

## ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Daylina 0,02 mg/3 mg Filmtabletten

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

*24 weiße oder fast weiße (wirkstoffhaltige) Filmtabletten*

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

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Jede Filmtablette enthält 48,53 mg Lactose-Monohydrat und 0,070 mg Sojalecithin.

*4 grüne Placebo (wirkstofffreie)-Filmtabletten*

Die Tablette enthält keine Wirkstoffe.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Jede Placebo-Filmtablette enthält 37,26 mg Lactose und 0,003 mg Gelborange S (E 110).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

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

Die Placebo-Tablette ist eine grüne, runde, bikonvexe Filmtablette, mit einem Durchmesser von ca. 6 mm und ohne Prägung.

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

Orale Kontrazeption.

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

#### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Dosierung

#### **Wie ist Daylina einzunehmen?**

Die Tabletten müssen jeden Tag ungefähr zur gleichen Uhrzeit in der auf der Blisterpackung gezeigten Reihenfolge eingenommen werden. Bei Bedarf kann die Einnahme mit etwas Flüssigkeit erfolgen. Die

Tabletteneinnahme erfolgt kontinuierlich. An 28 aufeinanderfolgenden Tagen muss täglich eine Tablette eingenommen werden. Die jeweils nächste Packung muss am Tag nach Einnahme der letzten Tablette aus der vorherigen Packung begonnen werden. Die Entzugsblutung beginnt üblicherweise 2 - 3 Tage nach dem Beginn der Einnahme der grünen Placebo-Tabletten und dauert eventuell noch an, wenn mit der Einnahme aus der nächsten Packung begonnen wird.

### **Erste Einnahme von Daylina**

- *Wenn bisher noch keine hormonellen Kontrazeptiva (im letzten Monat) angewendet wurden*  
Die Einnahme muss am ersten Tag des natürlichen Zyklus der Frau (d. h. am ersten Tag ihrer Monatsblutung) begonnen werden.
- *Wechsel von einem kombinierten hormonellen Kontrazeptivum (kombiniertes orales Kontrazeptivum (KOK)/Kombinationspille, Vaginalring oder transdermales Pflaster)*  
Die Einnahme von Daylina sollte vorzugsweise am Tag nach der letzten Einnahme der wirkstoffhaltigen Tablette der vorherigen Kombinationspille begonnen werden, spätestens jedoch am ersten Tag nach der gewohnten Tablettenpause bzw. nach dem gewohnten Placebo-Intervall der vorhergehenden Kombinationspille.  
Im Falle eines transdermalen Pflasters oder eines Vaginalrings sollte mit der Einnahme von Daylina vorzugsweise am Tag der Entfernung begonnen werden, spätestens aber an jenem Tag, an welchem die nächste Anwendung des Pflasters bzw. des Vaginalrings fällig gewesen wäre.
- *Wechsel von einem Gestagen-Monopräparat (nur gestagenhaltige Pille/Minipille, Injektionspräparat, Implantat) oder von einem gestagenfreisetzenden Intrauterinsystem (IUS)*  
Die Umstellung von der Gestagen-Monopille kann an jedem beliebigen Tag erfolgen (von einem Implantat bzw. IUS am Tag der Entfernung und von einem Injektionspräparat zum Zeitpunkt, an dem die nächste Injektion fällig wäre). In all diesen Fällen ist während der ersten 7 Tage der Einnahme zusätzlich eine Barrieremethode zur Kontrazeption anzuwenden.
- *Nach einem Abortus im ersten Trimenon*  
Mit der Einnahme kann sofort begonnen werden. Zusätzliche Verhütungsmaßnahmen sind dann nicht erforderlich.
- *Nach einem Abortus im zweiten Trimenon oder einer Geburt*  
Die Einnahme sollte 21 bis 28 Tage nach der Entbindung oder dem Abortus im zweiten Trimenon begonnen werden. Wenn die Einnahme später begonnen wird, ist für die ersten 7 Tage eine zusätzliche Barrieremethode anzuraten. Hat in der Zwischenzeit bereits Geschlechtsverkehr stattgefunden, muss vor dem Beginn der Einnahme eine Schwangerschaft ausgeschlossen oder die erste Monatsblutung abgewartet werden.

Hinweise für stillende Frauen siehe Abschnitt 4.6.

### **Vergessene Tabletteneinnahme**

Die grünen Tabletten in der Packung sind Placebo-Tabletten und deshalb hat es keine Folgen, wenn hiervon eine vergessen wird. Diese Tabletten sollten jedoch weggeworfen werden, damit die Placebo-Tabletten-Phase nicht unbeabsichtigt verlängert wird. Die folgenden Empfehlungen gelten nur für den Fall, dass eine wirkstoffhaltige Tablette vergessen wurde:

Wenn die Einnahme der letzten Tablette **weniger als 24 Stunden** zurückliegt, ist der Empfängnisschutz nicht verringert. Die Einnahme der Tablette sollte dann sofort erfolgen und die folgenden Tabletten sind dann wieder zur gewohnten Zeit einzunehmen.

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

1. Das empfohlene Intervall mit wirkstofffreien Tabletten dauert 4 Tage. Die Tabletteneinnahme darf nie länger als 7 Tage unterbrochen werden.

2. Eine regelmäßige Einnahme über 7 Tage ist erforderlich, um wirkungsvoll die Hypothalamus-Hypophysen-Ovar-Achse zu unterdrücken.

Dementsprechend können folgende Empfehlungen für die tägliche Praxis gegeben werden:

- *Tag 1 - 7*  
Die vergessene Tablette soll sofort eingenommen werden, sobald die vergessene Einnahme bemerkt wird – auch dann, wenn dadurch an einem Tag 2 Tabletten einzunehmen sind. Die weiteren Tabletten sollen wieder zur gewohnten Zeit eingenommen werden. Für die nächsten 7 Tage sollte zusätzlich eine Barrieremethode, wie z. B. ein Kondom, verwendet werden. Hat in den vorangegangenen 7 Tagen Geschlechtsverkehr stattgefunden, muss die Möglichkeit einer Schwangerschaft berücksichtigt werden. Je mehr Tabletten vergessen wurden und je näher dies an der Placebo-Tabletten-Phase liegt, desto größer ist das Risiko einer Schwangerschaft.
- *Tag 8 - 14*  
Die vergessene Tablette soll sofort eingenommen werden, sobald die vergessene Einnahme bemerkt wird – auch dann, wenn dadurch an einem Tag 2 Tabletten einzunehmen sind. Die weiteren Tabletten sollen wieder zur gewohnten Zeit eingenommen werden. Vorausgesetzt, dass an den 7 vorangegangenen Tagen eine regelmäßige Einnahme erfolgte, ist keine zusätzliche kontrazeptive Maßnahme erforderlich. Falls aber mehr als 1 Tablette vergessen wurde, sind für 7 Tage zusätzliche Vorsichtsmaßnahmen anzuraten.
- *Tag 15 - 24*  
Das Risiko einer verringerten Zuverlässigkeit ist sehr groß, weil die Placebo-Tabletten-Phase direkt bevorsteht. Durch Anpassung der Tabletteneinnahme kann ein verringerter Empfängnischutz immer noch verhindert werden. Wenn eine der beiden folgenden Optionen befolgt wird, sind daher keine zusätzlichen Verhütungsmaßnahmen notwendig, vorausgesetzt, es wurden in den 7 Tagen vor der vergessenen Tablette alle Tabletten korrekt eingenommen. Wenn dies nicht der Fall ist, sollte die erste dieser beiden Optionen befolgt werden und für die nächsten 7 Tage sollte ebenfalls eine zusätzliche Verhütungsmethode angewendet werden.
  1. Die letzte vergessene Tablette soll sofort eingenommen werden, sobald die vergessene Einnahme bemerkt wird – auch dann, wenn dadurch gleichzeitig 2 Tabletten einzunehmen sind. Anschließend werden die Tabletten wieder zur gewohnten Tageszeit eingenommen, bis die wirkstoffhaltigen Tabletten aufgebraucht sind. Die 4 grünen Tabletten (Placebo-Tabletten) müssen weggeworfen werden. Die Einnahme aus der nächsten Packung muss sofort begonnen werden. Das Auftreten einer Entzugsblutung ist bis zum Ende der zweiten Packung unwahrscheinlich, aber es kann während der Einnahme der wirkstoffhaltigen Tabletten zu Schmier- oder Durchbruchblutungen kommen.
  2. Die Einnahme der wirkstoffhaltigen Tabletten aus der aktuellen Packung kann auch abgebrochen werden. In diesem Fall sollten die grünen Placebo-Tabletten aus der Packung für maximal 4 Tage eingenommen werden, einschließlich der Tage, an denen die Tabletteneinnahme vergessen wurde, und danach sollte mit der Einnahme aus der nächsten Packung begonnen werden.

Wenn die Einnahme mehrerer Tabletten vergessen wurde und in der nächsten normalen Placebo-Tabletten-Phase keine Entzugsblutung auftritt, sollte die Möglichkeit einer Schwangerschaft in Betracht gezogen werden.

### **Verhalten bei gastrointestinalen Störungen**

Bei schweren gastrointestinalen Störungen (z. B. Erbrechen oder Diarrhö) kann die Resorption unvollständig sein und zusätzliche Verhütungsmaßnahmen sollten ergriffen werden. Wenn innerhalb von 3 - 4 Stunden nach der Tabletteneinnahme Erbrechen eintritt, sollte schnellstmöglich eine neue (Ersatz-)Tablette eingenommen werden. Die neue Tablette sollte möglichst innerhalb von 24 Stunden nach der üblichen Tabletteneinnahmezeit genommen werden. Wenn mehr als 24 Stunden verstrichen

sind, gelten die Empfehlungen für vergessene Tabletten in Abschnitt 4.2 „Vergessene Tabletteneinnahme“. Wenn das gewohnte Einnahmeschema beibehalten werden soll, müssen die zusätzlich einzunehmenden Tabletten aus einer anderen Blisterpackung eingenommen werden.

### **Verschieben der Entzugsblutung**

Um die Menstruationsblutung hinauszuzögern, sollten die Placebo-Tabletten aus der aktuellen Packung nicht eingenommen werden und stattdessen die Einnahme aus der nächsten Blisterpackung Daylina fortgesetzt werden. Die verlängerte Einnahme kann so lange wie gewünscht bis zum Ende der wirkstoffhaltigen Tabletten aus der zweiten Packung fortgesetzt werden. Während dieser verlängerten Einnahme können Durchbruch- oder Schmierblutungen auftreten. Anschließend sollte die Einnahme von Daylina wie üblich nach der Placebo-Tabletten-Phase fortgesetzt werden.

Zum Verschieben der Menstruationsblutung auf einen anderen Wochentag als gewohnt kann die bevorstehende Placebo-Tabletten-Phase um beliebig viele Tage verkürzt werden. Je kürzer das Intervall ist, desto unwahrscheinlicher ist eine Entzugsblutung bzw. desto häufiger treten während der Einnahme aus der nächsten Packung Schmier- und Durchbruchblutungen auf (ähnlich wie beim Hinausschieben der Menstruation).

### **4.3 Gegenanzeigen**

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

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Überempfindlichkeit gegen Erdnuss und Soja
- Vorliegen einer oder Risiko für eine venöse Thromboembolie (VTE)
  - Venöse Thromboembolie – bestehende VTE (auch unter Therapie mit Antikoagulanzen) oder VTE in der Vorgeschichte (z. B. tiefe Venenthrombose [TVT] oder Lungenembolie [LE])
  - Bekannte erbliche oder erworbene Prädisposition für eine venöse Thromboembolie, wie z. B. APC-Resistenz (einschließlich Faktor-V-Leiden), Antithrombin-III-Mangel, Protein-C-Mangel oder Protein-S-Mangel
  - Größere Operationen mit längerer Immobilisierung (siehe Abschnitt 4.4)
  - Hohes Risiko für eine venöse Thromboembolie aufgrund mehrerer Risikofaktoren (siehe Abschnitt 4.4)
- Vorliegen einer oder Risiko für eine arterielle Thromboembolie (ATE)
  - Arterielle Thromboembolie – bestehende ATE, ATE in der Vorgeschichte (z. B. Myokardinfarkt) oder Erkrankung im Prodromalstadium (z. B. Angina pectoris)
  - Zerebrovaskuläre Erkrankung – bestehender Schlaganfall, Schlaganfall oder prodromale Erkrankung (z. B. transitorische ischämische Attacke [TIA]) in der Vorgeschichte
  - Bekannte erbliche oder erworbene Prädisposition für eine arterielle Thromboembolie, wie z. B. Hyperhomocysteinämie und Antiphospholipid-Antikörper (Anticardiolipin-Antikörper, Lupus-Antikoagulans)
  - Migräne mit fokalen neurologischen Symptomen in der Vorgeschichte
  - Hohes Risiko für eine arterielle Thromboembolie aufgrund mehrerer Risikofaktoren (siehe Abschnitt 4.4) oder eines schwerwiegenden Risikofaktors wie:
    - Diabetes mellitus mit Gefäßschädigung
    - Schwere Hypertonie
    - Schwere Dyslipoproteinämie
- Bestehende oder vorausgegangene schwere Lebererkrankung, solange abnorme Leberfunktionsparameter bestehen
- Schwere Niereninsuffizienz oder akutes Nierenversagen
- Bestehende oder vorausgegangene Lebertumoren (gutartig oder bösartig)
- Bestehende oder vermutete maligne Erkrankungen (z. B. der Genitalorgane oder der Mammae), wenn diese sexualhormonabhängig sind
- Ungeklärte Vaginalblutungen

Daylina ist kontraindiziert für die gleichzeitige Anwendung mit 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 Daylina 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 Daylina beendet werden sollte.

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

##### Kreislaufkrankungen

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

Die Anwendung jedes kombinierten hormonalen Kontrazeptivums (KHK) erhöht das Risiko für eine venöse Thromboembolie (VTE) im Vergleich zur Nichtanwendung. **Arzneimittel, die Levonorgestrel, Norgestimat oder Norethisteron enthalten, sind mit dem geringsten Risiko für eine VTE verbunden. Andere Arzneimittel, wie Daylina, 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 Daylina, 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 drospirenonhaltiges KHK anwenden, eine VTE erleiden; im Vergleich hierzu kommt es pro Jahr bei ungefähr 6<sup>2</sup> von 10 000 Frauen, die ein levonorgestrelhaltiges KHK anwenden, zu einer VTE.

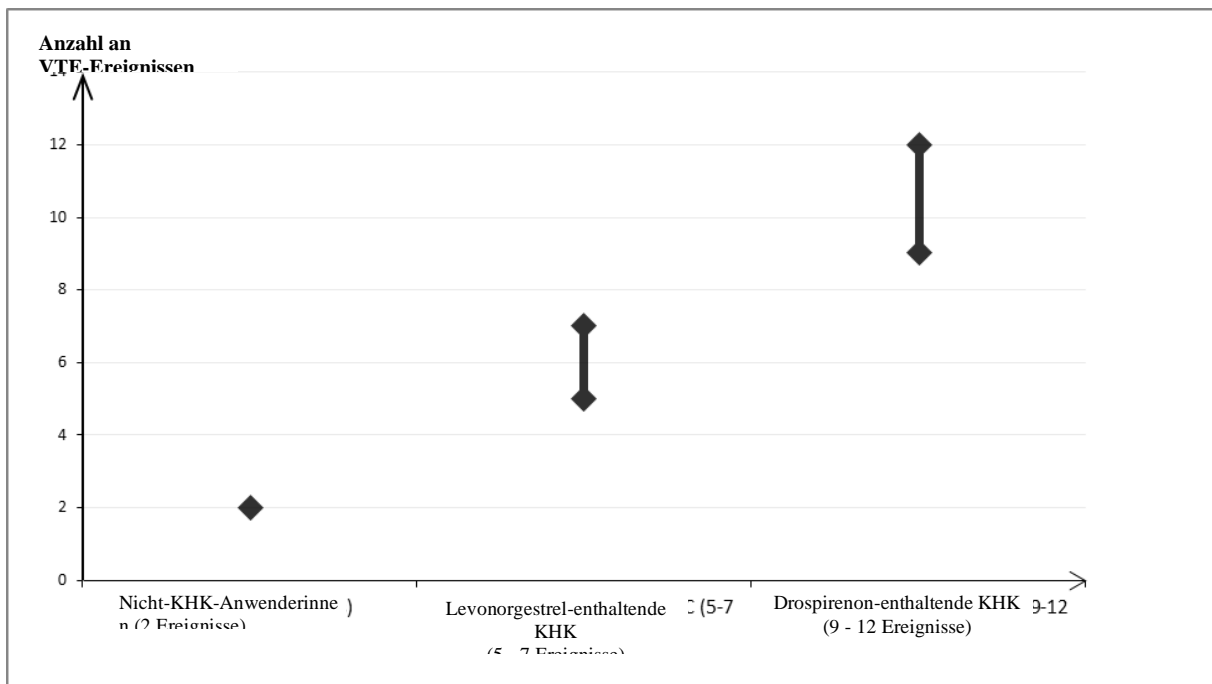
In beiden Fällen ist die Anzahl an VTE pro Jahr geringer als die erwartete Anzahl während der Schwangerschaft oder in der Zeit nach der Geburt.

VTE verlaufen in 1 - 2 % der Fälle tödlich.

##### Jährliche Anzahl an VTE-Ereignissen pro 10 000 Frauen

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

<sup>2</sup> Mittelwert der Spannweite 5-7 pro 10 000 Frauenjahre, auf der Grundlage eines relativen Risikos für levonorgestrelhaltige KHK versus Nichtanwendung von ungefähr 2,3 bis 3,6



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).

Daylina 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**

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

<b>Risikofaktor</b>	<b>Anmerkung</b>
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, hämolytisch-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 „Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit“ siehe Abschnitt 4.6).

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

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

Bei einer tiefen Beinvenenthrombose (TVT) können folgende Symptome auftreten:

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

Bei einer Lungenembolie (LE) können folgende Symptome auftreten:

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

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). Daylina 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**

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 <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 deuten auf eine transitorische ischämische Attacke (TIA) hin.

Bei einem Myokardinfarkt (MI) können folgende Symptome auftreten:

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

### Tumorerkrankungen

Einige epidemiologische Untersuchungen deuten auf ein erhöhtes Zervixkarzinom-Risiko unter Langzeiteinnahme von Kombinationspillen (> 5 Jahre) hin, aber es besteht nach wie vor Uneinigkeit



darüber, inwieweit andere Variablen, wie z. B. Sexualverhalten und andere Faktoren, wie z. B. humane Papillomaviren (HPV), dazu beitragen.

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

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

Bei Einnahme von höherdosierten Kombinationspillen (0,05 mg Ethinylestradiol) ist das Risiko für Endometrium- und Ovarialkarzinom verringert. Es ist noch nicht erwiesen, ob dies auch auf Kombinationspillen mit geringerer Dosis zutrifft.

#### Sonstige Erkrankungen

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

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

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

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

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

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

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

Obwohl Kombinationspillen einen Einfluss auf die periphere Insulinresistenz und die Glucosetoleranz haben können, gibt es keinen Hinweis darauf, dass Diabetikerinnen, die niedrigdosierte Kombinationspillen (< 0,05 mg Ethinylestradiol) einnehmen, das Therapieschema ändern sollten. Diabetikerinnen sollten aber insbesondere in den frühen Stadien der Einnahme von Kombinationspillen sorgfältig beobachtet werden.

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

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

### **Ärztliche Untersuchung/Beratung**

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

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

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

### **Verminderte Wirksamkeit**

Die Wirksamkeit von Kombinationspillen kann beispielsweise durch vergessene Einnahme einer wirkstoffhaltigen Tablette (siehe Abschnitt 4.2), gastrointestinale Störungen während der Einnahme der wirkstoffhaltigen Tabletten (siehe Abschnitt 4.2) oder gleichzeitige Anwendung weiterer Arzneimittel (siehe Abschnitt 4.5) verringert werden.

### **Verringerte Zykluskontrolle**

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

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

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

### **Sonstige Bestandteile**

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

Die wirkstoffhaltigen Filmtabletten enthalten jeweils 0,070 mg Sojalecithin in jeder Tablette. Patienten mit einer Überempfindlichkeit gegenüber Erdnuss oder Soja dürfen dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

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

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

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

### Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Während klinischer Studien mit Patienten, deren Hepatitis-C-Virus-Infektionen (HCV) mit Arzneimitteln behandelt wurden, die Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir mit oder ohne Ribavirin enthielten, traten Erhöhungen der Transaminase (ALT) bis über das 5-Fache des oberen normalen Grenzwertes (Upper Limit of Normal, ULN) signifikant häufiger bei Frauen auf, die ethinylestradiolhaltige kombinierte hormonelle Kontrazeptiva (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 Daylina Anwenderinnen auf eine alternative Verhütungsmethode (z. B. Verhütungsmittel, die nur ein Gestagen enthalten oder nichthormonelle Methoden) wechseln, bevor sie mit der Behandlung mit diesen Arzneimittelkombinationen beginnen. Zwei Wochen nach Beendigung der Behandlung mit diesen Arzneimittelkombinationen kann mit Daylina wieder begonnen werden.

### Pharmakokinetische Wechselwirkungen

#### Einfluss anderer Arzneimittel auf Daylina

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

#### *Handhabung*

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

#### *Kurzzeitbehandlung*

Frauen, die mit einem enzyminduzierenden Arzneimittel behandelt werden, sollten vorübergehend zusätzlich zum KOK eine Barrieremethode oder eine andere Verhütungsmethode anwenden. Die

Barrieremethode muss während der gesamten Zeit der Behandlung mit der Begleitmedikation und noch 28 Tage nach deren Absetzen angewendet werden. Falls die Arzneimittelbehandlung über das Ende der wirkstoffhaltigen Tabletten der KOK-Packung hinausgeht, sollten die Placebo-Tabletten verworfen werden und sofort mit der Einnahme aus der nächsten Packung des KOK begonnen werden.

#### *Langzeitbehandlung*

Bei Frauen unter längerfristiger Behandlung mit leberenzyminduzierenden Wirkstoffen wird die Anwendung einer anderen zuverlässigen, nichthormonalen Verhütungsmethode empfohlen.

In der Literatur wurden die folgenden Wechselwirkungen berichtet.

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

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

#### *Substanzen mit variablen Wirkungen auf die Clearance von KOK:*

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

Daher sollte die Fachinformation von gleichzeitig verabreichten HIV/HCV-Arzneimitteln zu Rate gezogen werden, um potenzielle 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 reduzieren (Enzymhemmer):*

Die klinische Relevanz von potenziellen Wechselwirkungen mit Enzymhemmern ist unbekannt.

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

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

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 1,6-Fache ansteigt.

#### Einfluss von Daylina auf andere Arzneimittel

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

*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 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. Tizanidin) Erhöhung in deren Plasma-Konzentration kommt.

### Andere Arten von Wechselwirkungen

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

### Labortests

Die Anwendung von kontrazeptiven Steroiden kann die Ergebnisse bestimmter Labortests beeinflussen, einschließlich der biochemischen Parameter von Leber, Schilddrüse, Nebennieren- und Nierenfunktion, Plasmaspiegel von (Transport-)Proteinen, z. B. corticosteroid-bindendes Globulin und Lipid-/Lipoprotein-Fractionen, Parameter des Kohlenhydratstoffwechsels und Parameter der Gerinnung und Fibrinolyse. Veränderungen bleiben im Allgemeinen im normalen Laborbereich. Drospirenon verursacht eine Zunahme der Plasma-Renin-Aktivität und des Plasma-Aldosterons durch seine leichte antimineralocorticoide Wirkung.

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

### Schwangerschaft

Daylina ist während der Schwangerschaft kontraindiziert.

Wenn während der Anwendung von Daylina eine Schwangerschaft eintritt, muss das Präparat sofort abgesetzt werden. Umfangreiche epidemiologische Studien haben weder ein erhöhtes Risiko für Geburtsdefekte bei Kindern von Frauen, die vor der Schwangerschaft Kombinationspillen eingenommen haben, noch eine teratogene Wirkung bei unbeabsichtigter Einnahme von Kombinationspillen während einer Schwangerschaft gezeigt.

Tierexperimentelle Studien haben Nebenwirkungen in der Schwangerschaft und Stillzeit gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Auf Grundlage dieser Tierdaten können Nebenwirkungen durch die hormonelle Wirkung der Wirkstoffe nicht ausgeschlossen werden. Die allgemeinen Erfahrungen mit Kombinationspillen während Schwangerschaften lieferten jedoch keine Hinweise auf Nebenwirkungen beim Menschen.

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

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

### Stillzeit

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

### Fertilität

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

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

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

#### 4.8 Nebenwirkungen

Zu schweren Nebenwirkungen bei KOK-Anwenderinnen siehe Abschnitt 4.4.

Die folgenden Nebenwirkungen wurden während der Anwendung von Drospirenon und Ethinylestradiol berichtet:

Nebenwirkungen, die bei Einnahme von 3 mg Drospirenon und 0,02 mg Ethinylestradiol bei einem 24 + 4 Dosierungsschema bei der Anwendung als orales Kontrazeptivum oder zur Behandlung von mäßiger Akne vulgaris auftraten nach MedDRA-Systemorganklassen (MedDRA SOCs) geordnet.

Systemorganklasse (MedDRA)	Häufigkeit von Nebenwirkungen			
	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)
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>			Candidiasis	
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>			Anämie Thrombozythämie	
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>			Allergische Reaktion	Überempfindlichkeit, Verschlimmerung der Symptome eines hereditären und erworbenen Angioödems
<b>Endokrine Erkrankungen</b>			Endokrine Störungen	
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>			Appetitzunahme Anorexie Hyperkaliämie Hypernatriämie	
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	Emotionale Labilität	Depression Nervosität Somnolenz	Anorgasmie Schlaflosigkeit	
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	Kopfschmerzen	Schwindelgefühl Parästhesie	Vertigo Tremor	
<b>Augenerkrankungen</b>			Konjunktivitis trockenes Auge Sehstörungen	
<b>Herzerkrankungen</b>			Tachykardie	

<b>Gefäßerkrankungen</b>		Migräne Varizen Hypertonie	Venöse Thromboembolie (VTE) arterielle Thromboembolie (ATE) Phlebitis Gefäßerkrankungen Epistaxis Synkope	
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	Übelkeit	Bauchschmerzen Erbrechen Dyspepsie Flatulenz Gastritis Durchfall	Abdomen vergrößert Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts gastrointestinale Völle Hiatushernie orale Candidose Obstipation trockener Mund	
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>			Gallenschmerz Cholezystitis	
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</b>		Akne Pruritus Hautausschlag	Chloasma Ekzeme Alopezie Dermatitis akneiform trockene Haut Erythema nodosum Hypertrichose Erkrankungen der Haut Hautstriae Kontaktdermatitis Photosensitive Dermatitis Hautknoten	Erythema multiforme
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>		Rückenschmerzen Schmerzen in den Extremitäten Muskelkrämpfe		

<b>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b>	Brustschmerzen Metrorrhagie* Amenorrhoe	Vaginale Candidose Beckenschmerzen Brustvergrößerung Fibrozystische Brust Gebärmutterblutung/vaginale Blutung* Genitalsekret Hitzewallungen Vaginitis Menstruationsstörungen Dysmenorrhö Hypomenorrhö Menorrhagie vaginale Trockenheit Verdächtiger Pap-Abstrich verminderte Libido	Dyspareunia Vulvovaginitis postkoitale Blutung Abbruchblutung Mamma-Zyste Brusthyperplasie Neoplasie in der Brust Zervixpolyp Atrophie des Endometriums Ovarialzyste Uterusvergrößerung	
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>		Asthenie Vermehrte Schweißbildung Ödeme (generalisiertes Ödem, peripheres Ödem, Gesichtsoedem)	Unwohlsein	
<b>Untersuchungen</b>		Gewichtszunahme	Gewichtsabnahme	

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

#### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

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

Über die folgenden schwerwiegenden Nebenwirkungen, die in Abschnitt 4.4 besprochen wurden, wurde bei Frauen berichtet, die Kombinationspillen einnahmen:

- Venöse Thromboembolien
- Arterielle Thromboembolien
- Hypertonie
- Lebertumoren
- Auftreten oder Verschlimmerung von Erkrankungen, deren Zusammenhang mit der Anwendung von Kombinationspillen nicht eindeutig geklärt ist: Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, Epilepsie, Gebärmuttermyome, Porphyrie, systemischer Lupus erythematodes, Herpes gestationis, Sydenham Chorea, hämolytisch-urämisches Syndrom, cholestatischer Ikterus
- Chloasma
- Akute oder chronische Störungen der Leberfunktion können eine Unterbrechung der Einnahme von Kombinationspillen notwendig machen, bis sich die Leberfunktionsmarker wieder normalisieren.
- Exogen verabreichte Estrogene können Symptome eines hereditären und erworbenen Angioödems auslösen oder verschlimmern.

Die Häufigkeit der Diagnose von Brustkrebs ist bei Anwenderinnen von Kombinationspillen leicht erhöht. Da Brustkrebs bei Frauen unter 40 Jahren nur selten vorkommt, ist die Zunahme im Verhältnis



zum Gesamtbrustkrebsrisiko gering. Der ursächliche Zusammenhang mit der Anwendung einer Kombinationspille ist nicht bekannt. Weitere Informationen sind im Abschnitt 4.3 und 4.4 enthalten.

#### *Wechselwirkungen*

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

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

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

### **4.9 Überdosierung**

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

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Sexualhormone und Modulatoren des Genitalsystems, Gestagene und Estrogene, fixe Kombinationen, ATC-Code: G03AA12

Pearl-Index für Versagen der Methode: 0,41 (oberes zweiseitiges 95 %-Konfidenzintervall: 0,85).  
Pearl-Index insgesamt (Versagen der Methode + Versagen des Patienten): 0,80 (oberes zweiseitiges 95 %-Konfidenzintervall: 1,30)

#### Wirkmechanismus

Die kontrazeptive Wirkung von Daylina beruht auf der Wechselwirkung verschiedener Faktoren, von denen die wichtigsten die Unterdrückung der Ovulation und die Veränderungen des Endometriums sind.

In einer Studie zur Ovulationshemmung über 3-Zyklen, die Drospirenon 3 mg/Ethinylestradiol 0,020 mg mit einem Einnahmeschema über 24 Tage und einem Einnahmeschema über 21 Tage verglichen, wurde das Einnahmeschema über 24 Tage mit einer höheren Unterdrückung einer folliculären Entwicklung in Zusammenhang gebracht. Nach absichtlichen Dosierfehlern während des dritten Behandlungszyklus zeigte eine größere Anzahl von Frauen unter dem Einnahmeschema über 21 Tage eine Ovarialaktivität einschließlich Durchbruchovulation im Vergleich zu Frauen unter dem Einnahmeschema über 24 Tage. Die Ovarialaktivität kehrte während des Zyklus nach der Behandlung bei 91,8 % der Frauen mit einem Einnahmeschema über 24 Tage auf das Niveau vor der Behandlung zurück.

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

Klinische Studien lieferten Hinweise, dass die leichten antimineralocorticoiden Eigenschaften zu einer leichten antimineralocorticoiden Wirkung von Drospirenon führen.

### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

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

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

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

### **Drospirenon**

#### Resorption

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

#### Verteilung

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

#### Biotransformation

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

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

#### Elimination

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

#### Steady-State-Bedingungen

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

#### Besondere Patientengruppen

*Auswirkung von Niereninsuffizienz*

Die Steady-State-Serumspiegel von Drospirenon von Frauen mit leichter Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance Clcr 50-80 ml/min) waren mit denen von Frauen mit normaler Nierenfunktion vergleichbar. Die Serumspiegel von Drospirenon waren bei Frauen mit mäßiger Niereninsuffizienz (Clcr 30-50 ml/min) durchschnittlich um 37 % höher als bei Frauen mit normaler Nierenfunktion. Die Behandlung mit Drospirenon wurde von Frauen mit leichter bis mäßiger Niereninsuffizienz auch gut vertragen. Die Behandlung mit Drospirenon zeigte keine klinisch signifikante Wirkung auf die Serumkaliumkonzentration.

#### *Auswirkung von Leberinsuffizienz*

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

#### *Ethnische Gruppen*

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

### **Ethinylestradiol**

#### Resorption

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

#### Verteilung

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

#### Biotransformation

Ethinylestradiol unterliegt einem starken Darm- und Leber-First-Pass-Stoffwechsel. Ethinylestradiol wird primär durch aromatische Hydroxylierung metabolisiert, aber es wird eine Vielzahl von hydroxylierten und methylierten Metaboliten gebildet, die als freie Metaboliten und als Konjugate mit Glucuroniden und Sulfat vorliegen. Die metabolische Clearance-Rate von Ethinylestradiol beträgt 5 ml/min/kg.

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

#### Elimination

Ethinylestradiol wird in unveränderter Form nicht in signifikantem Umfang ausgeschieden. Die Metaboliten von Ethinylestradiol werden im Verhältnis Urin/Galle 4:6 ausgeschieden. Die Halbwertszeit der Metabolitenausscheidung beträgt ungefähr 1 Tag.

#### Steady-State-Bedingungen

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

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

In Tierversuchen beschränkten sich die Effekte von Drospirenon und Ethinylestradiol auf die Wirkungen, die mit den bekannten pharmakologischen Wirkungen in Zusammenhang stehen. Insbesondere zeigten Studien zur Reproduktionstoxizität embryotoxische und fetotoxische Wirkungen bei Tieren, die als spezies-spezifische Effekte bewertet wurden. Bei Expositionen, die höher waren als die, die Anwenderinnen von Drospirenon und Ethinylestradiol einnehmen, fanden sich Auswirkungen auf die Sexualdifferenzierung bei Rattenfeteten, nicht aber bei Affen.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

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

#### Tablettenkern (wirkstoffhaltige Tablette)

Lactose-Monohydrat  
Maisstärke  
Vorverkleisterte Stärke (Mais)  
Macrogol-Poly(vinylalkohol)-Copolymer  
Magnesiumstearat

#### Filmüberzug (wirkstoffhaltige Tablette)

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

#### Tablettenkern (Placebo)

Mikrokristalline Cellulose  
Lactose, wasserfrei  
Vorverkleisterte Stärke (Mais)  
Magnesiumstearat  
Hochdisperses wasserfreies Siliciumdioxid

#### Filmüberzug (Placebo)

Poly(vinylalkohol)  
Titandioxid (E 171)  
Macrogol 3350  
Talkum  
Indigocarmin (E 132)  
Chinolingelb (E 104)  
Eisenoxid schwarz (E 172)  
Gelborange S (E 110)

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

2 Jahre

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

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

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Daylina 0,02 mg/3 mg Filmtabletten sind in PVC/PE/PVDC-Aluminium-Blisterpackungen verpackt. Die Blisterpackungen befinden sich in einem Faltschachtel, zusammen mit der Packungsbeilage, einem Etui zur Aufbewahrung und den Klebeetiketten mit den Wochentagen.

Packungsgrößen:

1 × 24 + 4 Filmtabletten

3 × 24 + 4 Filmtabletten

6 × 24 + 4 Filmtabletten

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

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

Ethinylestradiol stellt vermutlich ein Risiko für Gewässer, besonders für Fischbestände, dar.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

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

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

1-31841

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

Datum der Erteilung der Zulassung: 12. März 2013.

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 13. April 2018

## **10. STAND DER INFORMATION**

Mai 2023.

## **REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT**

Rezept- und apothekenpflichtig