gebildet wird. Drospirennon unterliegt auch dem oxidativen Metabolismus, der durch CYP3A4 katalysiert wird.

In vitro kann Drospirennon die Cytochrom-P450-Enzyme CYP1A1, CYP2C9, CYP2C19 und CYP3A4 schwach bis moderat hemmen.

Elimination

Die metabolische Clearance-Rate von Drospirennon in Serum beträgt $1,5 \pm 0,2$ ml/min/kg. Nur Spuren Mengen von Drospirennon werden in unveränderter Form ausgeschieden. Die Metaboliten von Drospirennon 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 Drospirennon im Serum von ca. 70 ng/ml nach ungefähr 8 Behandlungstagen erreicht. Die Serumspiegel von Drospirennon 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 Drospirennon von Frauen mit leichter Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance Cl_{cr} 50–80 ml/min) waren mit denen von Frauen mit normaler Nierenfunktion vergleichbar. Die Serumspiegel von Drospirennon waren bei Frauen mit mäßiger Niereninsuffizienz (Cl_{cr} 30–50 ml/min) durchschnittlich um 37 % höher als bei Frauen mit normaler Nierenfunktion. Die Behandlung mit Drospirennon wurde von Frauen mit leichter bis mäßiger Niereninsuffizienz gut vertragen. Die Behandlung mit Drospirennon 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 Drospirennon 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 Spironolacton (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 corticoidbindendem Globulin (CBG). Es wurde ein scheinbares Verteilungsvolumen von ca. 5 l/kg ermittelt.

Biotransformation

Ethinylestradiol unterliegt einem starken Darm- und Leber-First-Pass-Stoffwechsel. 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-Rate von Ethinylestradiol beträgt 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 signifikantem Umfang ausgeschieden. 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/Ethinylestradiol auf die Wirkungen, die mit den bekannten pharmakologischen Wirkungen in Zusammen-

hang stehen. Insbesondere zeigten Studien zur Reproduktionstoxizität embryotoxische und fetotoxische Wirkungen bei Tieren, die als spezie-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 Rattenfeten, 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)-Pflanzpolymer
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 Filmtabletten (24 wirkstoffhaltige und 4 Placebo-Tabletten) sind in PVC/PE/PVDC-Aluminium-Blisterpackungen verpackt (farblos, transparent). Die Blisterpackungen befinden sich in einer Faltschachtel, zusammen mit der Packungsbeilage, einem Etui zur Aufbewahrung und den Klebeetiketten mit den Wochentagen.

Packungsgrößen:

1 × (24 + 4) Filmtabletten
3 × (24 + 4) Filmtabletten
6 × (24 + 4) Filmtabletten
13 × (24 + 4) Filmtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19–21.
1103 Budapest
Ungarn

Örtlicher Vertreter

Gedeon Richter Pharma GmbH
Ettore-Bugatti-Straße 6–14
51149 Köln
Tel.: 02203 9688-0
Fax: 0180 3433366
E-Mail: service@gedeonrichter.de
www.gedeonrichter.de

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

81598.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
16. Dezember 2011

10. STAND DER INFORMATION

28.02.2020

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt