

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ethinylestradiol/Drospirenon Exeltis 0,02 mg/3 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

24 rosa Filmtabletten (wirkstoffhaltige Filmtabletten):

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

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Lactose-Monohydrat 44 mg

4 weiße (wirkstofffreie) Placebo-Filmtabletten:

Diese Filmtabletten enthalten keine Wirkstoffe.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Lactose 89,5 mg

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

Die wirkstoffhaltige Filmtablette ist rosa und rund und hat einen Durchmesser von 5,7 mm.

Die Placebo-Filmtablette ist weiß und rund und hat einen Durchmesser von 5,7 mm.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Orale Kontrazeption.

Bei der Entscheidung, Ethinylestradiol/Drospirenon Exeltis 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 Ethinylestradiol/Drospirenon Exeltis mit dem anderer kombinierter hormonaler Kontrazeptiva (KKH) verglichen werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Art der Anwendung: Zum Einnehmen.

Einnahme von Ethinylestradiol/Drospirenon Exeltis

Die Filmtabletten müssen jeden Tag etwa zur gleichen Uhrzeit, gegebenenfalls mit etwas Flüssigkeit, in der auf der Blisterpackung angegebenen Reihenfolge eingenommen werden. Die Tabletteneinnahme erfolgt durchgehend. Über 28 aufeinander folgende Tage muss täglich eine Filmtablette eingenommen

werden. Mit der jeweils nächsten Blisterpackung wird am Tag nach der Einnahme der letzten Filmtablette aus der vorherigen Packung begonnen. Eine Entzugsblutung setzt normalerweise 2 bis 3 Tage nach Einnahmebeginn der Placebo-Filmtabletten (letzte Reihe) ein und kann noch andauern, wenn bereits mit der Einnahme aus der nächsten Blisterpackung begonnen wird.

Beginn der Einnahme von Ethinylestradiol/Drospirenon Exeltis

- Keine vorangegangene Einnahme eines hormonellen Kontrazeptivums (im vergangenen Monat)

Mit der Tabletteneinnahme wird am 1. Tag des natürlichen Menstruationszyklus der Frau (also am 1. Tag der Regelblutung) begonnen.

- Umstellung von einem kombinierten hormonellen Kontrazeptivum (einem kombinierten oralen Kontrazeptivum (KOK), Vaginalring oder transdermalen Pflaster)

Mit der Einnahme von Ethinylestradiol/Drospirenon Exeltis wird vorzugsweise am Tag nach Einnahme der letzten wirkstoffhaltigen Tablette (der letzten Tablette, welche die Wirkstoffe enthält) des bisherigen KOK begonnen, spätestens jedoch am Tag nach dem üblichen tablettenfreien Intervall bzw. Placebotabletten-Intervall des bisherigen KOK. Sofern ein Vaginalring oder ein transdermales Pflaster angewendet wurde, wird mit der Einnahme von Ethinylestradiol/Drospirenon Exeltis vorzugsweise am Tag der Entfernung begonnen, spätestens jedoch dann, wenn die nächste Anwendung fällig wäre.

- Umstellung von einem reinen Gestagenpräparat (Gestagenmonopille, -injektion, -implantat) oder von einem Gestagen-freisetzenden Intrauterinsystem (IUS)

Der Wechsel von der Gestagenmonopille kann an jedem beliebigen Tag erfolgen (von einem Implantat oder IUS am Tag der Entfernung, von einer Injektion zu dem Zeitpunkt, an dem die nächste Injektion fällig wäre); in jedem dieser Fälle ist der Anwenderin aber anzuraten, während der ersten 7 Tage der Tabletteneinnahme zusätzlich eine Barrieremethode anzuwenden.

- Nach einem Abort im ersten Trimenon

Mit der Tabletteneinnahme kann sofort begonnen werden. In diesem Fall sind keine zusätzlichen kontrazeptiven Maßnahmen erforderlich.

- Nach einer Geburt oder einem Abort im zweiten Trimenon

Die Anwenderinnen sollten angewiesen werden, mit der Einnahme am 21. bis 28. Tag nach einer Geburt oder einem Abort im zweiten Trimenon zu beginnen. Bei einem späteren Einnahmebeginn sollte der Anwenderin angeraten werden, während der ersten 7 Tage zusätzlich eine Barrieremethode anzuwenden. Wenn jedoch bereits Geschlechtsverkehr stattgefunden hat, ist vor dem eigentlichen Beginn der KOK-Einnahme eine Schwangerschaft auszuschließen oder die erste Menstruationsblutung abzuwarten.

Zur Anwendung bei stillenden Frauen siehe Abschnitt 4.6.

Vorgehen bei vergessener Tabletteneinnahme

Die vergessene Einnahme von Placebo-Filmtabletten aus der letzten (4.) Reihe der Blisterpackung ist unerheblich. Die vergessenen Placebo-Filmtabletten sind jedoch zu verwerfen, um eine versehentliche Verlängerung der Placebo-Filmtabletten-Phase zu vermeiden. Die folgenden Hinweise beziehen sich ausschließlich auf **vergessene wirkstoffhaltige Filmtabletten**:

Nimmt die Anwenderin eine Tablette **weniger als 12 Stunden** zu spät ein, wird der kontrazeptive Schutz dadurch nicht herabgesetzt. Die Tabletteneinnahme ist so bald wie möglich nachzuholen, und die nächsten Filmtabletten sind zur gewohnten Zeit einzunehmen.

Wenn die Einnahmezeit um **mehr als 12 Stunden** überschritten wurde, kann der kontrazeptive Schutz herabgesetzt sein. Für das Vorgehen bei vergessener Tabletteneinnahme gelten die beiden folgenden Grundregeln:

1. Die Tabletteneinnahme darf nie länger als 4 Tage unterbrochen werden.
2. Eine ununterbrochene Tabletteneinnahme über 7 Tage ist erforderlich, um eine ausreichende Suppression der Hypothalamus-Hypophysen-Ovar-Achse zu erreichen.

Entsprechend können für die tägliche Praxis folgende Empfehlungen gegeben werden:

- Tag 1 – 7

Die Einnahme der letzten vergessenen Filmtablette soll so schnell wie möglich nachgeholt werden, auch wenn dies bedeutet, dass zwei Filmtabletten zur gleichen Zeit einzunehmen sind. Die weitere Tabletteneinnahme erfolgt dann zur gewohnten Zeit. Während der nächsten 7 Tage sollte zusätzlich eine Barrieremethode, zum Beispiel Kondome, angewendet werden. Wenn in den vergangenen 7 Tagen Geschlechtsverkehr stattgefunden hat, sollte die Möglichkeit einer Schwangerschaft in Betracht gezogen werden. Das Risiko einer Schwangerschaft ist umso größer, je mehr Filmtabletten vergessen wurden und je näher dies zeitlich an der Placebo-Filmtabletten-Phase liegt.

- Tag 8 – 14

Die Einnahme der letzten vergessenen Filmtablette soll so schnell wie möglich nachgeholt werden, auch wenn dies bedeutet, dass zwei Tabletten zur gleichen Zeit einzunehmen sind. Die weitere Tabletteneinnahme erfolgt dann zur gewohnten Zeit. Vorausgesetzt, dass die Tabletteneinnahme an den 7 Tagen vor der ersten vergessenen Filmtablette korrekt erfolgt ist, besteht keine Notwendigkeit, zusätzliche Methoden der Schwangerschaftsverhütung anzuwenden. Wenn jedoch mehr als 1 Tablette vergessen wurde, soll die Anwendung zusätzlicher Verhütungsmethoden über 7 Tage angeraten werden.

- Tag 15 – 24

Aufgrund der bevorstehenden Placebo-Filmtabletten-Phase besteht ein Risiko für eine verminderte Zuverlässigkeit des kontrazeptiven Schutzes.

Durch Anpassung des Tabletteneinnahmeschemas kann jedoch einem verminderten kontrazeptiven Schutz noch vorgebeugt werden. Bei Einhalten einer der beiden folgenden Vorgehensweisen besteht daher keine Notwendigkeit zur Anwendung zusätzlicher Verhütungsmethoden, vorausgesetzt, dass alle Tabletteneinnahmen an den 7 Tagen vor der ersten vergessenen Tablette korrekt erfolgten. Wenn dies nicht der Fall ist, sollte die erste dieser beiden Möglichkeiten befolgt und außerdem in den nächsten 7 Tagen zusätzlich verhütet werden.

1. Die Einnahme der vergessenen Filmtablette soll so schnell wie möglich nachgeholt werden, auch wenn dies bedeutet, dass zwei Filmtabletten zur gleichen Zeit eingenommen werden. Die weitere Tabletteneinnahme erfolgt dann zur gewohnten Zeit, bis die wirkstoffhaltigen Filmtabletten aufgebraucht sind. Die 4 Placebo-Filmtabletten der letzten Reihe müssen verworfen werden. Mit der Einnahme aus der nächsten Blisterpackung muss sofort begonnen werden. Es ist unwahrscheinlich, dass es bei der Anwenderin vor Aufbrauchen der wirkstoffhaltigen Tabletten aus der zweiten Blisterpackung zu einer Entzugsblutung kommt; allerdings können an den Tagen mit Tabletteneinnahme Schmier- oder Durchbruchblutungen auftreten.

2. Die Anwenderin kann auch angewiesen werden, die Einnahme der wirkstoffhaltigen Filmtabletten aus der aktuellen Blisterpackung abubrechen. In diesem Fall soll sie dann bis zu 4 Tage lang Placebo-

Filmtabletten aus der letzten Reihe einnehmen, die Tage der vergessenen Tabletteneinnahme eingerechnet. Anschließend wird mit der Tabletteneinnahme aus der nächsten Blisterpackung begonnen.

Nach vergessener Tabletteneinnahme und anschließendem Ausbleiben einer Entzugsblutung in der Placebo-Filmtabletten-Phase sollte die Möglichkeit einer Schwangerschaft in Betracht gezogen werden.

Hinweise zum Vorgehen bei gastrointestinalen Störungen

Bei schweren gastrointestinalen Störungen (z. B. Erbrechen oder Durchfall) kann die Resorption unvollständig sein, und es sollten zusätzliche Verhütungsmethoden angewendet werden. Bei Erbrechen innerhalb von 3 bis 4 Stunden nach der Einnahme einer wirkstoffhaltigen Tablette soll so schnell wie möglich eine neue Filmtablette (aus dem Ersatzfolienstreifen) eingenommen werden. Die neue Filmtablette sollte möglichst innerhalb von 12 Stunden nach der üblichen Einnahmezeit eingenommen werden. Wenn mehr als 12 Stunden vergangen sind, gilt die im Abschnitt 4.2 unter „Vorgehen bei vergessener Tabletteneinnahme“ genannte Vorgehensweise für vergessene Filmtabletten. Wenn die Anwenderin ihren gewohnten Einnahmerhythmus nicht ändern möchte, muss sie die Ersatztablette(n) aus einer anderen Blisterpackung einnehmen.

Verschieben der Entzugsblutung

Um eine Regelblutung hinauszuschieben, soll ohne Einnahme der Placebotabletten aus der aktuellen Blisterpackung direkt mit der Einnahme aus der nächsten Blisterpackung von Ethinylestradiol/Drospirenon Exeltis begonnen werden. Die Einnahme kann so lange wie gewünscht fortgesetzt werden, bis die wirkstoffhaltigen Filmtabletten der zweiten Blisterpackung aufgebraucht sind. Während der Verlängerung der Einnahme kann es zu Durchbruch- oder Schmierblutungen kommen. Nach der Placebo-Filmtabletten-Phase kann die reguläre Einnahme von Ethinylestradiol/Drospirenon Exeltis wiederaufgenommen werden.

Zum Verschieben der Regelblutung auf einen anderen als den nach dem bisherigen Einnahmeschema gewohnten Wochentag kann die Anwenderin angewiesen werden, die bevorstehende Placebo-Filmtabletten-Phase um eine beliebige Anzahl von Tagen zu verkürzen. Je kürzer das Intervall, desto größer ist die Wahrscheinlichkeit des Ausbleibens einer Entzugsblutung sowie für Durchbruch- und Schmierblutungen während der Einnahme aus der nächsten Blisterpackung (wie beim Verschieben der Entzugsblutung).

4.3 Gegenanzeigen

Kombinierte hormonale Kontrazeptiva (KHK) dürfen unter den folgenden Bedingungen nicht angewendet werden. Sollte eine dieser Erkrankungen während der KOK-Anwendung erstmals auftreten, muss das Arzneimittel sofort abgesetzt werden.

- Vorliegen einer oder Risiko für eine venöse Thromboembolie (VTE)
 - Venöse Thromboembolie – bestehende VTE (auch unter Therapie mit Antikoagulanzen) oder VTE in der Vorgeschichte (z. B. tiefe Venenthrombose [TVT] oder Lungenembolie [LE])
 - Bekannte erbliche oder erworbene Prädisposition für eine venöse Thromboembolie, wie z. B. APC-Resistenz (einschließlich Faktor-V-Leiden), Antithrombin-III-Mangel, Protein-C-Mangel oder Protein-S-Mangel
 - Größere Operationen mit längerer Immobilisierung (siehe Abschnitt 4.4)
 - Hohes Risiko für eine venöse Thromboembolie aufgrund mehrerer Risikofaktoren (siehe Abschnitt 4.4)
- Vorliegen einer oder Risiko für eine arterielle Thromboembolie (ATE)
 - Arterielle Thromboembolie – bestehende ATE, ATE in der 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 oder Pankreatitis in der Anamnese, sofern diese im Zusammenhang mit schwerer Hypertriglyzeridämie steht
- Bestehende oder anamnestisch bekannte schwere Lebererkrankung bis zur Normalisierung der Leberfunktionswerte
- Schwere Niereninsuffizienz oder akutes Nierenversagen
- Bestehende oder anamnestisch bekannte Lebertumoren (benigne oder maligne)
- Bekannte, durch Sexualsteroiden beeinflusste Malignome (z. B. der Genitalorgane oder der Mammæ) oder Verdacht darauf
- Nicht abgeklärte vaginale Blutungen
- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Warnhinweise

Die Eignung von Ethinylestradiol/Drospirenon Exeltis 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 Ethinylestradiol/Drospirenon Exeltis beendet werden sollte.

Risiko für eine venöse Thromboembolie (VTE)

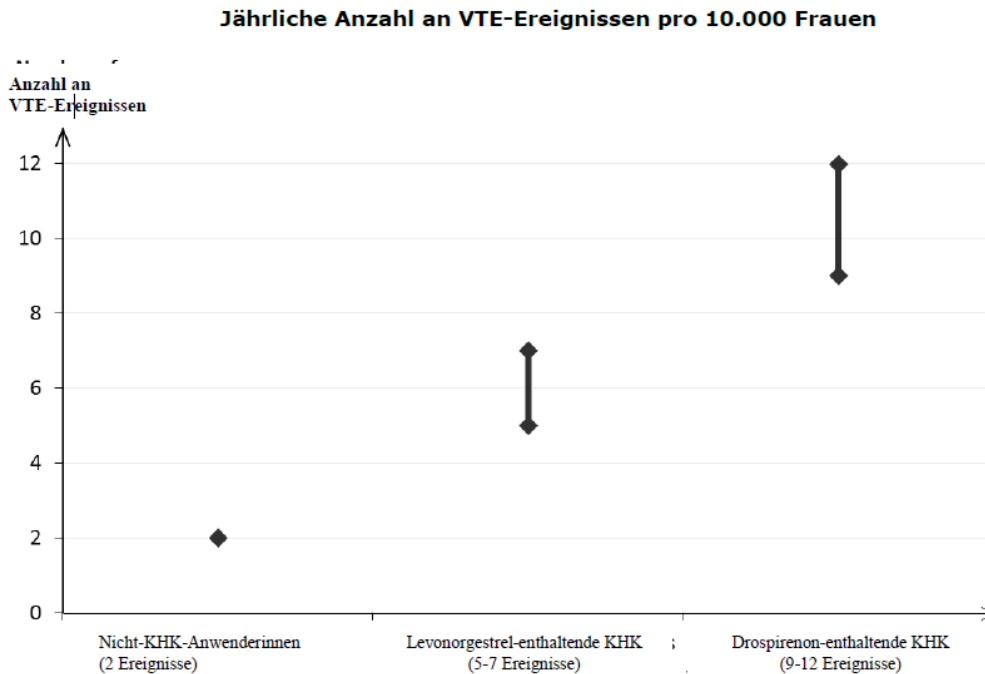
Die Anwendung jedes kombinierten hormonalen Kontrazeptivums (KHK) erhöht das Risiko für eine venöse Thromboembolie (VTE) im Vergleich zur Nichtanwendung. **Arzneimittel, die Levonorgestrel, Norgestimat oder Norethisteron enthalten, sind mit dem geringsten Risiko für eine VTE verbunden. Andere Arzneimittel, wie Ethinylestradiol/Drospirenon Exeltis, 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 Ethinylestradiol/Drospirenon Exeltis, wie ihre vorliegenden individuellen Risikofaktoren dieses Risiko beeinflussen, und dass ihr Risiko für VTE in ihrem allerersten Anwendungsjahr am höchsten ist. Es gibt zudem Hinweise, dass das Risiko erhöht ist, wenn die Anwendung eines KHK nach einer Unterbrechung von 4 oder mehr Wochen wieder aufgenommen wird.**

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

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

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

VTE verlaufen in 1-2 % der Fälle tödlich.



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).

Ethinylestradiol/Drospirenon Exeltis 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).

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

2 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

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 Hinweis: Eine vorübergehende Immobilisierung einschließlich einer Flugreise von > 4 Stunden Dauer kann ebenfalls einen Risikofaktor für eine VTE darstellen, insbesondere bei Frauen mit weiteren Risikofaktoren.	In diesen Fällen ist es ratsam, die Anwendung 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. Eine antithrombotische Therapie muss erwogen werden, wenn Ethinylestradiol/Drospirenon Exeltis nicht vorab abgesetzt wurde.
Familiäre Vorbelastung (jede venöse Thromboembolie bei einem Geschwister oder Elternteil, insbesondere in relativ jungen Jahren, z. B. jünger als 50 Jahre).	Bei Verdacht auf eine genetische Prädisposition ist die Frau zur Beratung an einen Spezialisten zu überweisen, bevor eine Entscheidung über die Anwendung eines KHKs getroffen wird.
Andere Erkrankungen, die mit einer VTE verknüpft sind.	Krebs, systemischer Lupus erythematodes, hämolytisches urämisches Syndrom, chronisch entzündliche Darmerkrankung (Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa) und Sichelzellerkrankheit
Zunehmendes Alter	Insbesondere älter als 35 Jahre

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). Ethinylestradiol/Drospirenon Exeltis 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 Risikoder Summe der einzelnen Faktoren übersteigt– in diesem Fall muss ihr Gesamtrisiko betrachtet werden. Bei Vorliegen eines ungünstigen Nutzen/Risiko-Verhältnis darf ein KHK nicht verschrieben werden (siehe Abschnitt 4.3).

Tabelle: Risikofaktoren für ATE

Risikofaktor	Anmerkung
Zunehmendes Alter	Insbesondere älter als 35 Jahre
Rauchen	Frauen ist anzuraten, nicht zu rauchen, wenn Sie ein KHK anwenden möchten. Frauen über 35 Jahren, die weiterhin rauchen, ist dringend zu empfehlen, eine andere Verhütungsmethode anzuwenden.
Hypertonie	
Adipositas (Body-Mass-Index über 30 kg/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	Bei Verdacht auf eine genetische Prädisposition ist die Frau zur Beratung an

Elternteil, insbesondere in relativ jungen Jahren, d. h. jünger als 50 Jahre).	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:

- plötzliche 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.

Bei Verdacht auf oder bestätigter VTE oder ATE sollte die Anwendung des KHKs abgebrochen werden. Im Falle einer Antikoagulationstherapie, muss aufgrund der Teratogenität der antikoagulatorischen Therapie (Kumarine) eine Umstellung auf geeignete alternative Verhütungsmethoden erfolgen.

Tumoren

Ein erhöhtes Zervixkarzinom-Risiko bei Langzeitanwenderinnen von KOK (> 5 Jahre) wurde in einigen epidemiologischen Studien berichtet; allerdings wird nach wie vor kontrovers diskutiert, in welchem Umfang dieses Untersuchungsergebnis auf die Auswirkungen des Sexualverhaltens und weiterer Störgrößen wie dem humanen Papillomavirus (HPV) zurückzuführen ist.

Nach einer Metaanalyse von 54 epidemiologischen Studien ist das relative Risiko für die Stellung der Diagnose Mammakarzinom bei aktuellen KOK-Anwenderinnen geringfügig erhöht (RR = 1,24). Nach Absetzen des KOK verschwindet das erhöhte Risiko innerhalb von 10 Jahren allmählich wieder. Da

Mammakarzinome bei Frauen unter 40 Jahren selten auftreten, ist die Anzahl der zusätzlich diagnostizierten Brustkrebsfälle bei Anwenderinnen, die gegenwärtig ein KOK einnehmen oder kürzlich eingenommen haben, im Verhältnis zum Gesamtrisiko, an Brustkrebs zu erkranken, gering. Diese Studien liefern keine Hinweise auf eine Kausalität. Das beobachtete Muster eines erhöhten Risikos kann auf eine frühzeitigere Stellung der Diagnose Mammakarzinom bei KOK-Anwenderinnen, die biologischen KOK-Wirkungen oder eine Kombination aus beiden Faktoren zurückzuführen sein. Bei Frauen, die irgendwann einmal ein KOK angewendet haben, befindet sich das diagnostizierte Mammakarzinom tendenziell in einem weniger fortgeschrittenen klinischen Stadium als bei Frauen, die noch nie ein KOK angewendet haben.

In seltenen Fällen wurde bei KOK-Anwenderinnen über benigne Lebertumoren und noch seltener über maligne Lebertumoren berichtet. In Einzelfällen führten diese Tumoren zu lebensbedrohlichen intraabdominellen Blutungen. Differentialdiagnostisch sollte an einen Lebertumor gedacht werden, wenn bei Frauen unter der KOK-Einnahme starke Oberbauchschmerzen, eine Lebervergrößerung oder Anzeichen einer intraabdominellen Blutung auftreten.

Mit der Anwendung von höher dosierten KOK (50 Mikrogramm Ethinylestradiol) vermindert sich das Risiko für Endometrium- und Ovarialkarzinome. Ob dies auch für niedriger dosierte KOK gilt, muss noch bestätigt werden.

Sonstige Erkrankungen

Die Gestagen-Komponente in Ethinylestradiol/Drospirenon Exeltis ist ein Aldosteron-Antagonist mit kaliumsparenden Eigenschaften. In den meisten Fällen ist kein Anstieg der Kaliumspiegel zu erwarten. In einer klinischen Studie stiegen jedoch bei einigen Patientinnen mit leicht oder mäßig eingeschränkter Nierenfunktion und gleichzeitiger Anwendung kaliumsparender Arzneimittel die Serumkaliumspiegel unter der Einnahme von Drospirenon leicht, aber nicht signifikant an. Daher wird empfohlen, die Serumkaliumwerte bei Patientinnen mit Niereninsuffizienz und Serumkaliumwerten im oberen Referenzbereich vor der Behandlung, insbesondere bei gleichzeitiger Anwendung kaliumsparender Arzneimittel, während des ersten Behandlungszyklus zu kontrollieren. Siehe auch Abschnitt 4.5.

Bei Frauen mit Hypertriglyzeridämie oder einer diesbezüglich positiven Familienanamnese kann unter der KOK-Anwendung ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer Pankreatitis bestehen.

Obwohl bei vielen Frauen, die ein KOK einnehmen, über geringfügige Blutdruckanstiege berichtet wurde, sind klinisch relevante Blutdruckanstiege selten. Nur in diesen seltenen Fällen ist eine sofortige Beendigung der KOK-Anwendung gerechtfertigt. Wenn unter der Anwendung eines KOK bei bereits bestehender Hypertonie anhaltend erhöhte Blutdruckwerte oder ein signifikanter Blutdruckanstieg nicht adäquat auf eine blutdrucksenkende Behandlung ansprechen, muss das KOK abgesetzt werden. Wenn es angemessen erscheint, kann die KOK-Anwendung wiederaufgenommen werden, sofern unter der blutdrucksenkenden Behandlung normotensive Blutdruckwerte erreicht werden können.

Über das Auftreten bzw. eine Verschlechterung folgender Erkrankungen wurde sowohl in der Schwangerschaft als auch unter KOK-Anwendung berichtet, wobei die Datenlage für einen Zusammenhang mit der KOK-Anwendung jedoch nicht eindeutig ist: Ikterus und/oder Pruritus infolge Cholestase; Gallensteine; Porphyrie; systemischer Lupus erythematoses; hämolytisch-urämisches Syndrom; Chorea Sydenham; Herpes gestationis; Hörverlust durch Otosklerose.

Bei Frauen mit angeborenem Angioödem können exogene Estrogene Symptome eines Angioödems auslösen oder verschlimmern.

Akute oder chronische Leberfunktionsstörungen können eine Unterbrechung der KOK-Anwendung erforderlich machen, bis sich die Leberfunktionswerte wieder normalisiert haben. Ein Wiederauftreten eines bereits früher während einer Schwangerschaft oder einer früheren Anwendung von steroidalen

Sexualhormonen aufgetretenen cholestatischen Ikterus und/oder eines cholestasebedingten Pruritus macht das Absetzen des KOK erforderlich.

Obwohl KOK einen Einfluss auf die periphere Insulinresistenz und die Glukosetoleranz haben können, liegen keine Hinweise für eine Notwendigkeit zur Änderung der Therapieschemas bei Diabetikerinnen vor, die niedrig dosierte KOK (mit < 0,05 mg Ethinylestradiol) anwenden. Dennoch sollen Diabetikerinnen, insbesondere in der ersten Zeit der KOK-Anwendung, sorgfältig überwacht werden.

Unter der KOK-Anwendung wurde über eine Verschlechterung von endogenen Depressionen, Epilepsie, Morbus Crohn und Colitis ulcerosa berichtet.

Insbesondere bei Frauen mit anamnestisch bekanntem Chloasma gravidarum kann es gelegentlich zu Chloasma kommen. Bei bestehender Chloasma-Neigung sollte direkte Sonneneinstrahlung und UV-Strahlung während der KOK-Einnahme vermieden werden.

Eine rosa Filmpille dieses Arzneimittels enthält 44 mg Lactose-Monohydrat, eine weiße Filmpille enthält 89,5 mg Lactose. Patientinnen mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption, sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

Ärztliche Untersuchung/Beratung

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

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

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

Verminderte Wirksamkeit

Die Wirksamkeit von KOK kann z. B. bei vergessener Einnahme wirkstoffhaltiger Filmpillen (siehe Abschnitt 4.2), bei gastrointestinalen Störungen während der Einnahme wirkstoffhaltiger Filmpillen (siehe Abschnitt 4.2) oder bei gleichzeitiger Anwendung anderer Arzneimittel (siehe Abschnitt 4.5) vermindert sein.

Zyklusstörungen

Bei allen KOK kann es insbesondere in den ersten Monaten der Anwendung zu unregelmäßigen Blutungen (Schmier- oder Durchbruchblutungen) kommen. Eine Beurteilung von Blutungsunregelmäßigkeiten ist daher erst nach einer Anpassungsphase von ungefähr drei Zyklen sinnvoll.

Wenn Blutungsunregelmäßigkeiten persistieren oder nach zuvor regelmäßigen Zyklen auftreten, sollten nichthormonelle Ursachen in Betracht gezogen und geeignete diagnostische Maßnahmen durchgeführt werden, um ein Malignom oder eine Schwangerschaft auszuschließen. Dazu kann auch eine Kürettage gehören.

Bei manchen Frauen kann die Entzugsblutung in der Placebo-Filmtabletten-Phase ausbleiben. Wenn das KOK entsprechend den in Abschnitt 4.2 beschriebenen Anwendungsvorschriften eingenommen wurde, ist eine Schwangerschaft unwahrscheinlich. Wenn die Einnahme des KOK vor der ersten ausgebliebenen Entzugsblutung jedoch nicht vorschriftsgemäß erfolgt ist oder die Entzugsblutung bereits zum zweiten Mal ausgeblieben ist, muss eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden, bevor die KOK-Anwendung fortgesetzt wird.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Wirkung anderer Arzneimittel auf Ethinylestradiol/Drospirenon Exeltis

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

Vorgehensweise

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

Kurzzeitige Behandlung

Frauen, die mit Leberenzym-induzierenden Arzneimitteln behandelt werden, sollten vorübergehend eine Barrieremethode oder eine andere Verhütungsmethode zusätzlich zu dem KOK anwenden. Die Barrieremethode muss während der gesamten Dauer der gleichzeitigen Anwendung der Arzneimittel und bis zu 28 Tage nach Absetzen der Behandlung verwendet werden. Wenn eines dieser Arzneimittel auch dann noch weiter eingenommen werden muss, wenn die wirkstoffhaltigen Tabletten einer Blisterpackung des KOK aufgebraucht sind, müssen die Placebo-Tabletten ausgelassen werden und sofort mit der Einnahme aus der nächsten Blisterpackung des KOK begonnen werden.

Langzeitbehandlung

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

Die folgenden Wechselwirkungen sind in der Literatur beschrieben.

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

Barbiturate, Bosentan, Carbamazepin, Phenytoin, Primidon, Rifampicin und die zur Behandlung einer HIV-Infektion verwendeten Arzneimittel Ritonavir, Nevirapin und Efavirenz und möglicherweise auch Felbamat, Griseofulvin, Oxcarbazepin, Topiramat und Produkte, die das pflanzliche Heilmittel Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten.

Substanzen mit unterschiedlicher Wirkung auf die Clearance von KOK erhöhen, wie z. B.:

Viele HIV/HCV-Proteaseinhibitoren und nicht-nukleosidale Reverse-Transkriptase-Hemmer können bei gleichzeitiger Verabreichung mit KOK die Plasmakonzentrationen von Estrogenen und Gestagenen erhöhen oder senken. Diese Veränderungen können in einigen Fällen klinisch relevant sein.

Daher sollten die Fachinformation der gleichzeitig verordneten HIV/HCV-Arzneimittel auf mögliche Wechselwirkungen und damit verbundene Empfehlungen überprüft werden. Im Zweifel sollte von Frauen während einer Therapie mit Proteaseinhibitoren oder nicht-nukleosidale Reverse-Transkriptase-Hemmern eine zusätzliche Barrieremethode zur Empfängnisverhütung verwendet werden.

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

Die klinische Relevanz von potentiellen Wechselwirkungen mit Enzymhemmern ist unbekannt.

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

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

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

Wirkung von Ethinylestradiol/Drospirenon Exeltis auf andere Arzneimittel

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

In-vivo-Studien zu Wechselwirkungen bei Frauen, die Omeprazol, Simvastatin oder Midazolam als Markersubstrat erhielten, zeigten, dass eine klinisch relevante Wechselwirkung von Drospirenon in Dosen von 3 mg mit dem Cytochrom P450-beteiligten Metabolismus anderer Wirkstoffe unwahrscheinlich ist.

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

Sonstige Arten von Wechselwirkungen

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

Laboruntersuchungen

Die Anwendung von steroidalen Kontrazeptiva kann die Ergebnisse bestimmter Labortests beeinflussen, u. a. die biochemischen Parameter der Leber-, Schilddrüsen-, Nebennieren- und Nierenfunktion sowie die Plasmaspiegel von (Träger-)Proteinen, z. B. des kortikosteroidbindenden Globulins und der Lipid-/Lipoprotein-Fractionen, die Parameter des Kohlenhydratstoffwechsels sowie die Gerinnungs- und Fibrinolyseparameter. Im Allgemeinen bleiben diese Veränderungen jedoch innerhalb des Normbereichs. Drospirenon führt aufgrund seiner leichten antimineralokortikoiden Wirkung zu einem Anstieg der Reninaktivität im Plasma und zu einem Anstieg des Plasmaaldosterons.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Ethinylestradiol/Drospirenon Exeltis ist während der Schwangerschaft nicht indiziert.

Falls unter der Anwendung von Ethinylestradiol/Drospirenon Exeltis eine Schwangerschaft eintritt, ist das Präparat sofort abzusetzen. Aus umfangreichen epidemiologischen Studien ergab sich weder ein erhöhtes Risiko für angeborene Fehlbildungen bei Kindern, deren Mütter vor der Schwangerschaft KOK angewendet hatten, noch eine teratogene Wirkung bei versehentlicher Einnahme eines KOK während einer Schwangerschaft.

Tierexperimentelle Studien haben unerwünschte Wirkungen während der Trächtigkeit und Laktation ergeben (siehe Abschnitt 5.3). Aufgrund dieser tierexperimentellen Daten können Nebenwirkungen, welche auf die hormonellen Effekte der Wirkstoffe zurückzuführen sind, nicht ausgeschlossen werden. Allgemeine Erfahrungen mit KOK während der Schwangerschaft ergaben jedoch keine Hinweise auf eine tatsächlich vorhandene schädliche Wirkung beim Menschen.

Die verfügbaren Daten zur Anwendung von Ethinylestradiol/Drospirenon Exeltis während der Schwangerschaft sind zu begrenzt, um Schlussfolgerungen hinsichtlich negativer Auswirkungen von Ethinylestradiol/Drospirenon Exeltis auf die Schwangerschaft und die Gesundheit des Fötus bzw. des Neugeborenen zu erlauben. Bislang stehen keine relevanten epidemiologischen Daten zur Verfügung.

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

KOK können die Laktation beeinflussen, da sie die Menge der Muttermilch vermindern und ihre Zusammensetzung verändern können. Daher wird die Anwendung von KOK generell nicht empfohlen, solange die Mutter ihr Kind nicht vollständig abgestillt hat. Geringe Mengen der kontrazeptiven Steroide und/oder ihrer Metaboliten können unter der KOK-Anwendung in die Muttermilch übergehen. Diese Mengen können Auswirkungen auf das Kind haben.

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen bei KOK-Anwenderinnen wurden nicht beobachtet.

4.8 Nebenwirkungen

Unter der Anwendung von Ethinylestradiol/Drospirenon Exeltis wurde über folgende unerwünschte Arzneimittelwirkungen berichtet.

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.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen, die mit der Anwendung von Ethinylestradiol/Drospirenon Exeltis als orales Kontrazeptivum oder zur Behandlung von mittelschwerer Akne vulgaris in Verbindung gebracht wurden, gemäß MedDRA-Systemorganklassen und MedDRA-Begriffen:

Systemorganklasse (MedDRA Version 9.1)	Häufig ($\geq 1/100$, < 1/10)	Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, < 1/100)	Selten ($\geq 1/10.000$, < 1/1.000)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			Candidose	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Anämie Thrombozythämie	
Erkrankungen des			Allergische	Überempfindlich-keit

Immunsystems			Reaktion	
Endokrine Erkrankungen			Endokrine Erkrankung	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			Vermehrter Appetit Anorexie Hyperkaliämie Hyponatriämie	
Psychiatrische Erkrankungen	Emotionale Labilität	Depression Nervosität Somnolenz	Anorgasmie Schlafstörungen	
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Schwindel Parästhesie	Vertigo Tremor	
Augenerkrankungen			Konjunktivitis Augentrockenheit Augenerkrankung	
Herzerkrankungen			Tachykardie	
Gefäßerkrankungen		Migräne Varizen Hypertonie	Phlebitis Gefäßerkrankung Epistaxis Synkope Venöse Thromboembolien (VTE) Lungenembolien (LE)	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit	Bauchschmerzen Erbrechen Dyspepsie Flatulenz Gastritis Diarrhoe	Abdomenvergrößerung Gastrointestinale Erkrankung Gastrointestinales Völlegefühl Hiatushernie Orale Candidose Obstipation Mundtrockenheit	
Leber- und Gallenerkrankungen			Gallenschmerzen Cholezystitis	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Akne Pruritus Hautausschlag	Chloasma Ekzem Alopezie Akneiforme Dermatitis Trockene Haut Erythema nodosum Hypertrichose Erkrankung der Haut Striae der Haut Kontaktdermatitis	Erythema multiforme

			Photosensitive Dermatitis Hautknötchen	
Skelett- muskulatur-, Bindegewebs- und Knochen- erkrankungen		Rückenschmerzen Schmerzen in den Extremitäten Muskelkrämpfe		
Erkrankungen der Geschlechts-organe und der Brustdrüse	Brust- schmerzen Metrorrhagie* Amenorrhoe	Vaginale Candidose Unterleibsschmerzen Vergrößerung der Brust Fibrozystische Brust Uterus-/ Vaginalblutungen* Genitalfluor Hitzewallungen Vaginitis Menstruations- störungen Dysmenorrhoe Hypomenorrhoe Menorrhagie Vaginale Trockenheit Verdächtiger Papanicolaou- Abstrich Verminderte Libido	Dyspareunie Vulvovaginitis Postkoitale Blutung Entzugsblutung Brustzyste Brusthyperplasie Neoplasie der Brust Zervixpolyp Endometrium- atrophie Ovarialzyste Uterusver- größerung	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Asthenie Vermehrtes Schwitzen Ödeme (generalisiertes Ödem, peripheres Ödem, Gesichtsödem)	Unwohlsein	
Untersuchungen		Gewichtszunahme	Gewichtsabnahme	

*Blutungsunregelmäßigkeiten bilden sich normalerweise bei fortgesetzter Behandlung zurück

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

In untenstehender Tabelle sind die Nebenwirkungen nach MedDRA-Systemorganklassen (MedDRA-SOCs) aufgeführt. Die Häufigkeiten basieren auf Daten aus klinischen Prüfungen. Der geeignetste MedDRA-Begriff wurde verwendet, um eine bestimmte Reaktion und deren Synonyme sowie damit in Zusammenhang stehende Erkrankungen zu beschreiben.

Bei KOK-Anwenderinnen wurde über die folgenden schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse berichtet, die in Abschnitt 4.4 näher ausgeführt werden:

- Venöse Thromboembolien;
- Arterielle Thromboembolien;
- Hypertonie;
- Lebertumoren;

- Auftreten oder Verschlechterung von Erkrankungen, für die ein Zusammenhang mit der KOK-Anwendung nicht eindeutig ist: Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, Epilepsie, uterine Myome, Porphyrie, systemischer Lupus erythematoses, Herpes gestationis, Sydenham-Chorea, hämolytisch-urämisches Syndrom, cholestatischer Ikterus;
- Chloasma.
- Akute oder chronische Leberfunktionsstörungen können eine Unterbrechung der KOK-Anwendung erforderlich machen, bis sich die Leberfunktionswerte wieder normalisiert haben.
- Bei Frauen mit angeborenem Angioödem können exogene Estrogene Symptome eines Angioödems auslösen oder verschlimmern.

Die Diagnosehäufigkeit von Mammakarzinomen ist bei Anwenderinnen oraler Kontrazeptiva ganz geringfügig erhöht. Da Mammakarzinome bei Frauen unter 40 Jahren selten auftreten, ist die Anzahl der zusätzlich diagnostizierten Brustkrebsfälle im Verhältnis zum Gesamtrisiko, an Brustkrebs zu erkranken, gering. Ein Kausalzusammenhang mit der KOK-Anwendung ist nicht bekannt. Weitere Angaben siehe Abschnitte 4.3 und 4.4.

Wechselwirkungen

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen, Traisengasse 5, AT-1200 WIEN, ÖSTERREICH, Fax: + 43 (0) 50 555 36207, Website: <http://www.basg.gv.at/>, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Zu Überdosierungen mit Ethinylestradiol/Drospirenon Exeltis liegen bislang keine Erfahrungen vor. Auf der Grundlage der allgemeinen Erfahrungen mit kombinierten oralen Kontrazeptiva können möglicherweise folgende Symptome auftreten, falls eine Überdosis der wirkstoffhaltigen Filmtabletten eingenommen wurde: Übelkeit, Erbrechen und bei jungen Mädchen leichte vaginale Blutungen. Es gibt kein Antidot, und die weitere Behandlung erfolgt symptomatisch.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe (ATC): Gestagene und Estrogene, fixe Kombinationen.
ATC-Code: G03AA12

Pearl-Index für Methodenversagen: 0,41 (Obergrenze des zweiseitigen 95 %-Konfidenzintervalls: 0,85).
Gesamt-Pearl-Index (Methodenversagen + Anwendungsfehler): 0,80 (Obergrenze des zweiseitigen 95 %-Konfidenzintervalls: 1,30).

Die kontrazeptive Wirkung von Ethinylestradiol/Drospirenon Exeltis beruht auf dem Zusammenspiel verschiedener Faktoren, wobei die Ovulationshemmung und Endometriumsveränderungen als die wichtigsten gelten.

Ethinylestradiol/Drospirenon Exeltis ist ein kombiniertes orales Kontrazeptivum mit Ethinylestradiol und dem Gestagen Drospirenon. In therapeutischer Dosierung besitzt Drospirenon auch antiandrogene und

schwach antimineralokortikoide Eigenschaften. Es hat keine östrogenen, glukokortikoiden und antiglukokortikoiden Wirkungen. Damit besitzt Drospirenon ein pharmakologisches Profil, das dem des natürlichen Hormons Progesteron sehr nahe kommt.

Aus klinischen Studien gibt es Hinweise, dass die schwach antimineralokortikoiden Eigenschaften von Ethinylestradiol/Drospirenon Exeltis zu einer schwachen antimineralokortikoiden Wirkung führen.

Zwei multizentrische, doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Studien wurden durchgeführt, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Ethinylestradiol/Drospirenon Exeltis bei Frauen mit mittelschwerer Akne vulgaris zu beurteilen.

Nach sechsmonatiger Behandlung zeigte sich unter Ethinylestradiol/Drospirenon Exeltis im Vergleich zu Placebo eine statistisch signifikant stärkere Reduktion von entzündlichen Läsionen um 15,6 % (49,3 % versus 33,7 %), von nichtentzündlichen Läsionen um 18,5 % (40,6 % versus 22,1 %) sowie der Anzahl der Läsionen insgesamt um 16,5 % (44,6 % versus 28,1 %). Darüber hinaus erreichte ein um 11,8 % höherer prozentualer Anteil der Patientinnen (18,6 % versus 6,8 %) auf der Skala „Investigator’s Static Global Assessment“ (ISGA) die Einstufung „läsionsfrei“ oder „nahezu läsionsfrei“.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Drospirenon

Resorption

Oral angewendetes Drospirenon wird rasch und nahezu vollständig resorbiert. Maximale Serumkonzentrationen des Wirkstoffs von ungefähr 38 ng/ml werden etwa 1 bis 2 Stunden nach einmaliger Einnahme erreicht. Die Bioverfügbarkeit liegt zwischen 76 und 85 %. Gleichzeitige Nahrungsaufnahme hat keinen Einfluss auf die Bioverfügbarkeit von Drospirenon.

Verteilung

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

Biotransformation

Drospirenon wird nach oraler Anwendung umfangreich metabolisiert. Die Hauptmetaboliten im Plasma sind die Säureform von Drospirenon, die durch eine Öffnung des Lactonrings entsteht, und 4,5-Dihydrodrospirenon-3-sulfat, die beide ohne Beteiligung des P450-Systems gebildet werden. Drospirenon wird in geringem Umfang durch Cytochrom P450 3A4 metabolisiert und besitzt nachweislich das Vermögen, dieses Enzym und Cytochrom P450 1A1, Cytochrom P450 2C9 und Cytochrom P450 2C19 *in vitro* zu hemmen.

Elimination

Die metabolische Clearancerate von Drospirenon im Serum beträgt $1,5 \pm 0,2$ ml/min/kg. Drospirenon wird lediglich in Spuren in unveränderter Form ausgeschieden. Die Metaboliten von Drospirenon werden mit den Fäzes und dem Urin in einem Verhältnis von etwa 1,2 bis 1,4 ausgeschieden. Die Halbwertszeit der Ausscheidung der Metaboliten mit dem Urin und den Fäzes beträgt ungefähr 40 Stunden.

Steady-State-Bedingungen

Während eines Behandlungszyklus werden maximale Steady-State-Konzentrationen von Drospirenon im Serum von etwa 70 ng/ml nach ungefähr 8 Behandlungstagen erreicht. Die Serum-Drospirenonspiegel

kumulierten um ungefähr den Faktor 3 als Folge des Verhältnisses von terminaler Halbwertszeit und Dosierungsintervall.

Besondere Gruppen von Anwenderinnen

Auswirkungen einer eingeschränkten Nierenfunktion

Die Steady-State-Drospirenonspiegel im Serum waren bei Frauen mit leicht eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance [CL_{Cr}]: 50 bis 80 ml/min) vergleichbar mit denjenigen von Frauen mit normaler Nierenfunktion. Die Serum-Drospirenonspiegel waren bei Frauen mit mäßig eingeschränkter Nierenfunktion (CL_{Cr}: 30 bis 50 ml/min) durchschnittlich um 37 % höher als diejenigen von Frauen mit normaler Nierenfunktion. Die Behandlung mit Drospirenon wurde auch von Frauen mit leicht oder mäßig eingeschränkter Nierenfunktion gut vertragen. Die Behandlung mit Drospirenon hatte keinen klinisch relevanten Effekt auf die Serum-Kaliumkonzentration.

Auswirkungen einer eingeschränkten Leberfunktion

In einer Studie mit Einmalgabe war die orale Clearance (CL/F) bei Probandinnen mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion gegenüber Lebergesunden um ungefähr 50 % vermindert. Die beobachtete Abnahme der Drospirenon-Clearance bei Probandinnen mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion führte zu keinem erkennbaren Unterschied bei den Serum-Kaliumkonzentrationen. Selbst bei Vorliegen eines Diabetes und gleichzeitiger Behandlung mit Spironolacton (zwei für eine Hyperkaliämie prädisponierende Faktoren) wurde kein Anstieg der Serum-Kaliumkonzentrationen über die obere Grenze des Normalbereichs hinaus beobachtet. Daraus kann geschlossen werden, dass Drospirenon von Patientinnen mit leicht oder mäßig eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh B) gut vertragen wird.

Ethnische Gruppen

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

Ethinylestradiol

Resorption

Oral angewendetes Ethinylestradiol wird rasch und vollständig resorbiert. Serumspitzenkonzentrationen von etwa 33 pg/ml werden innerhalb von 1 bis 2 Stunden nach einmaliger Einnahme erreicht. Die absolute Bioverfügbarkeit beträgt infolge präsystemischer Konjugation und First-pass-Metabolisierung etwa 60 %. Gleichzeitige Nahrungsaufnahme reduzierte die Bioverfügbarkeit von Ethinylestradiol bei ungefähr 25 % der untersuchten Probandinnen, während bei den übrigen keine Veränderung beobachtet wurde.

Verteilung

Die Serumspiegel von Ethinylestradiol fallen in zwei Phasen ab. Die terminale Verteilungsphase ist charakterisiert durch eine Halbwertszeit von ungefähr 24 Stunden. Ethinylestradiol wird in hohem Maße, jedoch unspezifisch an Serumalbumin gebunden (zu ungefähr 98,5 %) und bewirkt einen Anstieg der Serumkonzentrationen von SHBG und kortikoidbindendem Globulin (CBG). Ein scheinbares Verteilungsvolumen von etwa 5 l/kg wurde bestimmt.

Biotransformation

Ethinylestradiol wird präsystemisch sowohl in der Dünndarmschleimhaut als auch in der Leber konjugiert. Ethinylestradiol wird primär durch aromatische Hydroxylierung metabolisiert, jedoch wird eine Vielzahl von hydroxylierten und methylierten Metaboliten gebildet, und diese liegen sowohl in freier Form als auch als Glucuronid- und Sulfatkonjugate vor. Die metabolische Clearancerate von Ethinylestradiol beträgt etwa 5 ml/min/kg.

Elimination

Ethinylestradiol wird nicht in nennenswertem Umfang unverändert ausgeschieden. Die Metaboliten von Ethinylestradiol werden mit dem Urin und biliär im Verhältnis 4:6 ausgeschieden. Die Halbwertszeit der Metabolitenausscheidung liegt bei ungefähr 1 Tag.

Steady-State-Bedingungen

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In tierexperimentellen Untersuchungen beschränkten sich die Effekte von Drospirenon und Ethinylestradiol auf die mit den bekannten pharmakologischen Wirkungen zusammenhängenden. Insbesondere ergaben reproduktionstoxikologische Studien bei den Tieren embryotoxische und fetotoxische Wirkungen, die als speziesspezifisch angesehen werden. Bei Expositionen, welche die bei Anwenderinnen von Ethinylestradiol/Drospirenon Exeltis erreichten überstiegen, wurden an Rattenfeten, nicht jedoch bei Affen, Wirkungen auf die Geschlechtsdifferenzierung beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Wirkstoffhaltige Filmtabletten (rosa):

Tablettenkern:

Lactose-Monohydrat
Vorverkleisterte Stärke (Mais)
Povidon K-30 (E 1201)
Croscarmellose-Natrium
Polysorbat 80
Magnesiumstearat (E 572)

Tablettenfilmüberzug:

Poly(vinylalkohol)
Titandioxid (E 171)
Macrogol 3350
Talkum
Eisenoxid gelb (E 172)
Eisenoxid rot (E 172)
Eisenoxid schwarz (E 172)

Placebo-Filmtabletten (weiß):

Tablettenkern:

Lactose
Povidon (E 1201)
Magnesiumstearat (E 572)

Tablettenfilmüberzug:

Poly(vinylalkohol)
Titandioxid (E 171)
Macrogol 3350
Talkum

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Klare bis leicht opak transparente PVC/PVdC-Al-Blisterpackung. Eine Blisterpackung enthält 24 rosa wirkstoffhaltige Filmtabletten und 4 weiße Placebo-Filmtabletten.

Packungsgrößen:

1 x 28 Filmtabletten

3 x 28 Filmtabletten

6 x 28 Filmtabletten

13 x 28 Filmtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Exeltis Germany GmbH
Adalperostraße 84
85737 Ismaning
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Z.Nr.: 1-31504

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

20. August 2012

10. STAND DER INFORMATION

04/2016

VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT
Rezept- und apothekenpflichtig