

## ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Yris mite 0,075 mg/0,02 mg Dragees

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Dragee enthält 0,075 mg Gestoden und 0,02 mg Ethinylestradiol.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Lactose-Monohydrat 37,16 mg und Saccharose 19,66 mg je überzogene Tablette.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Blassgelbe, runde, bikonvexe überzogene Tabletten.

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

Orale hormonale Kontrazeption.

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

#### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Zum Einnehmen, unzerkaut, mit etwas Flüssigkeit.

Die Einnahme hat regelmäßig und ohne Weglassen von Dragees, einmal täglich in der vorgegebenen Reihenfolge etwa zur gleichen Zeit, an 21 aufeinanderfolgenden Tagen zu erfolgen. Im Anschluss an die 21-tägige Dragee-Einnahme folgt eine Einnahmepause von 7 Tagen, in der es etwa 2-4 Tage nach Einnahme des letzten Dragees zu einer Entzugsblutung kommt, die auch noch andauern kann, wenn mit der Einnahme aus der nächsten Packung begonnen wird.

*Beginn der Einnahme von Yris mite*

- **Keine hormonale Kontrazeption während des vorangegangenen Monats:**

Das erste Dragee ist am ersten Tag der Monatsblutung einzunehmen.

Der Beginn der Einnahme ist auch am 2. – 5. Tag möglich, in diesem Fall wird jedoch während der ersten 7 Tage des Monatszyklus die zusätzliche Anwendung einer nicht-hormonalen Methode der Empfängnisverhütung (Barrieremethode, z. B. Kondom, Spermizide) empfohlen.

- **Umstellung von einem anderen kombinierten Kontrazeptivum (kombiniertes orales Kontrazeptivum/KOK, Vaginalring oder transdermales Pflaster):**

Die Anwenderin soll bevorzugt am Tag nach der Einnahme der letzten wirkstoffhaltigen Tablette ihres bisherigen Kontrazeptivums, spätestens jedoch nach dem üblichen tablettenfreien Intervall bzw. nach Einnahme der letzten wirkstofffreien Tablette des bisherigen Kontrazeptivums, mit der Einnahme von Yris mite beginnen.

Bei der vorherigen Anwendung eines Vaginalringes oder transdermalen Pflasters soll die Anwenderin mit der Einnahme von Yris mite vorzugsweise am Tag der Entfernung beginnen,

spätestens jedoch zum Zeitpunkt, an dem die nächste Anwendung erfolgen soll.

- **Umstellung von einem Gestagenmonopräparat (Minipille; Injektion; Implantat) oder einem Gestagen-freisetzenden Intrauterinsystem (IUS):**

Die Umstellung von einer ausschließlich Gestagen-haltigen Minipille kann an jedem beliebigen Tag erfolgen, wobei mit der Anwendung von Yris mite am Tag nach dem Absetzen der Minipille begonnen werden soll. Die Einnahme von Yris mite soll bei Wechsel von einem ausschließlich Gestagen-haltigen Implantat oder ausschließlich Gestagen-haltigen IUS am Tag der Entfernung, und bei Wechsel von einem ausschließlich Gestagen-haltigen Injektionspräparat zu dem Zeitpunkt, an dem die nächste Injektion fällig wäre, begonnen werden.

In allen diesen Fällen ist die Anwenderin darauf hinzuweisen, an den ersten 7 Tagen der Einnahme von Yris mite zusätzlich mechanische Verhütungsmittel zu verwenden.

- **Nach einem Abort im 1. Trimenon:**

Mit der Einnahme von Yris mite kann sofort begonnen werden. Zusätzliche Verhütungsmaßnahmen sind nicht erforderlich.

- **Nach einer Geburt oder einem Abort im 2. Trimenon:**

Da in der unmittelbaren Post-partum-Periode ein erhöhtes Thromboembolie-Risiko besteht, soll die Einnahme von Yris mite nicht vor dem 28. Tag nach einer Geburt oder einem Abort im 2. Trimenon begonnen werden. Die Anwenderin ist darauf hinzuweisen, zusätzliche nicht-hormonale Verhütungsmaßnahmen (z. B. Kondom, Spermizide) in den ersten 7 Tagen der Einnahme anzuwenden.

Hat jedoch in der Zwischenzeit bereits ein Geschlechtsverkehr stattgefunden, ist vor dem Beginn der Einnahme eine Schwangerschaft auszuschließen oder die erste Monatsblutung abzuwarten (siehe auch Abschnitte 4.4 und 4.6).

### Vorgehen bei vergessener Dragee-Einnahme

Der kontrazeptive Schutz kann verringert sein, wenn die Einnahme von Dragees versäumt wird, und zwar insbesondere, wenn dadurch das drageefreie Intervall verlängert wird.

Nimmt die Anwenderin ein Dragee **weniger als 12 Stunden** zu spät ein, wird der Konzeptionsschutz dadurch nicht beeinträchtigt. Die Dragee-Einnahme soll so bald wie möglich nachgeholt und die nächsten Dragees sollen zur gewohnten Zeit eingenommen werden.

Wenn die Einnahmezeit **um mehr als 12 Stunden** überschritten wurde, kann der Konzeptionsschutz herabgesetzt sein. Als Vorgangsweise beim Vergessen von Dragees sind grundsätzlich 2 Basisregeln zu beachten:

1. Die Dragee-Einnahme darf nie länger als 7 Tage unterbrochen werden.
2. Eine regelmäßige Dragee-Einnahme über 7 zusammenhängende Tage ist erforderlich, um eine ausreichende Suppression der Hypothalamus-Hypophysen-Ovarialachse zu erreichen.

Entsprechend können für die tägliche Praxis die folgenden Empfehlungen gegeben werden:

- **Woche 1**

Die Einnahme des vergessenen Dragees soll so schnell wie möglich nachgeholt werden, auch wenn dies bedeutet, dass zwei Dragees zur gleichen Zeit einzunehmen sind. Die weitere Dragee-Einnahme erfolgt dann zur gewohnten Zeit. In den nächsten 7 Tagen soll jedoch zusätzlich eine Barrieremethode, zum Beispiel ein Kondom, angewandt werden. Wenn in den vergangenen 7 Tagen ein Geschlechtsverkehr stattgefunden hat, muss die Möglichkeit einer Schwangerschaft in Betracht gezogen werden. Das Risiko einer Schwangerschaft ist umso größer, je mehr Dragees vergessen wurden und je näher diese im Bereich des einnahmefreien Intervalls lagen.

- Woche 2  
Das vergessene Dragee soll sofort eingenommen werden, sobald die vergessene Einnahme bemerkt wurde, auch wenn dies bedeutet, dass 2 Dragees zur gleichen Zeit einzunehmen sind. Die weitere Dragee-Einnahme erfolgt dann zur üblichen Zeit. Vorausgesetzt, dass die Dragee-Einnahme an den vorausgegangenen 7 Tagen vor der vergessenen Einnahme korrekt erfolgt ist, besteht keine Notwendigkeit, zusätzliche Schutzmaßnahmen anzuwenden. Wenn jedoch mehr als 1 Dragee vergessen wurde, soll die Anwendung zusätzlicher Schutzmaßnahmen über 7 Tage empfohlen werden.
- Woche 3  
Ein voller Konzeptionsschutz kann aufgrund der bevorstehenden 7-tägigen Einnahmepause nicht mehr gewährleistet werden. Durch Anpassung des Dragee-Einnahmeschemas kann jedoch einem verminderten Konzeptionsschutz noch vorgebeugt werden. Bei Einhalten einer der beiden folgenden Vorgehensweisen besteht daher keine Notwendigkeit zusätzlicher kontrazeptiver Maßnahmen, vorausgesetzt, dass die Dragee-Einnahme an den vorausgegangenen 7 Tagen vor der vergessenen Einnahme korrekt erfolgte. Wenn dies nicht der Fall ist, soll die erste dieser 2 Möglichkeiten befolgt und zusätzliche Schutzmaßnahmen in den nächsten 7 Tagen angewendet werden:
  1. Die Anwenderin soll das letzte vergessene Dragee einnehmen, sobald sie sich daran erinnert, auch wenn dies bedeutet, dass zwei Dragees zur gleichen Zeit eingenommen werden. Die weitere Dragee-Einnahme erfolgt dann zur gewohnten Zeit. Mit der Einnahme aus dem nächsten Blister wird direkt nach Aufbrauchen des aktuellen Blisters begonnen, d. h. zwischen den beiden Blistern soll keine Unterbrechung sein. Es ist unwahrscheinlich, dass es bis zum Ende des zweiten Blisters zu einer Abbruchblutung kommt; allerdings können noch während der Dragee-Einnahme Schmier- oder Durchbruchblutungen auftreten.
  2. Es kann auch ein Abbruch der Dragee-Einnahme aus dem aktuellen Blister empfohlen werden. Die Verwenderin soll dann eine Einnahmepause von bis zu 7 Tagen einhalten, die Tage der vergessenen Dragee-Einnahme eingerechnet, und anschließend mit einer neuen Blisterpackung fortsetzen.

Nach vergessener Dragee-Einnahme und anschließendem Ausbleiben einer Abbruchblutung in der ersten Einnahmepause soll die Möglichkeit einer Schwangerschaft in Betracht gezogen werden.

#### Verhalten bei Erbrechen/Durchfall

Bei schweren gastrointestinalen Störungen ist die Resorption möglicherweise unvollständig.

Zusätzliche Verhütungsmaßnahmen sind erforderlich.

Bei Erbrechen oder Durchfall innerhalb der ersten 4 Stunden nach der Dragee-Einnahme ist gemäß der Anleitung betreffend das Vorgehen bei vergessener Dragee-Einnahme (siehe oben) zu verfahren. Falls die Anwenderin den gewohnten Einnahmerhythmus nicht verändern will, muss sie das (die) Ersatzdragee(s) aus einem anderen Blister einnehmen.

#### Verschieben der Monatsblutung

Um die Monatsblutung hinauszuschieben, soll nach Aufbrauchen eines Blisters direkt mit der nächsten Blisterpackung Yris mite begonnen werden. Die Einnahme kann so lange wie gewünscht fortgesetzt werden, bis die zweite Packung aufgebraucht ist. Während der Einnahme der Dragees aus der zweiten Packung kann es zu Schmier- und Durchbruchblutungen kommen. Nach dem üblichen 7-tägigen drageefreien Intervall kann die Einnahme von Yris mite regulär fortgesetzt werden.

Zum Vorziehen der Monatsblutung auf einen anderen als den nach dem Einnahmeschema bisher üblichen Wochentag kann empfohlen werden, die bevorstehende Einnahmepause um eine beliebige Anzahl von Tagen zu verkürzen. Je kürzer das Intervall, desto größer ist die Wahrscheinlichkeit des Ausbleibens einer Abbruchblutung sowie für Durchbruch- bzw. Schmierblutungen während der Einnahme aus dem folgenden Blister (wie beim Hinauszögern der Monatsblutung).

### 4.3 Gegenanzeigen

Kombinierte hormonale Kontrazeptiva (KHK) dürfen unter den folgenden Bedingungen nicht angewendet werden. Sollte eine der aufgelisteten Bedingungen zum ersten Mal während der Einnahme eines kombinierten oralen Kontrazeptivums (KOK) auftreten, muss die Einnahme sofort beendet werden.

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe 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, 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
- Pankreatitis im Zusammenhang mit schwerer Hypertriglyceridämie (bestehend oder in der Vergangenheit),
- unkontrollierte Hypertonie,
- schwere Fettstoffwechselstörung,
- koronare Arterienerkrankungen,
- Herzklappenerkrankungen,
- Herzrhythmusstörungen,
- bestehendes oder vermutetes Mammakarzinom,
- Endometriumkarzinom oder andere bestehende oder vermutete östrogenabhängige Neoplasien,
- Leberadenome oder -karzinome; bestehende oder vorausgegangene Lebererkrankungen, solange sich die Leberfunktionswerte noch nicht normalisiert haben,
- Genitalblutungen unklarer Genese,
- Schwangerschaft,
- Stillzeit.

Yris mite ist kontraindiziert bei der gleichzeitigen Anwendung von Arzneimitteln, die Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir enthalten, mit Arzneimitteln, die Glecaprevir/Pibrentasvir oder Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir enthalten (siehe Abschnitt 4.5).

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

## Warnhinweise

Die Eignung von Yris mite 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 Yris mite beendet werden sollte.

Sofern einer der im Folgenden angeführten Risikofaktoren/Zustände vorliegt, muss der Nutzen von oralen Kontrazeptiva gegen die möglichen Risiken für jeden einzelnen Fall abgewogen und mit der Anwenderin erörtert werden, bevor die Empfängnisverhütung mit einem kombinierten oralen Kontrazeptivum begonnen wird. Falls sich einer dieser Zustände oder Risikofaktoren verschlimmert oder erstmalig auftritt, soll die Anwenderin ihren Arzt konsultieren. Der behandelte Arzt muss dann entscheiden, ob die Anwendung oraler Kontrazeptiva abgebrochen werden sollte.

## 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 Yris mite, 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 Yris mite, wie ihre vorliegenden individuellen Risikofaktoren dieses Risiko beeinflussen, und dass ihr Risiko für VTE in ihrem allerersten Anwendungsjahr am höchsten ist. Es gibt zudem Hinweise, dass das Risiko erhöht ist, wenn die Anwendung eines KHK nach einer Unterbrechung von 4 oder mehr Wochen wieder aufgenommen wird.**

Ungefähr 2 von 10.000 Frauen, die kein KHK anwenden und nicht schwanger sind, erleiden im Verlauf eines Jahres eine VTE. Bei einer einzelnen Frau kann das Risiko jedoch in Abhängigkeit von ihren zugrunde liegenden Risikofaktoren bedeutend höher sein (siehe unten). Es wird geschätzt<sup>1</sup>, dass im Verlauf eines Jahres 9 bis 12 von 10.000 Frauen, die ein Gestoden-haltiges KHK anwenden, eine VTE erleiden; im Vergleich hierzu kommt es pro Jahr bei ungefähr 6<sup>2</sup> von 10.000 Frauen, die ein Levonorgestrel-haltiges KHK anwenden, zu einer VTE.

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

VTE verlaufen in 1-2 % der Fälle tödlich.

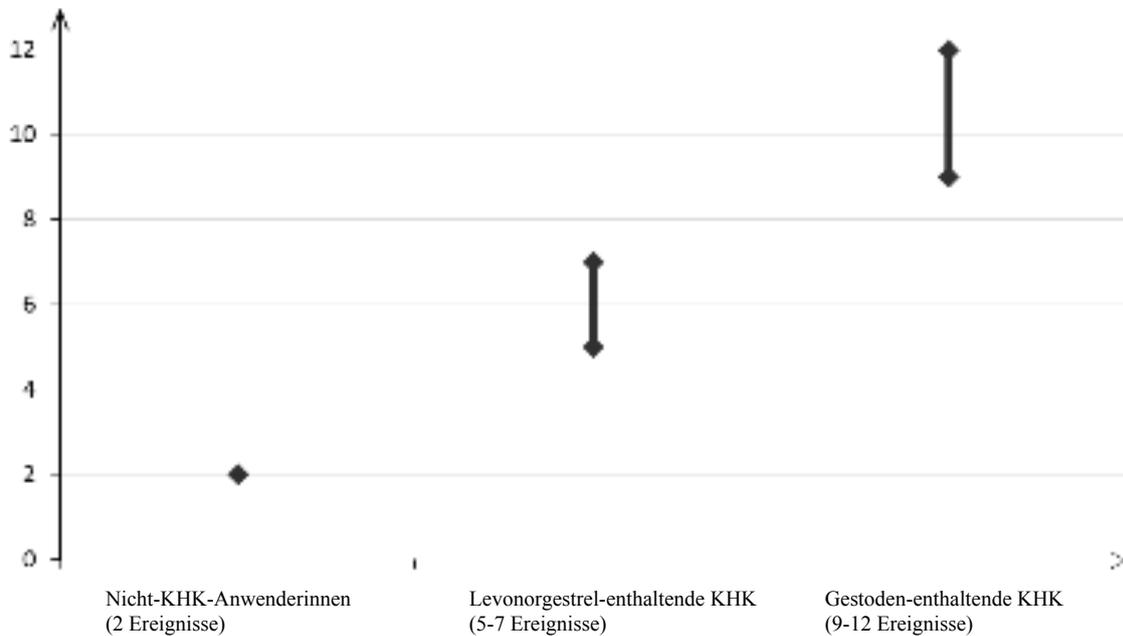
---

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

<sup>2</sup> Mittelwert der Spannweite 5-7 pro 10.000 Frauenjahre, auf der Grundlage eines relativen Risikos für Levonorgestrel-haltige KHK versus Nichtanwendung von ungefähr 2,3 bis 3,6

Anzahl an  
VTE-Ereignissen

### Jährliche Anzahl an VTE-Ereignissen pro 10.000 Frauen



Äußerst selten wurde bei Anwenderinnen von KHK über eine Thrombose in anderen Blutgefäßen berichtet, wie z. B. in Venen und Arterien von Leber, Mesenterium, Nieren oder Retina.

### Risikofaktoren für VTE

Das Risiko für venöse thromboembolische Komplikationen bei Anwenderinnen von KHK kann deutlich ansteigen, wenn bei der Anwenderin zusätzliche Risikofaktoren bestehen, insbesondere wenn mehrere Risikofaktoren vorliegen (siehe Tabelle).

Yris mite ist kontraindiziert, wenn bei einer Frau mehrere Risikofaktoren gleichzeitig bestehen, die sie insgesamt einem hohen Risiko für eine Venenthrombose aussetzen (siehe Abschnitt 4.3). Weist eine Frau mehr als einen Risikofaktor auf, ist es möglich, dass der Anstieg des Risikos das Risiko der Summe der einzelnen Faktoren übersteigt – in diesem Fall muss ihr Gesamtrisiko für eine VTE in Betracht gezogen werden. Wenn das Nutzen/Risiko-Verhältnis als ungünstig erachtet wird, darf ein KHK nicht verschrieben werden (siehe Abschnitt 4.3).

**Tabelle: Risikofaktoren für VTE**

<u>Risikofaktoren</u>	<u>Anmerkungen</u>
Adipositas (Body-Mass-Index über 30 kg/m <sup>2</sup> )	Das Risiko nimmt mit steigendem BMI deutlich zu. Besonders wichtig, wenn weitere Risikofaktoren vorliegen.
Längere Immobilisierung, größere Operationen, jede Operation an Beinen oder Hüfte, neurochirurgische Operation oder schweres Trauma	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.

<b>Risikofaktoren</b>	<b>Anmerkungen</b>
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 Yris mite 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 erythematoses, hämolytisches urämisches Syndrom, chronisch entzündliche Darmerkrankung (Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa) und Sichelzellerkrankung
Zunehmendes Alter	Insbesondere älter als 35 Jahre

Es besteht kein Konsens über die mögliche Rolle von Varizen und oberflächlicher Thrombophlebitis bezüglich des Beginns oder Fortschreitens einer Venenthrombose.

Das erhöhte Risiko einer Thromboembolie in der Schwangerschaft und insbesondere während der 6-wöchigen Dauer des Wochenbetts muss berücksichtigt werden (Informationen zur „Schwangerschaft und Stillzeit“ siehe Abschnitt 4.6).

### **Symptome einer VTE (tiefe Beinvenenthrombose und Lungenembolie)**

Beim Auftreten von Symptomen ist den Anwenderinnen anzuraten, unverzüglich ärztliche Hilfe in Anspruch zu nehmen und das medizinische Fachpersonal darüber zu informieren, dass sie ein KHK anwenden. Bei einer tiefen Beinvenenthrombose (TVT) können folgende Symptome auftreten:

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

Bei einer Lungenembolie (LE) können folgende Symptome auftreten:

- plötzliches Auftreten unerklärlicher Kurzatmigkeit oder schnellen Atmens;
- plötzlich auftretender Husten möglicherweise in Verbindung mit Hämoptyse;
- stechender Brustschmerz;
- starke Benommenheit oder Schwindelgefühl;
- schneller oder unregelmäßiger Herzschlag.

Einige dieser Symptome (z. B. „Kurzatmigkeit“, „Husten“) sind unspezifisch und können als häufiger vorkommende und weniger schwerwiegende Ereignisse fehlinterpretiert werden (z. B. als Atemwegsinfektionen).

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

Tritt der Gefäßverschluss im Auge auf, können die Symptome von einem schmerzlosen verschwommenen Sehen bis zu einem Verlust des Sehvermögens reichen. In manchen Fällen tritt der Verlust des Sehvermögens sehr plötzlich auf.

## Risiko für eine arterielle Thromboembolie (ATE)

Epidemiologische Studien haben die Anwendung von KHK mit einem erhöhten Risiko für arterielle Thromboembolie (Myokardinfarkt) oder apoplektischen Insult (z. B. transitorische ischämische Attacke, Schlaganfall) in Verbindung gebracht. Arterielle thromboembolische Ereignisse können tödlich verlaufen.

### Risikofaktoren für ATE

Das Risiko für arterielle thromboembolische Komplikationen oder einen apoplektischen Insult bei Anwenderinnen von KHK erhöht sich bei Frauen, die Risikofaktoren aufweisen (siehe Tabelle). Yris mite 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).

**Tabelle: Risikofaktoren für ATE**

<b>Risikofaktoren</b>	<b>Anmerkungen</b>
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 <sup>2</sup> )	Das Risiko nimmt mit steigendem BMI deutlich zu. Besonders wichtig bei Frauen mit zusätzlichen Risikofaktoren.
Familiäre Vorbelastung (jede arterielle Thromboembolie bei einem Geschwister oder Elternteil, insbesondere in relativ jungen Jahren, d. h. jünger als 50 Jahre).	Bei Verdacht auf eine genetische Prädisposition ist die Frau zur Beratung an einen Spezialisten zu überweisen, bevor eine Entscheidung über die Anwendung eines KHKs getroffen wird.
Migräne	Ein Anstieg der Häufigkeit oder des Schweregrads der Migräne während der Anwendung von KHK (die einem zerebrovaskulären Ereignis vorausgehen kann) kann ein Grund für ein sofortiges Absetzen sein.
Andere Erkrankungen, die mit unerwünschten Gefäßereignissen verknüpft sind.	Diabetes mellitus, Hyperhomocysteinämie, Erkrankung der Herzklappen und Vorhofflimmern, Dyslipoproteinämie und systemischer Lupus erythematodes.

### Symptome einer ATE

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

Bei einem apoplektischen Insult können folgende Symptome auftreten:

- plötzliches Taubheitsgefühl oder Schwäche in Gesicht, Arm oder Bein, besonders auf einer 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 weisen 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.

### **Ärztliche Untersuchung/Beratung**

Vor der Einleitung oder Wiederaufnahme der Behandlung mit Yris mite 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 Yris mite 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. Regelmäßige klinische Kontrollen sind vor allem deshalb wichtig, weil Gegenanzeigen (z. B. transitorische ischämische Attacken) oder Risikofaktoren (z. B. venöse oder arterielle Thrombosen in der Familienanamnese) unter Umständen während der Einnahme von kombinierten oralen Kontrazeptiva zum ersten Mal auftreten könnten.

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

### **Beeinträchtigung der Wirksamkeit**

Die Wirksamkeit von kombinierten oralen Kontrazeptiva kann bei vergessener Dragee-Einnahme (siehe Abschnitt 4.2), bei gastrointestinalen Beschwerden (siehe Abschnitt 4.2) oder bei gleichzeitiger Anwendung weiterer Arzneimittel (siehe Abschnitt 4.5) beeinträchtigt sein.

Pflanzliche Arzneimittel, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten, sollten nicht gleichzeitig mit Yris mite angewendet werden, da das Risiko besteht, dass die Plasmakonzentrationen erniedrigt werden und die Wirksamkeit von Yris mite eingeschränkt wird (siehe Abschnitt 4.5).

### **Okuläre Läsionen**

Es liegen Berichte über Thrombosen der Retinagefäße während der Anwendung oraler Kontrazeptiva vor, die zu teilweisem oder komplettem Verlust der Sehfähigkeit führten. Bei ersten Anzeichen oder Symptomen von Änderungen des Sehvermögens, Auftreten von Protrusio bulbi oder Diplopie, Papillenödem oder Läsionen der Retinagefäße soll die Einnahme von Yris mite bis zur Abklärung der Ursachen unterbrochen werden.

### **Blutdruck**

Blutdruckanstieg während der Anwendung oraler Kontrazeptiva wurde beobachtet. Bei Frauen mit Hypertonie, Hypertonie in der Anamnese oder hochdruckbedingten Erkrankungen (darunter gewisse Nierenerkrankungen) wird möglicherweise eine alternative Empfängnisverhütungsmethode angezeigt sein. Wird in diesen Fällen Yris mite verordnet, ist die Patientin engmaschig zu überwachen und bei signifikantem Anstieg des Blutdrucks ist Yris mite abzusetzen.

Die Verwendung von Yris mite für Patientinnen mit unkontrollierter Hypertonie ist kontraindiziert (siehe auch Abschnitt 4.3).

### Karzinome der Fortpflanzungsorgane

#### **Zervixkarzinom**

Der wichtigste Risikofaktor für das Zervixkarzinom ist eine persistierende Infektion mit humanen Papillomaviren.

Einige Studien weisen darauf hin, dass die Anwendung von KOK in einigen Frauen-Populationen mit einem erhöhten Risiko für zervikale intraepitheliale Neoplasien oder invasive Zervixkarzinome verbunden sein kann.

Es ist jedoch bislang nicht geklärt, in welchem Ausmaß dieses Ergebnis durch Unterschiede im Sexualverhalten und andere Faktoren beeinflusst wird. Bei ungeklärten ungewöhnlichen Genitalblutungen sind entsprechende diagnostische Maßnahmen angezeigt.

#### **Mammakarzinom**

Eine Metaanalyse zu 54 epidemiologischen Studien zeigte bei Anwenderinnen von KOK ein leicht erhöhtes relatives Risiko (1,24) für Mammakarzinome im Vergleich zu Nichtanwenderinnen. Das erhöhte Risiko klingt innerhalb von 10 Jahren nach Absetzen der KOK allmählich ab. Die Studien liefern keine Beweise für einen kausalen Zusammenhang. Das erhöhte Risiko für eine höhere Anzahl von diagnostizierten Brustkrebserkrankungen ergibt sich möglicherweise durch die erhöhte Wahrscheinlichkeit einer Früherkennung bei Anwenderinnen oraler Kontrazeptiva (wegen den regelmäßigeren Kontrolluntersuchungen), den Auswirkungen der KOK-Anwendung oder eine Kombination der beiden. Da Mammakarzinome bei Frauen vor dem 40. Lebensjahr selten sind, ist bei Frauen, die ein kombiniertes orales Kontrazeptivum einnehmen oder bis vor kurzem eingenommen haben, die zusätzlich diagnostizierte Anzahl an Mammakarzinomen im Verhältnis zum Mammakarzinom-Gesamtrisiko gering. Die bei Anwenderinnen von kombinierten oralen Kontrazeptiva diagnostizierten Mammakarzinome tendieren dazu, klinisch weniger weit fortgeschritten zu sein, als jene bei Nichtanwenderinnen.

#### **Hepatische Neoplasien/Lebererkrankungen**

In sehr seltenen Fällen wurde unter Anwendung von kombinierten oralen Kontrazeptiva das Auftreten gutartiger und in noch selteneren Fällen bösartiger Lebertumore beschrieben. Das Risiko scheint mit der Anwendungsdauer von KOK anzusteigen. Eine Ruptur der Lebertumoren kann durch intraabdominale Blutungen zum Tod führen. Kommt es unter der Einnahme kombinierter oraler Kontrazeptiva zu starken Schmerzen im Oberbauch, zu einer Lebervergrößerung oder zu Hinweisen auf intraabdominelle Blutungen, muss differentialdiagnostisch ein Lebertumor in Erwägung gezogen werden.

Frauen mit einer KOK-assoziierten Cholestase oder Cholestase während der Schwangerschaft haben ein erhöhtes Risiko, durch die Anwendung von KOK einen Lebertumor zu entwickeln. Bei Frauen mit einer KOK-bedingten Cholestase in der Anamnese und solchen, bei denen im Verlauf einer Schwangerschaft eine Cholestase eingetreten ist, besteht ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer Cholestase unter KOK-Anwendung. Wenn solche Patientinnen kombinierte orale Kontrazeptiva erhalten, sollten sie regelmäßig beobachtet werden. Bei Auftreten einer Cholestase sollte das KOK abgesetzt werden.

Unter Anwendung von kombinierten oralen Kontrazeptiva wurden hepatozelluläre Schäden beobachtet. Die frühe Erkennung von KOK-assoziierten hepatozellulären Schäden kann die Schwere der Hepatotoxizität mindern, wenn die Einnahme von KOK abgesetzt wird. Bei Diagnose hepatozellulärer Schäden sollten die Patientinnen auf die Einnahme von kombinierten oralen Kontrazeptiva verzichten, eine nicht-hormonale Methode der Empfängnisverhütung anwenden und ihren Arzt konsultieren.

Akute oder chronische Leberfunktionsstörungen können ein sofortiges Absetzen der KOK-Einnahme erfordern, bis sich die Leberfunktionswerte normalisiert haben.

## **Vorsichtsmaßnahmen**

### **Einfluss auf den Kohlenhydrat- und Lipidstoffwechsel**

Bei Anwenderinnen von KOK wurde über Einfluss auf die periphere Insulinresistenz und eine Glucoseintoleranz berichtet. Eine engmaschige Überwachung sollte daher bei Frauen mit beeinträchtigter Glucosetoleranz oder mit Diabetes mellitus gewährleistet sein (siehe Abschnitt 4.3).

Bei einer kleinen Anzahl von Anwenderinnen von Yris mite wird es zu unerwünschten Änderungen der Lipidwerte kommen. Eine nicht-hormonale Methode der Empfängnisverhütung sollte für Frauen mit unkontrollierter Dyslipidämie in Betracht gezogen werden. Bei einigen Frauen kann es während der Anwendung von Yris mite zu einer persistierenden Hypertriglyceridämie kommen. Ein Anstieg der Triglyzerid-Plasmakonzentration bei KOK-Anwenderinnen kann zu einer Pankreatitis und anderen Komplikationen führen.

Östrogene erhöhen die High-Density-Lipoprotein-(HDL-Cholesterin-)Serumkonzentrationen, während für viele Gestagene eine Abnahme des HDL-Cholesterins beschrieben wurde. Einige Gestagene können zu einem Anstieg der Low-Density-Lipoprotein-(LDL)-Konzentration führen und die Behandlung von Hyperlipidämien erschweren. Der Nettoeffekt von KOK hängt von dem Gleichgewicht zwischen der Östrogen- und Gestagen-Dosis sowie von der Art und der absoluten Menge des Gestagens im Kontrazeptivum ab. Bei der Wahl eines KOK ist der Gehalt an beiden Hormonen zu beachten.

Frauen, die sich für die Anwendung von Yris mite entscheiden und gleichzeitig in Behandlung für Hyperlipidämien stehen, müssen während der Einnahme von Yris mite genau kontrolliert werden.

### **Genitalblutungen**

Bei einigen Frauen kommt es während des tablettenfreien Intervalls zu keiner Entzugsblutung. Wenn Yris mite vor dem ersten amenorrhoeischen Zyklus nicht den Anweisungen entsprechend eingenommen wurde oder wenn zwei aufeinanderfolgende Entzugsblutungen fehlen, soll die Einnahme unterbrochen und eine nicht-hormonale Empfängnisverhütungsmethode angewendet werden, bis die Möglichkeit einer Schwangerschaft ausgeschlossen wurde.

Durchbruch- oder Schmierblutungen können während der Einnahme von Yris mite, insbesondere während den ersten drei Anwendungsmonaten, auftreten. Falls diese Blutungen andauern oder zum ersten Mal nach längerfristiger Anwendung auftreten, sollte eine organische Ursache ausgeschlossen werden. Wenn pathologische Ursachen ausgeschlossen wurden und die Blutungen anhalten, sollte die fortwährende Anwendung von Yris mite oder der Wechsel zu einem anderen Präparat erwogen werden.

In wenigen Fällen kann es nach Absetzen der Pille zu Amenorrhoe (möglicherweise mit Anovulation) oder Oligomenorrhoe kommen, vor allem, wenn diese bereits vor Beginn der Behandlung vorlagen. In klinischen Prüfungen wurde eine nicht-schwangerschaftsbedingte Amenorrhoe in 7% der Zyklen beobachtet – wobei im gesamten Verlauf der Studien bei 24 % der Frauen amenorrhoeische Zyklen auftraten – und 3,6 % der Frauen hatten aufeinanderfolgende amenorrhoeische Zyklen. Nur 1% der Frauen brach die Anwendung deswegen ab.

### **Depressionen**

Depressive Verstimmung und Depression stellen bei der Anwendung hormonaler 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.

Frauen mit Depressionen in der Anamnese sollten während der Anwendung von Yris mite sorgfältig beobachtet und die Pille abgesetzt werden, wenn die Depression wieder auftritt. Patientinnen, die während der Behandlung eine schwerwiegende Depression entwickeln, sollten auf die weitere Einnahme eines oralen Kontrazeptivums verzichten und alternative Methoden der

Empfängnisverhütung wählen, um so festzustellen, ob die Depression auf das Kontrazeptivum zurückzuführen ist.

### **Migräne/Kopfschmerzen**

Die Entstehung oder Verschlimmerung einer Migräne oder die Entstehung von Kopfschmerzen mit einem neuen Muster (wiederholend, anhaltend, oder schwerwiegend) erfordert ein Absetzen des KHKs und eine Abklärung der Ursache. Frauen mit Migräne (vor allem Migräne mit Aura), die KHKs einnehmen, haben möglicherweise ein erhöhtes Risiko für einen Schlaganfall (siehe Abschnitt 4.3).

### **Sonstiges**

Diarrhöe und/oder Erbrechen kann die Hormonresorption vermindern, was zu erniedrigten Serumkonzentrationen führt (siehe Abschnitt 4.2 und Abschnitt 4.5).

Vorsicht ist geboten bei

- benignen Tumoren der Mammæ und Uteruserkrankungen (Hyperplasie, Fibrom);
- Hyperprolaktinämie mit oder ohne Galaktorrhoe.

Engmaschige Überwachung sollte gewährleistet sein bei Vorliegen von Grunderkrankungen, die während einer Schwangerschaft oder Anwendung von kombinierten oralen Kontrazeptiva auftreten oder sich verschlechtern können bzw. bei Patientinnen mit folgenden bestehenden oder anamnestisch bekannten Erkrankungen: Epilepsie, Migräne, Otosklerose, Asthma bronchiale, Familienanamnese von Gefäßerkrankungen, Varizen, Ikterus und/oder Pruritus im Zusammenhang mit Cholestase, Herpes gestationis, Cholelithiasis, systemischer Lupus erythematodes, kardiale, renale oder hepatische Dysfunktion, Depression, Hypertonie, Chorea, Porphyrie, hämolytisch-urämisches Syndrom, Stoffwechselstörungen (Diabetes mellitus, Hyperlipidämie), vorausgegangene oberflächliche Thrombophlebitiden, Adipositas, multiple Sklerose, Tetanie und Sichelzellenanämie.

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

Das Auftreten von M. Crohn sowie Colitis ulcerosa wurde in einen Zusammenhang mit der Einnahme von KOK gebracht.

Trat während einer Schwangerschaft oder bei früherer Einnahme von KOK Melasma/Chloasma auf, sollte eine Sonnenlichtexposition oder ultraviolette Bestrahlung vermieden werden, um die Gefahr einer Exazerbation zu minimieren.

### Ältere Patientinnen

KOK sind nicht für die Anwendung bei postmenopausalen Frauen geeignet.

### Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält Lactose und Saccharose. Patientinnen mit der seltenen hereditären Galactose-/Fructose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Saccharase-Isomaltase-Insuffizienz sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro 0,075 mg/0,02 mg Dragee, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

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

Hinweis: Fachinformationen von gleichzeitig verordneten Arzneimitteln sollten auf mögliche Wechselwirkungen hin überprüft werden.

Wechselwirkungen zwischen Ethinylestradiol und anderen Substanzen können zu einer Abnahme oder einem Anstieg der Ethinylestradiol-Serumkonzentrationen führen.

## Wirkungen anderer Arzneimittel auf Yris mite

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 eine zusätzliche 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 Dragees der KOK-Packung hinausgeht, sollte sofort mit der Einnahme aus der nächsten Packung des KOK begonnen werden, ohne die übliche Einnahmepause.

### Langzeitbehandlung

Bei Frauen unter längerfristiger Behandlung mit Leberenzym-induzierenden Wirkstoffen wird die Anwendung einer anderen zuverlässigen, nicht-hormonalen 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, Phenylbutazon, Dexamethason, Rifampicin, Rifabutin und Arzneimittel zur Behandlung einer HIV-Infektion wie Ritonavir\*, Nevirapin und Efavirenz und möglicherweise auch Felbamat, Griseofulvin, Oxcarbazepin, Topiramate, einige Proteaseinhibitoren, Modafinil und Produkte, die das pflanzliche Heilmittel Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten.

Andere Beispiele von Substanzen, die zu einer Abnahme der Ethinylestradiol-Serumkonzentration führen können:

- Alle Substanzen, die die gastrointestinale Passagezeit verkürzen und damit die Resorption von Ethinylestradiol verringern

Zu einem Anstieg der Ethinylestradiol-Serumkonzentrationen können zum Beispiel die folgenden Substanzen führen:

- Atorvastatin
- Kompetitive Hemmer der Sulfatierung in der Wand des Gastrointestinaltrakts, wie Ascorbinsäure (Vitamin C) und Paracetamol
- Hemmer der Cytochrom-P4503A4-Isoenzyme\* wie Indinavir, Fluconazol und Troleandomycin\*.

Troleandomycin kann bei gleichzeitiger Einnahme mit KOK das Risiko einer intrahepatischen Cholestase erhöhen.

*\* Ritonavir ist zwar ein Hemmer von Cytochrom P450 3A4, allerdings wurde gezeigt, dass die Behandlung mit Ritonavir die Ethinylestradiol-Serumkonzentrationen verringert. Siehe weiter oben.*

Substanzen mit variablen Wirkungen auf die Clearance von KOK:

Bei gleichzeitiger Verabreichung mit KOK können viele Kombinationen von HIV-Proteasehemmern und nicht-nukleosidischen Reverse-Transkriptasehemmern inklusive Kombinationen von HCV-

Hemmern die Plasmakonzentrationen von Östrogenen 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 Barrieremethode zur Verhütung anwenden.

Substanzen, die die Clearance von KOK vermindern (Enzyminhibitoren):  
Die klinische Relevanz möglicher Wechselwirkungen mit Enzym-Inhibitoren bleibt unbekannt. Die gleichzeitige Verabreichung von starken CYP3A4 Inhibitoren kann die Plasmakonzentrationen von Östrogenen oder Progestagenen oder von beiden erhöhen.

Etoricoxib-Dosierungen von 60 bis 120 mg/Tag haben eine 1,4 bis 1,6-fache Erhöhung der Plasmakonzentrationen von Ethinylestradiol gezeigt, respektive wenn eine gleichzeitige Einnahme eines KOK, das 0,035 mg Ethinylestradiol enthält, erfolgt.

### **Wirkungen von Yris mite auf andere Arzneimittel**

KOK können den Metabolismus bestimmter anderer Wirkstoffe beeinflussen, indem es mikrosomale Leberenzyme hemmt oder eine Arzneimittelkonjugierung in der Leber induziert, insbesondere die Glucuronidierung. Dementsprechend können Plasma- und Gewebekonzentrationen entweder ansteigen (z. B. Cyclosporin, Theophyllin, Kortikosteroide) oder abnehmen (z. B. Lamotrigin). Klinische Daten lassen vermuten, dass Ethinylestradiol die Clearance von CYP1A2 Substraten hemmt und dadurch zu einem schwachen (z. B. Theophyllin) oder mittleren (z. B. Tizanidin) Anstieg in deren Plasmakonzentration führt.

Die Dosierung von oralen Antidiabetika oder Insulin muss gegebenenfalls angepasst werden.

Es wurde beschrieben, dass orale Kontrazeptiva bei mit Flunarizin behandelten Patientinnen das Galaktorrhö-Risiko erhöhen.

### **Laboruntersuchungen**

Die Anwendung von KOKs kann bestimmte physiologische Veränderungen hervorrufen, die sich in den Ergebnissen einiger Labortests widerspiegeln können, wie zum Beispiel:

- Biochemische Parameter der Leberfunktion (wie eine Abnahme von Bilirubin und alkalischer Phosphatase), Schilddrüsenfunktion (Anstieg von T3 und T4 wegen einer Zunahme von TBG, Abnahme der freien T3-Harzaufnahme), Nebennierenfunktion (Anstieg der Cortisol-Plasmakonzentration, Anstieg des cortisolbindenden Globulins, Abnahme von Dehydroepiandrosteronsulfat (DHEAS)) und Nierenfunktion (Anstieg der Kreatinin-Plasmaspiegel und Abnahme der Kreatinin-Clearance)
- Plasmakonzentrationen von (Carrier)-Proteinen wie des kortikosteroidbindenden Globulins und der Lipid-/Lipoprotein-Fractionen
- Parameter des Kohlenhydrat-Stoffwechsels
- Parameter der Gerinnung und Fibrinolyse
- Abnahme der Folsäure-Serumkonzentration

Im Allgemeinen bleiben diese Veränderungen jedoch innerhalb des Normbereichs.

### **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 hormonale Kontrazeptiva (KHK) verwendeten. Außerdem wurden ALT-Erhöhungen auch bei Frauen beobachtet, die ethinylestradiolhaltige Arzneimittel wie KHK verwendeten und mit Glecaprevir/Pibrentasvir oder mit Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.3).

Deshalb müssen Anwenderinnen von Yris mite auf eine alternative Verhütungsmethode (z. B. Verhütungsmittel, die nur ein Gestagen enthalten, oder nicht-hormonale Methoden) wechseln, bevor sie mit der Behandlung mit diesen Arzneimittelkombinationen beginnen. Zwei Wochen nach Beendigung der Behandlung mit diesen Arzneimittelkombinationen kann mit Yris mite wieder begonnen werden.

## **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

### ***Schwangerschaft***

Dieses Arzneimittel ist während der Schwangerschaft kontraindiziert.

Vor der ersten Einnahme von Yris mite muss eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden. Tritt während der Einnahme eine Schwangerschaft ein, ist das Präparat sofort abzusetzen.

In epidemiologischen Untersuchungen fand sich weder ein erhöhtes Risiko für Missbildungen bei Kindern, deren Mütter vor der Schwangerschaft kombinierte orale Kontrazeptiva eingenommen hatten, noch eine teratogene Wirkung bei versehentlicher Einnahme von kombinierten oralen Kontrazeptiva in der Frühschwangerschaft.

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***

Es wurden geringe Mengen an kontrazeptiven Steroiden und/oder Metaboliten in der Muttermilch stillender Mütter nachgewiesen und einige Nebenwirkungen auf das Kind beschrieben, darunter Gelbsucht und Brustvergrößerung. KOK können die Laktation beeinflussen, da sie die Menge der Muttermilch verringern und ihre Zusammensetzung verändern können. Die Anwendung von Yris mite ist kontraindiziert, solange eine Mutter ihr Kind nicht vollständig abgestillt hat.

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

Yris mite hat keinen oder vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

## **4.8 Nebenwirkungen**

Die Anwendung kombinierter oraler Kontrazeptiva wurde in Zusammenhang gebracht mit:

- einem erhöhten Risiko für arterielle und venöse thrombotische und thromboembolische Ereignisse (siehe Abschnitt 4.4)
- einem erhöhten Risiko für Zervixkarzinom und intraepitheliale zervikale Neoplasmen
- einem erhöhten Risiko für Brustkrebs
- einem erhöhten Risiko für gutartige Lebertumore (z. B. fokal-noduläre Hyperplasie, hepatische Adenome).

Für alle Frauen, die ein kombiniertes orales Kontrazeptivum einnehmen, besteht ein erhöhtes VTE-Risiko. Zu Risikounterschieden zwischen den verschiedenen kombinierten oralen Kontrazeptiva siehe Abschnitt 4.4.

Organsysteme	Häufigkeit von unerwünschten Wirkungen					
	Sehr häufig ≥1/10	Häufig ≥1/100, < 1/10	Gelegentlich ≥1/1.000, < 1/100	Selten ≥1/10.000, < 1/1.000	Sehr selten < 1/10.000	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>		Vaginitis (inkl. Candidiasis)				
<b>Augenerkrankungen</b>				Kontaktlinsen-unverträglichkeit	Sehnerventzündung**, Retinathrombose	
<b>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</b>					Allgemeine Erkrankungen des Ohrs und Labyrinths	
<b>Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)</b>					Hepatozelluläre Karzinome	
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>		Nausea, Erbrechen, Diarrhoe, Abdominalbeschwerden	Abdominalkrämpfe, Blähungen		Pankreatitis, ischämische Colitis	Entzündliche Darmerkrankungen (Morbus Crohn, Colitis ulcerosa)
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>				anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktionen mit sehr seltenen Fällen von Urtikaria, Angioödem und schweren Reaktionen mit respiratorischen Symptomen und Kreislauferscheinungen	Exazerbation eines systemischen Lupus erythematodes	Exazerbation von Symptomen eines hereditären und erworbenen Angioödems
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>		Gewichtsveränderungen (Zu- oder Abnahme)	Veränderungen der Serum-Lipidspiegel, inklusive Hypertriglyceridämie, Veränderungen des Appetits (Zunahme oder Abnahme)	Abnahme der Serum-Folatspiegel*, Glucoseintoleranz	Exazerbation von Porphyrie	

Organsysteme	Häufigkeit von unerwünschten Wirkungen					
	Sehr häufig ≥1/10	Häufig ≥1/100, < 1/10	Gelegentlich ≥1/1.000, < 1/100	Selten ≥1/10.000, < 1/1.000	Sehr selten < 1/10.000	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>				Cholestatischer Ikterus	Gallenblasenerkrankungen, inklusive Gallensteinen***	Hepatozelluläre Beeinträchtigung (z. B. Hepatitis, Leberfunktionsstörung)
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	Kopfschmerzen, inklusive Migräne	Nervosität, Schwindel		Schlaganfall, transitorische ischämische Attacken	Exazerbation von Chorea	
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>		Stimmungsschwankungen, inklusive Depressionen, Libidoveränderungen				
<b>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b>	Durchbruchblutungen/Schmierblutungen	Brustschmerzen, schmerzempfindliche Brust, Brustvergrößerung, Brustdrüsensekretion, Dysmenorrhoe, Veränderungen der Menstruationsblutung, Änderungen von Ektropium und Sekretion der Zervix, Amenorrhoe				
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</b>		Akne	Ausschlag, Chloasma (Melasma), möglicherweise bleibend, Hirsutismus, Alopezie	Erythema nodosum	Erythema multiforme	
<b>Herzerkrankungen</b>			Blutdruckanstieg	Myokardinfarkt		

Organsysteme	Häufigkeit von unerwünschten Wirkungen					
	Sehr häufig ≥1/10	Häufig ≥1/100, < 1/10	Gelegentlich ≥1/1.000, < 1/100	Selten ≥1/10.000, < 1/1.000	Sehr selten < 1/10.000	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
<b>Gefäßerkrankungen</b>				venöse Thromboembolie (VTE) arterielle Thromboembolie (ATE)	Verschlechterung variköser Venen	
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>				Lungenembolie		
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>					hämolytisch-urämisches Syndrom	
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>		Flüssigkeitsansammlungen / Ödeme				

- \* Die Serum-Folatspiegel können durch die Behandlung mit oralen Kontrazeptiva vermindert sein. Dies kann bei Eintreten einer Schwangerschaft kurz nach dem Absetzen der Pille von klinischer Relevanz sein.
- \*\* Eine Sehnervenzündung kann zu teilweisem oder komplettem Verlust des Sehvermögens führen.
- \*\*\* Orale Kontrazeptiva können bereits bestehende Gallenblasenerkrankungen verschlimmern und die Entwicklung dieser Erkrankungen bei zuvor asymptomatischen Frauen beschleunigen

#### 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 eingehend behandelt werden.

#### **Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen**

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

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

#### **4.9 Überdosierung**

Symptome der Überdosierung von oralen Kontrazeptiva bei Erwachsenen und Kindern können Übelkeit, Erbrechen, Brustempfindlichkeit, Schwindel, Abdominalschmerzen, Benommenheit/Erschöpfung sein; bei Frauen können Entzugsblutungen auftreten. Ein spezifisches Antidot ist nicht verfügbar, die weitere Behandlung sollte, wenn notwendig, symptomatisch erfolgen.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Sexualhormone und Modulatoren des Genitalsystems, hormonelle Kontrazeptiva zur systemischen Anwendung, Gestagene und Estrogene, fixe Kombinationen  
ATC-Code: G03AA10

#### Wirkmechanismus

KOK wirken über eine Suppression von Gonadotropinen. Die kontrazeptive Wirksamkeit von Yris mite basiert auf drei einander ergänzenden Wirkprinzipien:

- Die Ovulation wird auf Ebene der hypothalamisch–hypophysären Achse gehemmt.
- Das Zervikalsekret wird für Spermien unpassierbar.
- Das Endometrium wird für eine Nidation ungeeignet.

Bei regelmäßiger und korrekter Einnahme beträgt die wahrscheinliche Versagerquote von KOK 0,1 % pro Jahr. Dagegen beträgt die Versagerquote bei typischer Anwendung bei allen Typen von oralen Kontrazeptiva 5 %. Die Wirksamkeit der meisten Methoden der Empfängnisverhütung ist von der Zuverlässigkeit ihrer Anwendung abhängig. Die Wahrscheinlichkeit eines Versagens der Methode steigt an, wenn KOK-Tabletten ausgelassen werden.

### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

#### ***Ethinylestradiol:***

##### *Resorption*

- Wird schnell und vollständig aus dem Magen-Darm-Trakt resorbiert
- Absolute Bioverfügbarkeit: ungefähr 40-60%
- Höchste Serumkonzentrationen innerhalb von 1-2 Stunden erreicht

##### *Verteilung*

- Überwiegender Teil an Serumalbumin gebunden (ungefähr 98%)
- Induziert einen Anstieg der Serumkonzentrationen des sexualhormonbindenden Globulins (SHBG)
- Steady-State Zustand wird während der zweiten Hälfte eines Behandlungszyklus erreicht, wenn die Serumspiegel um ca. 30-50% höher sind (im Vergleich zu einer Einzeldosis)

##### *Biotransformation*

- Unterliegt der First-Pass-Verstoffwechslung (Dünndarmschleimhaut, Leber) und dem enterohepatischen Kreislauf
- 2-Hydroxylierung durch Cytochrom P450-Enzyme ist die hauptsächliche oxidative Reaktion
- Eine große Vielzahl der hydroxylierten und methylierten Metaboliten sind als freie Metaboliten und als Glukuronid- und Sulfatkonjugate vorhanden

##### *Elimination*

- Die Serumspiegel verringern sich in zwei Phasen
- Terminale Halbwertszeit: ungefähr 16-18 Stunden
- Metaboliten werden in einem größeren Ausmaß mit den Faeces als mit dem Urin ausgeschieden

### **Gestoden:**

#### *Resorption*

- Wird schnell und vollständig aus dem Magen-Darm-Trakt resorbiert
- Absolute Bioverfügbarkeit: ungefähr 99%
- Höchste Serumkonzentrationen etwa 1 Stunde nach Nahrungsaufnahme erreicht

#### *Verteilung*

- Primär an SHBG gebunden (50-70%), und in einem geringeren Ausmaß an Serumalbumin
- Nur 1-2% der gesamten Serumkonzentrationen sind als freie Steroide vorhanden
- Akkumuliert bei wiederholter Gabe im Plasma, wobei der Steady-State in der zweiten Hälfte eines Behandlungszyklus erreicht wird

#### *Biotransformation*

- Vollständig verstoffwechselt durch Reduktion der 3-Keto-Gruppe und der  $\Delta$ -4 Doppelbindung, und durch eine Anzahl weiterer Hydroxylierungsschritte
- Bei gleichzeitiger Verabreichung mit Ethinylestradiol gibt es keinen Hinweis darauf, dass das Vorhandensein von Gestoden einen signifikanten Einfluss auf die Kinetik von Ethinylestradiol hat

#### *Elimination*

- Terminale Halbwertszeit: ungefähr 15-19 Stunden nach Einmalverabreichung und 18-22 Stunden bei wiederholter Abgabe
- Metaboliten werden in einem größeren Ausmaß mit dem Urin als mit den Faeces ausgeschieden

## **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Studien zur Toxikologie der Einzelkomponenten sowie deren Kombination wurden durchgeführt. Studien zur akuten Toxizität an Tieren brachten keinen Hinweis auf eine mögliche toxische Wirkung bei einer versehentlichen Überdosierung.

Studien zur systemischen Verträglichkeit unter wiederholter Verabreichung ergaben keine Hinweise auf unerwartete Risiken für die Anwendung beim Menschen.

Langzeitstudien zur Kanzerogenität unter wiederholter Verabreichung ergaben keinen Hinweis auf ein kanzerogenes Potential. Es ist jedoch zu bedenken, dass Sexualsteroid die Transformation bestimmter Gewebe in hormonabhängige Tumore fördern können.

Studien zur Teratogenität zeigten keinen Hinweis auf ein besonderes Risiko, vorausgesetzt die Östrogen-Gestagen-Kombinationen werden richtig angewendet. Es ist jedoch erforderlich, eine irrtümlich zu Beginn einer Schwangerschaft fortgesetzte Behandlung sofort abzubrechen. Mutagenitätsstudien zeigten kein mutagenes Potential für Ethinylestradiol oder Gestoden.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1. Liste der sonstigen Bestandteile**

#### **Tablettenkern:**

Natriumcalciumedetat, Magnesiumstearat, Siliziumdioxid, Povidon, Maisstärke, Lactose-Monohydrat.

#### **Tablettenhülle:**

Chinolingelb E 104, Povidon, Titandioxid E171, Macrogol 6000, Talk, Calciumcarbonat, Saccharose.

**6.2. Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

**6.3. Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre

**6.4. Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

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

**6.5. Art und Inhalt des Behältnisses**

PVC/PVDC-Aluminium Blisterpackung  
Packung zu 1 x 21 Dragees und 3 x 21 Dragees.  
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

**6.6. Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Keine besonderen Anforderungen.

**7. INHABER DER ZULASSUNG**

Kwizda Pharma GmbH, 1160 Wien

**8. ZULASSUNGSNUMMER**

Z.Nr.: 1-25482

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 03.08.2004  
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 01.02.2012

**10. STAND DER INFORMATION**

11/2023

**REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT**

Rezept- und apothekenpflichtig