

## FACHINFORMATION

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Drovelis 3 mg/14,2 mg Filmtabletten

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede rosa wirkstoffhaltige Filmtablette enthält 3 mg Drospirenon und Estetrol-Monohydrat entsprechend 14,2 mg Estetrol.

Die weißen Placebo-Filmtabletten enthalten keine Wirkstoffe.

#### Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede rosa wirkstoffhaltige Filmtablette enthält 40 mg Lactose-Monohydrat.

Jede weiße Placebo-Filmtablette enthält 68 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette)

Die wirkstoffhaltige Filmtablette ist rosa, hat einen Durchmesser von 6 mm, ist rund und bikonvex mit einseitig geprägtem, tropfenförmigem Logo.

Die Placebo-Filmtablette ist weiß bis cremefarben, hat einen Durchmesser von 6 mm, ist rund und bikonvex mit einseitig geprägtem, tropfenförmigem Logo.

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

Orale Kontrazeption.

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

#### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

##### Dosierung

##### Beginn der Einnahme von Drovelis

- *Keine vorangegangene Anwendung von hormonellen Kontrazeptiva (im vergangenen Monat)*  
Die Tabletteneinnahme ist am 1. Tag des natürlichen weiblichen Zyklus, d. h. am 1. Tag der Monatsblutung, zu beginnen. Es sind dann keine zusätzlichen empfängnisverhütenden Maßnahmen erforderlich.

Wenn die erste Tablette an den Tagen 2 bis 5 der Menstruation eingenommen wird, ist dieses Arzneimittel erst nach den ersten 7 aufeinanderfolgenden Tagen der Einnahme der rosa wirkstoffhaltigen Tabletten wirksam. Eine zuverlässige Barrieremethode zur Empfängnisverhütung, wie z. B. ein Kondom, muss daher während dieser ersten 7 Tage zusätzlich verwendet werden. Die Möglichkeit einer Schwangerschaft sollte vor Beginn der Einnahme von Drovelis in Betracht gezogen werden.

- *Wechsel von einem KHK (kombiniertes orales Kontrazeptivum [KOK], Vaginalring oder transdermales Pflaster)*

Nach der Einnahme der letzten wirkstoffhaltigen Tablette des vorherigen KHK sollte vorzugsweise am folgenden Tag mit der Einnahme von Drovelis begonnen werden, spätestens jedoch am ersten Tag nach dem gewohnten tablettenfreien Intervall bzw. der Placebo-Phase des vorhergehenden KOK. Wurde bisher ein Vaginalring oder ein transdermales Pflaster verwendet, sollte mit der Einnahme von Drovelis vorzugsweise am Tag der Entfernung begonnen werden, spätestens jedoch, wenn die nächste Anwendung fällig wäre.

- *Wechsel von einem Gestagenmonopräparat (nur gestagenhaltige Pille, Injektionspräparat, Implantat) oder einem intrauterinen Gestagen-Freisetzungssystem (IUS)*

Die Umstellung von der Minipille kann an jedem beliebigen Tag erfolgen (von einem Implantat oder IUS am Tag der Entfernung, von einem Injektionspräparat zum Zeitpunkt, an dem die nächste Injektion fällig wäre). In all diesen Fällen ist während der ersten 7 aufeinanderfolgenden Tage der Einnahme zusätzlich eine Barrieremethode anzuwenden.

- *Nach einem Abort im 1. Trimenon*

Mit der Einnahme kann sofort begonnen werden. Zusätzliche Verhütungsmaßnahmen sind in diesem Fall nicht erforderlich.

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

Mit der Einnahme sollte zwischen dem 21. und 28. Tag nach einer Geburt oder einem Abort im 2. Trimenon begonnen werden. Wenn die Einnahme später begonnen wird, ist für die ersten 7 Tage eine zusätzliche Barrieremethode anzuraten. Hat in der Zwischenzeit bereits Geschlechtsverkehr stattgefunden, ist vor dem Beginn der Einnahme des KHK eine Schwangerschaft auszuschließen oder die erste Monatsblutung abzuwarten.

Hinweise für stillende Frauen, siehe Abschnitt 4.6.

#### Vergessene oder verspätete Dosis

Weißer Placebo-Tabletten aus der letzten Reihe der Blisterpackung können außer Acht gelassen werden. Sie sollten jedoch weggeworfen werden, um eine unbeabsichtigte Verlängerung der Placebo-Phase zu vermeiden.

Die folgenden Anweisungen gelten nur, wenn die Einnahme der **rosa wirkstoffhaltigen Tabletten** vergessen wurde:

Wurde die Einnahme einer rosa wirkstoffhaltigen Tablette vergessen und der normale Einnahmezeitpunkt um **weniger als 24 Stunden** überschritten, ist der Konzeptionsschutz nicht verringert. Die Anwenderin sollte diese Tablette sofort einnehmen und die darauffolgenden Tabletten wieder zur gewohnten Zeit einnehmen.

Wurde die Einnahme einer rosa wirkstoffhaltigen Tablette vergessen und der normale Einnahmezeitpunkt um **mehr als 24 Stunden** überschritten, kann der Konzeptionsschutz verringert sein. Für das Vorgehen bei vergessener Tabletteneinnahme gelten die folgenden zwei Grundregeln:

1. Das empfohlene hormonfreie Tablettenintervall beträgt 4 Tage, die Tabletteneinnahme darf nie länger als 4 Tage unterbrochen werden.

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

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

#### *Tag 1 – 7*

Die Anwenderin sollte die Einnahme der zuletzt vergessenen Tablette so schnell wie möglich nachholen, auch wenn dies bedeutet, dass gleichzeitig zwei Tabletten einzunehmen sind. Die folgenden Tabletten werden dann wieder zur gewohnten Zeit eingenommen. Zusätzlich sollte solange eine Barrieremethode, z. B. ein Kondom, angewendet werden, bis die Anwenderin ohne Unterbrechung über einen Zeitraum von 7 Tagen rosa wirkstoffhaltigen Tabletten eingenommen hat. Hat in den vorangegangenen 7 Tagen Geschlechtsverkehr stattgefunden, muss die Möglichkeit einer Schwangerschaft berücksichtigt werden. Je mehr Tabletten vergessen werden und je näher sie an der Placebo-Phase liegen, desto größer ist das Risiko einer Schwangerschaft.

#### *Tag 8 – 17*

Die Anwenderin sollte die Einnahme der zuletzt vergessenen Tablette so schnell wie möglich nachholen, auch wenn dies bedeutet, dass gleichzeitig zwei Tabletten einzunehmen sind. Die folgenden Tabletten werden dann wieder zur gewohnten Zeit eingenommen. Vorausgesetzt, dass an den vorangegangenen 7 Tagen, bevor die erste Tablette vergessen wurde, die Tabletten regelmäßig eingenommen wurden, ist keine zusätzliche kontrazeptive Maßnahme erforderlich. Wurde jedoch mehr als 1 Tablette vergessen, sollte der Anwenderin geraten werden, zusätzliche Vorsichtsmaßnahmen anzuwenden, bis sie ohne Unterbrechung über einen Zeitraum von 7 Tagen rosa wirkstoffhaltige Tabletten eingenommen hat.

#### *Tag 18 – 24*

Es besteht wegen der bevorstehenden Placebo-Tabletten-Phase das Risiko verringerter Zuverlässigkeit. Jedoch kann durch eine Anpassung des Einnahmeschemas ein verminderter Konzeptionsschutz immer noch verhindert werden. Wird eine der beiden folgenden Optionen angewendet, sind keine zusätzlichen kontrazeptiven Maßnahmen erforderlich, sofern die Einnahme an den vorangegangenen 7 Tagen regelmäßig erfolgte. Andernfalls sollte die erste der beiden Optionen befolgt werden, außerdem sind zusätzliche Vorsichtsmaßnahmen erforderlich, bis die ununterbrochene Einnahme der rosa wirkstoffhaltigen Tablette über 7 Tage erfolgt ist.

1. Die Anwenderin sollte die zuletzt vergessene Tablette so schnell wie möglich einnehmen, auch wenn dies bedeutet, dass gleichzeitig zwei Tabletten einzunehmen sind. Die folgenden Tabletten werden dann wieder zur gewohnten Zeit eingenommen, bis die rosa wirkstoffhaltigen Tabletten aufgebraucht sind. Die 4 weißen Placebo-Tabletten aus der letzten Reihe müssen verworfen werden. Es muss sofort mit der nächsten Blisterpackung begonnen werden. Es ist unwahrscheinlich, dass bis zum Abschnittsende der rosa wirkstoffhaltigen Tabletten aus der zweiten Blisterpackung eine Abbruchblutung eintritt, allerdings sind an den Tagen, an denen Tabletten eingenommen werden, Schmier- oder Durchbruchblutungen möglich.
2. Der Anwenderin kann auch geraten werden, die Einnahme der rosa wirkstoffhaltigen Tabletten aus der aktuellen Blisterpackung abubrechen. Sie sollte dann für maximal 4 Tage weiße Placebo-Tabletten aus der letzten Reihe einnehmen, einschließlich der Tage, an denen die Tabletteneinnahme vergessen wurde, und danach mit der nächsten Blisterpackung beginnen.

Wenn die Anwenderin vergessen hat, Tabletten einzunehmen, und während der Placebo-Tabletten-Phase keine Entzugsblutung auftritt, sollte die Möglichkeit einer Schwangerschaft in Betracht gezogen werden.

#### *Verhalten bei gastrointestinalen Beschwerden*

Bei schweren gastrointestinalen Beschwerden (z. B. Erbrechen oder Diarrhö) kann die Resorption unvollständig sein und zusätzliche Verhütungsmaßnahmen sollten ergriffen werden. Bei Erbrechen innerhalb von 3 – 4 Stunden nach Einnahme einer rosa wirkstoffhaltigen Tablette sollte so bald wie

möglich eine neue (Ersatz-)Tablette eingenommen werden. Die neue rosa wirkstoffhaltige Tablette sollte möglichst innerhalb von 24 Stunden nach der gewohnten Einnahmezeit eingenommen werden. Liegt die letzte Tabletteneinnahme länger als 24 Stunden zurück, gelten die Empfehlungen für vergessene Tabletten in Abschnitt 4.2 „*Vergessene oder verspätete Dosis*“. Wenn das gewohnte Einnahmeschema beibehalten werden soll, müssen die zusätzlich einzunehmenden rosa wirkstoffhaltigen Tabletten aus einer anderen Blisterpackung entnommen werden.

#### *Verschieben oder Verzögern der Entzugsblutung*

Um die Entzugsblutung hinauszuzögern, sollte die Anwenderin die weißen Placebo-Tabletten aus der aktuellen Packung nicht einnehmen und stattdessen die Einnahme mit der nächsten Blisterpackung des Arzneimittels fortsetzen. Die verlängerte Einnahme kann so lange wie gewünscht bis zum Ende der rosa wirkstoffhaltigen Tabletten der zweiten Packung fortgesetzt werden. Während der Verlängerung können Durchbruch- oder Schmierblutungen auftreten. Die regelmäßige Einnahme von Drovelis wird dann nach der Placebo-Tabletten-Phase fortgesetzt.

Um die Blutung auf einen anderen Wochentag zu verschieben, als es die Anwenderin durch ihr aktuelles Einnahmeschema gewohnt ist, kann man ihr empfehlen, die bevorstehende Placebo-Tabletten-Phase um so viele Tage, wie sie möchte, zu verkürzen. Je kürzer das Intervall, desto höher das Risiko, dass keine Entzugsblutung eintritt. Während der Einnahme der folgenden Packung können jedoch Durchbruch- und Schmierblutungen (wie bei einer Verzögerung der Entzugsblutung) auftreten.

#### *Besondere Patientengruppen*

##### *Ältere Patientinnen*

Drovelis ist nach der Menopause nicht indiziert.

##### *Eingeschränkte Nierenfunktion*

Auf der Grundlage der zurzeit vorliegenden Daten ist die Anwendung bei Frauen mit schwerer Niereninsuffizienz kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Die Anwendung wird bei Frauen mit mäßig eingeschränkter Nierenfunktion nicht empfohlen. Eine Dosisanpassung von Drovelis ist bei Patientinnen mit leicht eingeschränkter Nierenfunktion nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

##### *Eingeschränkte Leberfunktion*

In Abschnitt 5.2 wird eine Studie zur Beurteilung der Auswirkungen von Lebererkrankungen auf die Pharmakokinetik von Estetrol vorgestellt. Die Studienergebnisse deuten darauf hin, dass der Anstieg der Plasmaexposition von Estetrol bei Probanden mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse C) im Vergleich zu Probanden mit normaler Leberfunktion von klinischer Relevanz sein könnte.

Auf der Grundlage der zurzeit vorliegenden Daten ist die Anwendung bei Frauen mit schweren Lebererkrankungen kontraindiziert, solange sich die Leberfunktionswerte nicht normalisiert haben (siehe Abschnitt 4.3).

Auf der Grundlage der zurzeit vorliegenden Daten ist bei Patientinnen mit leichter oder mäßiger Einschränkung der Leberfunktion keine Dosisanpassung von Drovelis erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

##### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit von Drovelis wurde bei postmenarchalen Jugendlichen unter 18 Jahren nachgewiesen. Es wird davon ausgegangen, dass die kontrazeptive Wirksamkeit bei postmenarchalen Jugendlichen dieselbe ist wie bei Anwenderinnen ab 18 Jahren. Die derzeit verfügbaren Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit sind in den Abschnitten 4.8, 5.1 und 5.2 beschrieben.

Es gibt keine begründete Anwendung von Drovelis bei prämenarchalen Jugendlichen.

## Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

An 28 aufeinanderfolgenden Tagen muss täglich eine Tablette eingenommen werden. Die Tabletten sollten jeden Tag ungefähr zur gleichen Uhrzeit, falls erforderlich mit etwas Flüssigkeit, in der auf der Blisterpackung angegebenen Reihenfolge eingenommen werden. Jede Packung beginnt mit 24 rosa wirkstoffhaltigen Tabletten, gefolgt von 4 weißen Placebo-Tabletten. Wenn die Tabletten einer Packung aufgebraucht sind, wird am Tag nach der letzten Tabletteneinnahme die nächste Packung begonnen.

Es werden Aufkleber zur Markierung der 7 Wochentage zur Verfügung gestellt, und der entsprechende Wochentagsaufkleber sollte auf die Blisterpackung geklebt werden, um anzuzeigen, wann die erste Tablette eingenommen wurde.

Die Entzugsblutung beginnt üblicherweise am 2. oder 3. Tag der Einnahme der weißen Placebo-Tabletten und dauert eventuell noch an, wenn mit der Einnahme aus der nächsten Packung begonnen wird. Siehe „Zykluskontrolle“ im Abschnitt 4.4.

### **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Da für estetrolhaltige KHK noch keine epidemiologischen Daten vorliegen, werden die Gegenanzeigen für ethinylestradiolhaltige KHK auch für die Anwendung von Drovelis als anwendbar erachtet. KHK dürfen unter den folgenden Bedingungen nicht angewendet werden. Wenn eine dieser Bedingungen während der Anwendung von Drovelis zum ersten Mal auftritt, ist das Arzneimittel sofort abzusetzen.

- 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 Operation mit längerer Immobilisierung (siehe Abschnitt 4.4)
  - Hohes Risiko für venöse Thromboembolie aufgrund mehrerer Risikofaktoren (siehe Abschnitt 4.4)
- Vorliegen oder Risiko für eine arterielle Thromboembolie (ATE)
  - Arterielle Thromboembolie – bestehende ATE, ATE in der Vorgeschichte (z. B. Myokardinfarkt) 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 sich die Leberfunktionswerte nicht normalisiert haben
- Schwere Niereninsuffizienz oder akutes Nierenversagen
- Bestehende oder vorausgegangene Lebertumoren (benigne oder maligne)

- Bekannte oder vermutete sexualhormonabhängige maligne Tumoren (z. B. der Genitalorgane oder der Brust)
- Nicht abgeklärte vaginale Blutungen

#### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Falls eine der im Folgenden aufgeführten Erkrankungen oder Risikofaktoren vorliegt, sollte die Eignung von Drovelis mit der Frau besprochen werden, bevor sie sich entscheidet, mit der Behandlung zu beginnen.

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 Drovelis beendet werden sollte. Alle nachfolgend aufgeführten Daten basieren auf epidemiologischen Daten, die mit ethinylestradiolhaltigen KHK erhoben wurden. Dieses Arzneimittel enthält Estetrol. Da für KHK, die Estetrol enthalten, bisher keine epidemiologischen Daten vorliegen, werden diese Warnhinweise für die Anwendung von Drovelis als anwendbar erachtet.

Bei Verdacht auf oder Bestätigung einer VTE oder ATE muss die Anwendung des KHK abgebrochen werden. Falls eine Antikoagulanzen-therapie begonnen wird, sollte wegen der Teratogenität der Antikoagulanzen-therapie (Cumarine) auf eine adäquate alternative nichthormonelle Kontrazeption umgestellt 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 niedrig dosiertes Ethinylestradiol (< 50 µg Ethinylestradiol) in Kombination mit Levonorgestrel, Norgestimat oder Norethisteron enthalten, sind mit dem geringsten Risiko für eine VTE verbunden. Bisher ist nicht bekannt, wie das Risiko mit Drovelis im Vergleich zu diesen Arzneimitteln mit geringerem Risiko aussieht. 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 KHK, 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 größer sein (siehe unten).

Epidemiologische Studien an Frauen, die niedrig dosierte (< 50 µg Ethinylestradiol) kombinierte hormonale Kontrazeptiva anwenden, ergaben, dass jedes Jahr bei ungefähr 6 bis 12 von 10 000 Frauen eine VTE auftritt.

Es wird geschätzt,<sup>1</sup> dass im Verlauf eines Jahres 9 bis 12 von 10 000 Frauen, die ein KHK mit Ethinylestradiol und Drospirenon 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.

Bisher ist nicht bekannt, wie das Risiko für eine VTE mit KHK mit Estetrol und Drospirenon im Vergleich zum Risiko mit niedrig dosierten levonorgestrelhaltigen KHK aussieht.

<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.

Die Anzahl an VTE pro Jahr unter niedrig dosierten KHK ist 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 1).

Drovelis 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 1: Risikofaktoren für VTE**

<b>Risikofaktor</b>	<b>Anmerkung</b>
Adipositas (Body-Mass-Index [BMI] 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  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 der Tablette (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 Drovelis 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 KHK 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 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 auf 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 zum 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 2). Drovelis 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 2: Risikofaktoren für ATE**

Risikofaktor	Anmerkung
Zunehmendes Alter	Insbesondere älter als 35 Jahre
Rauchen	Frauen ist anzuraten, nicht zu rauchen, wenn sie ein KHK anwenden möchten. Frauen über 35 Jahren, die weiterhin rauchen, ist dringend zu empfehlen, eine andere Verhütungsmethode anzuwenden.
Hypertonie	
Adipositas (Body-Mass-Index über 30 kg/m <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 KHK getroffen wird.
Migräne	Ein Anstieg der Häufigkeit oder des Schweregrads der Migräne während der Anwendung von KHK (die einem zerebrovaskulären Ereignis vorausgehen kann) kann ein Grund für ein sofortiges Absetzen sein.
Andere Erkrankungen, die mit unerwünschten Gefäßereignissen verknüpft sind	Diabetes mellitus, Hyperhomocysteinämie, Erkrankung der Herzklappen und Vorhofflimmern, Dyslipoproteinämie und systemischer Lupus erythematoses

*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

### Tumoren

In einigen epidemiologischen Untersuchungen wurde bei Langzeit-Anwenderinnen (> 5 Jahre) von KHK, die Ethinylestradiol enthalten, über ein erhöhtes Risiko für das Auftreten eines Zervixkarzinoms berichtet, aber nach wie vor wird kontrovers diskutiert, in welchem Ausmaß dieses Ergebnis durch das Sexualverhalten und anderen Faktoren, wie eine Infektion mit dem humanen Papillomavirus (HPV), beeinflusst wird.

Bei Anwendung hoch dosierter KHK (50 µg Ethinylestradiol) besteht ein verringertes Risiko für ein Endometriumkarzinom oder Ovarialkrebs. Ob dies auch für KHK zutrifft, die Estetrol enthalten, muss noch untersucht werden.

Eine Metaanalyse von 54 epidemiologischen Studien hat ein leicht erhöhtes relatives Brustkrebs-Risiko (RR = 1,24) bei Frauen ergeben, die aktuell ethinylestradiolhaltige KHK anwenden. Das erhöhte Risiko geht innerhalb von 10 Jahren nach Absetzen des KHK allmählich wieder zurück. Da Brustkrebs bei Frauen unter 40 Jahren selten auftritt, ist die Anzahl zusätzlicher Brustkrebserkrankungen bei Anwenderinnen von KHK oder solchen, die früher KHK eingenommen haben, gering im Vergleich zum Gesamtrisiko an Brustkrebs zu erkranken. Brustkrebs, der bei Frauen diagnostiziert wird, die ein KHK verwendet haben, scheint klinisch weniger weit fortgeschritten zu sein als Krebs bei Frauen, die noch nie ein KHK verwendet haben. Das beobachtete erhöhte Risiko kann an einer früheren Diagnose des Brustkrebses bei Anwenderinnen von KHK, den biologischen Wirkungen von KHK oder einer Kombination beider Faktoren liegen.

In seltenen Fällen wurde bei Anwenderinnen von ethinylestradiolhaltigen KHK über benigne und noch seltener über maligne Lebertumoren berichtet. In Einzelfällen führten diese Tumoren zu lebensbedrohlichen intraabdominellen Blutungen. Wenn starke Oberbauchschmerzen, eine Lebervergrößerung oder Anzeichen einer intraabdominellen Blutung bei Frauen auftreten, die KHK einnehmen, sollte ein Lebertumor in die differentialdiagnostischen Überlegungen einbezogen werden.

### Hepatitis C

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 ALT bis über das 5-Fache des oberen normalen Grenzwertes (Upper Limit of Normal, ULN) signifikant häufiger bei Frauen auf, die ethinylestradiolhaltige KHK verwendeten. Zudem wurden bei Behandlung mit Glecaprevir/Pibrentasvir oder Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir Erhöhungen der ALT bei Anwenderinnen von ethinylestradiolhaltigen Arzneimitteln wie KHK beobachtet. Bei Frauen, die Arzneimittel mit anderen Estrogenen als Ethinylestradiol anwandten, war die Rate erhöhter ALT-Werte ähnlich wie bei jenen, die keinerlei Estrogene erhielten; aufgrund der begrenzten Anzahl an Frauen, die diese anderen Estrogene anwandten, ist dennoch Vorsicht bei der gleichzeitigen Gabe mit dem Kombinationsregime Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir mit oder ohne Ribavirin und auch mit dem Regime Glecaprevir/Pibrentasvir oder Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir geboten. Siehe auch Abschnitt 4.5.

### Sonstige Erkrankungen

Die Gestagenkomponente in Drovelis, Drospirenon, ist ein Aldosteron-Antagonist mit kaliumsparenden Eigenschaften. In den meisten Fällen ist kein Anstieg des Kaliumspiegels zu erwarten. In einer klinischen Studie mit Drospirenon kam es jedoch bei einigen Patienten mit leichter oder mäßiger Nierenfunktionsstörung und gleichzeitiger Anwendung von kaliumsparenden Arzneimitteln zu einem leichten, aber nicht signifikanten Anstieg der Serumkaliumspiegel während der Einnahme von 3 mg Drospirenon über 14 Tage. Daher wird empfohlen, das Serumkalium während des ersten Behandlungszyklus mit Drovelis bei Patienten mit Niereninsuffizienz und einem Serumkalium vor der

Behandlung im oberen Referenzbereich zu kontrollieren, insbesondere bei gleichzeitiger Anwendung von kaliumsparenden Arzneimitteln. Siehe auch Abschnitt 4.5.

Frauen mit einer Hypertriglyzeridämie oder einer diesbezüglichen positiven Familienanamnese können unter der Einnahme eines KHK ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer Pankreatitis haben.

Obwohl bei vielen Frauen, die ein KHK verwenden, von einem geringfügigen Blutdruckanstieg berichtet wurde, ist ein klinisch relevanter Blutdruckanstieg selten. Es gibt keinen gesicherten Zusammenhang zwischen der Anwendung von KHK und klinisch manifester Hypertonie. Kommt es jedoch unter Anwendung von KHK zu einer anhaltenden, klinisch signifikanten Blutdruckerhöhung, sollte der Arzt vorsichtshalber das Absetzen des KHK in Erwägung ziehen und eine antihypertensive Behandlung einleiten. Gegebenenfalls kann die Einnahme des KHK wieder aufgenommen werden, sobald sich die Blutdruckwerte unter der antihypertensiven Behandlung normalisiert haben.

Über ein Auftreten oder eine Verschlechterung folgender Erkrankungen wurde sowohl in der Schwangerschaft als auch unter Anwendung von KHK berichtet, wobei ein Zusammenhang mit der Anwendung von KHK nicht eindeutig nachgewiesen werden konnte: Cholestase-bedingter Ikterus und/oder Pruritus, Cholelithiasis, Bildung von Gallensteinen, Porphyrie, systemischer Lupus erythematodes, hämolytisch-urämisches Syndrom, Sydenham Chorea, Herpes gestationis, Otosklerose-bedingter Hörverlust.

Exogene Estrogene können Symptome eines hereditären oder erworbenen Angioödems auslösen oder verschlimmern.

Akute oder chronische Leberfunktionsstörungen können eine Unterbrechung der Einnahme des KHK erforderlich machen, bis die Parameter für die Leberfunktion wieder im Normbereich liegen. Beim Wiederauftreten eines cholestatischen Ikterus, der erstmalig während einer Schwangerschaft oder während einer früheren Anwendung von Sexualsteroidhormonen aufgetreten ist, müssen KHK abgesetzt werden.

Obwohl KHK einen Effekt auf die periphere Insulinresistenz und Glucosetoleranz haben können, liegen keine Hinweise für eine Notwendigkeit zur Änderung des Therapieplanes bei Diabetikerinnen vor, welche niedrig dosierte KHK (mit < 50 µg Ethinylestradiol) anwenden. Dennoch sollten Diabetikerinnen, insbesondere in der ersten Zeit der KHK-Anwendung, sorgfältig überwacht werden.

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

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

Insbesondere bei Frauen mit anamnestisch bekanntem Chloasma gravidarum kann es gelegentlich zu einem Chloasma kommen. Bei Chloasma-Neigung sind daher unter der Anwendung von KHK Sonnenlicht oder UV-Strahlung zu meiden.

### Ärztliche Untersuchung/Beratung

Vor der Einleitung oder Wiederaufnahme der Behandlung mit Drovelis 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 Drovelis 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 hormonelle Kontrazeptiva nicht vor HIV-Infektionen und/oder AIDS und anderen sexuell übertragbaren Krankheiten schützen.

#### Verminderte Wirksamkeit

Die Wirksamkeit von KHK kann beeinträchtigt sein z. B. bei vergessener Tabletteneinnahme (siehe Abschnitt 4.2), gastrointestinalen Beschwerden während der Einnahme der rosa wirkstoffhaltigen Tabletten (siehe Abschnitt 4.2) oder gleichzeitiger Anwendung anderer Arzneimittel (siehe Abschnitt 4.5).

#### Zykluskontrolle

Bei allen KHK kann es, insbesondere in den ersten Monaten der Anwendung, zu unregelmäßigen Blutungen (Schmier- bzw. Durchbruchblutungen) kommen. Daher ist eine diagnostische Abklärung unregelmäßiger Blutungen erst nach einer Anpassungsphase von ca. drei Zyklen sinnvoll. Der Prozentsatz der Frauen, bei denen unter Drovelis unregelmäßigen Blutungen oder Schmierblutungen auftraten, lag bei 14 bis 20 %. Die meisten dieser Episoden waren lediglich Schmierblutungen.

Bei anhaltenden, unregelmäßigen Blutungen oder beim Auftreten nach zuvor regelmäßigen Zyklen sollten auch nichthormonelle Ursachen in Betracht gezogen und entsprechende diagnostische Maßnahmen ergriffen werden, um eine maligne Erkrankung oder eine Schwangerschaft auszuschließen. Dies kann auch eine Kürettage beinhalten.

Bei einem kleinen Prozentsatz von Frauen (6 – 8 %) kann es vorkommen, dass während der Placebo-Phase keine Entzugsblutung auftritt. Bleibt die Entzugsblutung aus und wurde Drovelis entsprechend den in Abschnitt 4.2 gegebenen Anweisungen angewendet, so ist eine Schwangerschaft unwahrscheinlich. Wurde Drovelis jedoch nicht vorschriftsmäßig angewendet oder sind zwei Entzugsblutungen ausgeblieben, muss vor der weiteren Anwendung von Drovelis eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden.

#### Labortests

Die Anwendung von steroidal 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 corticosteroidbindenden Globulins (CBG) und der Lipid-/Lipoprotein-Fraktionen, die Parameter des Kohlenhydratstoffwechsels sowie die Gerinnungs- und Fibrinolyseparameter. Im Allgemeinen bleiben diese Veränderungen innerhalb des Normbereichs. Drospirenon verursacht einen Anstieg der Plasma-Renin-Aktivität und des Plasma-Aldosterons, induziert durch seine milde antimineralocorticoide Aktivität.

#### Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen. Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

## 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

### Pharmakokinetische Wechselwirkungen

#### Einfluss anderer Arzneimittel auf Drovelis

Es können Wechselwirkungen mit Arzneimitteln auftreten, die mikrosomale Enzyme induzieren, was zu einer erhöhten Clearance von Sexualhormonen führt, wodurch es zu Durchbruchblutungen und/oder kontrazeptivem Versagen kommen kann.

#### - *Handhabung*

Eine Enzyminduktion kann bereits nach wenigen Behandlungstagen beobachtet werden. Die maximale Enzyminduktion kann im Allgemeinen innerhalb weniger Wochen beobachtet werden. Nach Behandlungsende kann die Enzyminduktion für ca. 4 Wochen anhalten.

#### - *Kurzzeitbehandlung*

Frauen, die mit enzyminduzierenden Arzneimitteln behandelt werden, sollten vorübergehend zusätzlich zum KHK eine Barrieremethode oder eine andere Methode der Empfängnisverhütung anwenden. Die Barrieremethode muss während der gesamten Zeit der begleitenden Arzneimitteltherapie und für 28 Tage nach deren Absetzen angewendet werden. Falls die Arzneimittelbehandlung über das Ende der rosa wirkstoffhaltigen Tabletten der KHK-Packung hinausgeht, sollten die weißen Placebo-Tabletten verworfen werden und es sollte sofort mit der nächsten KHK-Packung begonnen werden.

#### - *Langzeitbehandlung*

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

Die folgenden Wechselwirkungen sind in der Literatur beschrieben worden.

#### *Arzneimittel, die die Clearance von KHK erhöhen (Enzyminduktion)*

Barbiturate, Bosentan, Carbamazepin, Phenytoin, Primidon, Rifampicin und HIV-Arzneimittel (z. B. Ritonavir, Nevirapin und Efavirenz) und möglicherweise auch Felbamat, Griseofulvin, Oxcarbazepin, Topiramidat und pflanzliche Zubereitungen, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten.

#### *Arzneimittel mit unterschiedlichen Auswirkungen auf die Clearance von KHK*

Bei gleichzeitiger Verabreichung mit KHK können viele Kombinationen von HIV-Proteaseinhibitoren und nicht-nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Hemmern, einschließlich Kombinationen mit HCV-Inhibitoren, die Plasmakonzentrationen von Estrogenen und Gestagenen erhöhen oder verringern. Die Auswirkungen dieser Änderungen können in einigen Fällen klinisch relevant sein.

Daher sollte die Fachinformation von HIV-/HCV-Begleitmedikationen konsultiert werden, um mögliche Wechselwirkungen und entsprechende Empfehlungen zu identifizieren. Im Zweifelsfall sollten Frauen unter einer Therapie mit Proteaseinhibitoren oder nicht-nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Hemmern zusätzlich eine Barrieremethode zur Kontrazeption anwenden.

#### *Arzneimittel, die die Clearance von KHK verringern (Enzyminhibitoren)*

Die klinische Relevanz möglicher Wechselwirkungen mit Enzyminhibitoren ist bislang nicht bekannt. Die gleichzeitige Gabe von starken CYP3A4-Inhibitoren kann die Plasmakonzentrationen von Estrogenen oder Gestagenen oder von beiden erhöhen.

#### - *Mögliche Wechselwirkungen mit Drospirenon*

In einer Mehrfachdosisstudie mit einer Kombination aus Drospirenon (3 mg/Tag) und Ethinylestradiol (0,02 mg/Tag) erhöhte die gleichzeitige Verabreichung des starken CYP3A4-Inhibitors Ketoconazol über 10 Tage die Fläche unter der Kurve während eines 24-Stunden-Zeitraums ( $AUC_{(0-24\text{h})}$ ) von Drospirenon (und Ethinylestradiol) um das 2,7-Fache (bzw. 1,4-Fache).

– *Mögliche Wechselwirkungen mit Estetrol*

Estetrol wird überwiegend durch das Enzym UDP-Glucuronosyltransferase (UGT) 2B7 glucuronidiert (siehe Abschnitt 5.2 „Pharmakokinetische Eigenschaften“). Mit Estetrol und dem starken UGT-Inhibitor Valproinsäure wurde keine klinisch relevante Wechselwirkung beobachtet.

*Einfluss von Drovelis auf andere Arzneimittel*

Orale Kontrazeptiva können den Stoffwechsel bestimmter anderer Wirkstoffe beeinflussen. Dementsprechend können die Plasma- und Gewebekonzentrationen entweder ansteigen (z. B. Ciclosporin) oder abfallen (z. B. Lamotrigin).

Basierend auf *in-vitro*-Inhibitionsstudien und *in-vivo*-Interaktionsstudien an weiblichen Probanden unter Verwendung von Omeprazol, Simvastatin und Midazolam als Markersubstrat ist eine Wechselwirkung von Drospirenon in einer Dosierung von 3 mg mit dem Metabolismus anderer Wirkstoffe unwahrscheinlich.

Basierend auf *in-vitro*-Inhibitionsstudien ist eine Wechselwirkung des in Drovelis enthaltenen Estetrols mit dem Stoffwechsel anderer Wirkstoffe unwahrscheinlich.

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Anwendung mit den HCV-Arzneimitteln, die Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir mit oder ohne Ribavirin enthalten, kann das Risiko von ALT-Erhöhungen bei Frauen, die ethinylestradiolhaltige Arzneimittel wie KHK anwenden, erhöhen (siehe Abschnitt 4.4). Bei Frauen, die Arzneimittel mit anderen Estrogenen als Ethinylestradiol anwendeten, war die Rate erhöhter ALT-Werte ähnlich wie bei jenen, die keinerlei Estrogene erhielten; aufgrund der begrenzten Anzahl an Frauen, die diese anderen Estrogene anwandten, ist dennoch Vorsicht bei der gleichzeitigen Gabe mit dem Kombinationsregime Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir mit oder ohne Ribavirin und auch mit dem Regime mit Glecaprevir/Pibrentasvir oder Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (siehe Abschnitt 4.4) geboten.

Bei Patienten ohne Nierenfunktionsstörung zeigte die gleichzeitige Anwendung von Drospirenon und Angiotensin-Converting-Enzym-(ACE-)Hemmern oder nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) keinen signifikanten Effekt auf das Serumkalium. Die gleichzeitige Anwendung von Drovelis mit Aldosteron-Antagonisten oder kaliumsparenden Diuretika wurde jedoch nicht untersucht. In diesem Fall sollte das Serumkalium während des ersten Behandlungszyklus gemessen werden. Siehe auch Abschnitt 4.4.

Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

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

Schwangerschaft

Drovelis ist während einer Schwangerschaft nicht indiziert.

Falls unter der Einnahme von Drovelis eine Schwangerschaft eintritt, ist das Arzneimittel sofort abzusetzen.

Bisher liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Drovelis bei Schwangeren vor.

Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Basierend auf tierexperimentelle Studien können schädliche Wirkungen aufgrund der hormonellen Wirkung der Wirkstoffe nicht ausgeschlossen werden.

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

Mit der Muttermilch können geringe Mengen der kontrazeptiven Steroide und Metaboliten ausgeschieden werden und Auswirkungen auf das Neugeborene/Kind haben.

Das Stillen kann durch KHK beeinflusst werden, da sie die Menge der Muttermilch reduzieren und deren Zusammensetzung verändern können. Daher sollte die Anwendung von KHK nicht empfohlen werden, bis die stillende Mutter ihr Kind komplett abgestillt hat. Frauen, die stillen möchten, sollte ein alternativer Konzeptionsschutz vorgeschlagen werden.

### Fertilität

Drovelis wird zur oralen Schwangerschaftsverhütung angewendet. Informationen bezüglich Wiedereinsetzen der Fertilität, siehe Abschnitt 5.1.

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

Drovelis hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

## **4.8 Nebenwirkungen**

### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten unter Drovelis berichteten Nebenwirkungen sind Metrorrhagie (4,3 %), Kopfschmerzen (3,2 %), Akne (3,2 %), vaginale Blutungen (2,7 %) und Dysmenorrhö (2,4 %).

### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Nebenwirkungen, die identifiziert wurden, sind unten aufgeführt (siehe Tabelle 3). Die Nebenwirkungen sind nach der MedDRA-Systemorganklasse aufgelistet und unter Verwendung der folgenden Konvention in Häufigkeitsgruppen eingeteilt: häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ) und selten ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ).

**Tabelle 3: Liste der Nebenwirkungen**

<b>Systemorganklasse</b>	<b>Häufig</b>	<b>Gelegentlich</b>	<b>Selten</b>
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Pilzinfektion Vaginalinfektion Harnwegsinfektion	Mastitis
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)			Fibroadenom der Brustdrüse
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeit
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Appetitstörung	Hyperkaliämie Flüssigkeitsretention

<b>Systemorganklasse</b>	<b>Häufig</b>	<b>Gelegentlich</b>	<b>Selten</b>
Psychiatrische Erkrankungen	Gemüteskrankungen und -störungen <sup>(1)</sup> Libidostörung	Depression <sup>(2)</sup> Angststörung <sup>(3)</sup> Schlaflosigkeit Emotionale Erkrankung <sup>(4)</sup> Stress	Nervosität
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Migräne Schwindelgefühl Parästhesie Somnolenz	Amnesie
Augenerkrankungen			Sehverschlechterung Sehen verschwommen Trockenes Auge
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Vertigo
Gefäßerkrankungen		Hitzewallung	Hypertonie Venenthrombose Thrombophlebitis Hypotonie Varizen
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Abdominalschmerz Übelkeit	Bauch aufgetrieben Erbrechen Diarrhö	Gastroösophageale Refluxerkrankung Kolitis Gastrointestinale Motilitätsstörung Obstipation Dyspepsie Flatulenz Mundtrockenheit Lippe geschwollen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Akne	Alopezie Hyperhidrosis <sup>(5)</sup> Hauterkrankungen <sup>(6)</sup>	Dermatitis <sup>(7)</sup> Pigmentierungsstörung <sup>(8)</sup> Hirsutismus Seborrhö Pruritus Schwellung des Gesichts Urtikaria Hautverfärbung
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Rückenschmerzen	Muskelspasmen Gliederbeschwerden Gelenkschwellung Schmerzen in einer Extremität
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Blasenspasmus Uringeruch anomal
Schwangerschaft, Wochenbett und perinatale Erkrankungen			Extrauterin gravidität

Systemorganklasse	Häufig	Gelegentlich	Selten
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Brustschmerzen Metrorrhagie Vaginale Blutungen Dysmenorrhö Menorrhagie	Anomale Abbruchblutung <sup>(9)</sup> Schwellung der Brust Vulvovaginalerkrankung <sup>(10)</sup> Vaginaler Ausfluss Prämenstruelles Syndrom Raumforderung in der Brust <sup>(11)</sup> Uterusspasmus Uterusblutung Menometrorrhagie Dyspareunie	Ovarialzyste Laktationsstörungen Erkrankung des Endometriums Dysfunktionelle Uterusblutung Beckenschmerz Erkrankung der Brustwarzen Brustverfärbung Blutung beim Koitus
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Ermüdung Ödem Brustkorbschmerz Gefühl anomal	Unwohlsein <sup>(12)</sup> Schmerzen Hyperthermie
Untersuchungen	Gewichtsschwankung	Leberenzyme erhöht Lipide anomal	Blutdruck erhöht Nierenfunktionstest anomal Kalium im Blut erhöht Glucose im Blut erhöht Hämoglobin erniedrigt Ferritin im Serum erniedrigt Blut im Urin

- (1) einschließlich Affektlabilität, Ärger, euphorischer Stimmung, Reizbarkeit, geänderter Laune und Stimmungsschwankungen
- (2) einschließlich depressiver Verstimmung, Depressivsymptom, Weinerlichkeit und Depression
- (3) einschließlich Agitiertheit, Angst, generalisierter Angststörung und Panikattacken
- (4) einschließlich emotionaler Erkrankung, emotionalem Erschöpfungszustand und Weinen
- (5) einschließlich Nachtschweiß, Hyperhidrosis und kaltem Schweiß
- (6) einschließlich trockener Haut, Hautausschlag und Hautschwellungen
- (7) einschließlich Dermatitis und Ekzemen
- (8) einschließlich Chloasma und Hauthyperpigmentierung
- (9) einschließlich anomaler Abbruchblutung, Amenorrhö, menstrueller Erkrankung, unregelmäßiger Menstruation, Oligomenorrhö und Polymenorrhö
- (10) einschließlich vaginaler Geruchsbildung, vulvovaginaler Beschwerden, vulvovaginaler Trockenheit, Schmerzen im Vulvovaginalbereich, vulvovaginalem Pruritus und brennendem Gefühl im Vulvovaginalbereich
- (11) einschließlich Raumforderung in der Brust und fibrozystischer Erkrankung der Brustdrüse
- (12) einschließlich Unwohlsein und reduziertem Leistungsstatus

### Beschreibung von ausgewählten Nebenwirkungen

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

Die folgenden schwerwiegenden Nebenwirkungen wurden bei Frauen, die KHK anwenden, berichtet und werden in Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ besprochen:

- Venöse thromboembolische Störungen
- Arterielle thromboembolische Störungen
- Hypertonie

- Lebertumoren
- Auftreten oder Verschlechterung von Zuständen, für die ein Zusammenhang mit der Verwendung von KHK nicht schlüssig ist: Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, Epilepsie, Uterusmyom, Porphyrrie, systemischer Lupus erythematodes, Herpes gestationis, Sydenham Chorea, hämolytisch-urämisches Syndrom, cholestatische Gelbsucht
- Chloasma
- Akute oder chronische Leberfunktionsstörungen können ein Absetzen von KHK erforderlich machen, bis sich die Leberfunktionsparameter wieder normalisiert haben.
- Exogene Estrogene können Symptome eines hereditären oder erworbenen Angioödems auslösen oder verschlimmern.

Die Häufigkeit der Diagnose Brustkrebs ist bei KHK-Anwenderinnen sehr leicht erhöht. Da Brustkrebs bei Frauen unter 40 Jahren selten auftritt, ist die Anzahl zusätzlicher Erkrankungen gering im Vergleich zum Gesamtrisiko, an Brustkrebs zu erkranken. Ein Zusammenhang mit der Anwendung von KHK ist nicht bekannt. Weitere Informationen finden Sie in den Abschnitten 4.3 und 4.4.

#### *Wechselwirkungen*

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

#### Kinder und Jugendliche

In einer Phase-3-Studie mit 105 Jugendlichen im Alter von 12 bis 17 Jahren wurde Drovelis über 6 Anwendungszyklen gut vertragen, und es traten keine Sicherheitsbedenken während der Studie auf. Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen in der Gruppe der Jugendlichen waren Dysmenorrhö (1,9 %) und Übelkeit (1,9 %). Andere Nebenwirkungen wurden bei  $\leq 1$  % der Studienpopulation berichtet.

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

## **4.9 Überdosierung**

Es liegen bisher keine Erfahrungen mit einer Überdosierung von Drovelis vor. Auf Basis der allgemeinen Erfahrungen mit kombinierten oralen Kontrazeptiva könnten im Fall einer Überdosis der rosa wirkstoffhaltigen Tabletten die Symptome Übelkeit, Erbrechen und Abbruchblutung auftreten. Abbruchblutungen können sogar bei Mädchen vor der Menarche auftreten, wenn sie das Arzneimittel versehentlich einnehmen. Es gibt keine Gegenmittel und die weitere Behandlung sollte symptomatisch erfolgen.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Sexualhormone und Modulatoren des Genitalsystems, Gestagene und Estrogene, fixe Kombinationen, ATC-Code: G03AA18

## Wirkmechanismus

Drovelis enthält das Estrogen Estetrol und das Gestagen Drosiprenon. Estetrol ist ein Estrogen, das nur während der Schwangerschaft von der Leber des menschlichen Fötus produziert wird.

Estetrol zeigt eine antigonadotrope Aktivität, die durch eine dosisabhängige Abnahme sowohl der Werte des follikelstimulierenden Hormons im Serum (FSH) als auch des luteinisierenden Hormons (LH) gekennzeichnet ist.

Das Gestagen Drosiprenon besitzt gestagene, antigonadotrope, antiandrogene und leicht antimineralocorticoide Eigenschaften und hat keine estrogene, glucocorticoide oder antiglucocorticoide Aktivität. Diese Eigenschaften sind pharmakologisch dem natürlichen Hormon Progesteron ähnlich.

Die kontrazeptive Wirkung von Drovelis beruht auf dem Zusammenwirken verschiedener Faktoren, von denen der wichtigste die Ovulationshemmung ist.

## Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Weltweit wurden zwei klinische Studien durchgeführt, eine Zulassungsstudie in der EU/Russland und eine unterstützende Studie in den USA bei Frauen zwischen 16 und 50 Jahren über 13 Zyklen/1 Jahr.

Die folgenden Pearl-Indizes bei Frauen zwischen 18 und 35 Jahren wurden in der Zulassungsstudie in der EU/Russland auf der Grundlage von insgesamt 14 759 Zyklen ermittelt, bei denen Zyklen mit Backup-Verhütung und Zyklen ohne sexuelle Aktivität ausgeschlossen wurden:

Methodenversagen: 0,26 (oberer Grenzwert 95%-Konfidenzintervall: 0,77)

Methodenversagen und Anwendungsfehler: 0,44 (oberer Grenzwert 95%-Konfidenzintervall: 1,03).

Die Studie in den USA fand höhere Pearl-Indizes als in der Studie in der EU/Russland. Es ist bekannt, dass die Pearl-Indizes von Studien, die in den USA durchgeführt wurden, höher sind als in Studien in der EU, die Ursache dieser Diskrepanz ist jedoch unbekannt.

In einer randomisierten unverblindeten Studie kam es bei 97 % der Frauen in der Drovelis-Gruppe bis zum Ende des Zyklus nach Behandlungsende wieder zu einer Ovulation.

Die Histologie des Endometriums wurde in einer Untergruppe von Frauen (n = 108) in einer klinischen Studie nach bis zu 13 Behandlungszyklen untersucht. Es gab keine abnormalen Befunde.

## Kinder und Jugendliche

Eine multizentrische, offene, einarmige Phase-3-Studie zur Bewertung der Sicherheit, Compliance und Pharmakokinetik (PK) von Drovelis bei postmenarchalen Jugendlichen wurde in Europa an 105 Patientinnen im Alter von 12 bis 17 Jahren über 6 Zyklen durchgeführt. Die Daten zu planmäßigen und unplanmäßigen Blutungen bei Jugendlichen zeigten eine gute Zykluskontrolle und ein akzeptables Muster und entsprachen denjenigen aus Phase-3-Studien bei erwachsenen Frauen. Die Behandlung von Jugendlichen mit Drovelis führte zu verringerten Symptomen der Dysmenorrhö, was durch einen > 30 % verringerten Wert auf der visuellen Analogskala und einen geringeren Einsatz von Notfallmedikamenten nach 3 Anwendungszyklen angezeigt wurde und bis zum Ende der Studie anhielt. Die verfügbaren pharmakokinetischen Daten sind in Abschnitt 5.2 beschrieben.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### Estetrol

#### Resorption

Estetrol wird nach der Einnahme rasch resorbiert. Durchschnittliche maximale Drovelis-Plasmakonzentrationen von 18 ng/ml werden 0,5 bis 2 Stunden nach Einmalgabe erreicht. Die Gesamtexposition gegenüber Estetrol ist unabhängig von der Nahrungsaufnahme ähnlich. Die  $C_{\max}$  von Estetrol ist nach Nahrungsaufnahme um ca. 50 % reduziert.

#### Verteilung

Estetrol bindet nicht an SHBG. Estetrol zeigte eine mäßige Bindung an menschliche Plasmaproteine (45,5 % bis 50,4 %) und menschliches Serumalbumin (58,6 %) und eine geringe Bindung an menschliches Alpha-Glykoprotein (11,2 %). Estetrol verteilt sich gleichmäßig auf die roten Blutkörperchen und das Plasma.

*In-vitro*-Studien wiesen darauf hin, dass Estetrol ein Substrat der Transporter P-gp und BCRP ist. Bei gleichzeitiger Verabreichung von Arzneimitteln, die die Aktivität von P-gp und BCRP beeinflussen, ist es jedoch unwahrscheinlich, dass es zu einer klinisch relevanten Wechselwirkung mit Estetrol kommt.

#### Biotransformation

Nach oraler Verabreichung unterliegt Estetrol einem umfangreichen Phase-2-Metabolismus zur Bildung von Glucuronid- und Sulfatkonjugaten. Die beiden Hauptmetaboliten Estetrol-3-Glucuronid und Estetrol-16-Glucuronid haben eine vernachlässigbare estrogene Aktivität. UGT2B7 ist die dominante UGT-Isoform, die an der Biotransformation von Estetrol zu einem direkten Glucuronid beteiligt ist. Estetrol unterliegt der Sulfatierung, hauptsächlich durch die spezifische Estrogen-Sulfotransferase (SULT1E1).

#### Elimination

Die terminale Eliminations-Halbwertszeit ( $t_{1/2}$ ) von Estetrol wurde unter Steady-State-Bedingungen mit etwa 24 Stunden angegeben. Nach einmaliger Verabreichung einer oralen Lösung von 15 mg [ $^{14}$ C]-Estetrol wurden etwa 69 % der gesamten wiedergefundenen Radioaktivität im Urin und 21,9 % in den Fäzes nachgewiesen.

#### Linearität/Nicht-Linearität

Wenn Drovelis in 1- bis 5-facher Dosis verabreicht wird, zeigen die Estetrol-Plasmaspiegel keine relevante Abweichung von der Dosisproportionalität, sowohl nach einmaliger Verabreichung als auch unter Steady-State-Bedingungen.

#### Steady-State-Bedingungen

Der Steady-State wird nach 5 Tagen erreicht. Die  $C_{\max}$  von Estetrol liegt bei etwa 17,9 ng/ml und wird 0,5 bis 2 Stunden nach der Einnahme erreicht. Die durchschnittlichen Serumkonzentrationen betragen 2,46 ng/ml. Die Akkumulation ist sehr begrenzt, wobei die tägliche Fläche unter der Kurve (AUC) im Steady-State 60 % größer ist als nach einer Einzeldosis.

#### Eingeschränkte Nierenfunktion

Eine Studie zur Bewertung der Auswirkungen von Nierenerkrankungen auf die Pharmakokinetik von Estetrol wurde mit einer oralen Einzeldosis von 20 mg Estetrol-Monohydrat durchgeführt, die weiblichen Probanden mit normaler Nierenfunktion, leicht eingeschränkter Nierenfunktion (absolute

glomerulären Filtrationsrate (GFR)  $\geq 60$  bis  $< 90$  ml/min), mäßig eingeschränkter Nierenfunktion (GFR  $\geq 30$  bis  $< 60$  ml/min) und stark eingeschränkter Nierenfunktion (GFR  $< 30$  ml/min) verabreicht wurde.

$C_{\max}$  und  $AUC_{\text{inf}}$  für Estetrol waren bei leicht eingeschränkter Nierenfunktion etwa 1,1-fach bzw. 1,7-fach im Vergleich zu Probanden mit normaler Nierenfunktion erhöht; bei mäßig eingeschränkter Nierenfunktion etwa 1,8-fach bzw. 2,3-fach im Vergleich zu Probanden mit normaler Nierenfunktion erhöht und bei stark eingeschränkter Nierenfunktion etwa 1,5-fach bzw. 2,3-fach im Vergleich zu Probanden mit normaler Nierenfunktion erhöht.

Die renale Clearance (CL<sub>r</sub>) war in der Gruppe mit leicht eingeschränkter Nierenfunktion um 20 %, in der Gruppe mit mäßig eingeschränkter Nierenfunktion um 40 % und in der Gruppe mit stark eingeschränkter Nierenfunktion um 71 % im Vergleich zur Gruppe mit normaler Nierenfunktion verringert.

Die Studienergebnisse deuten darauf hin, dass der Anstieg der Estetrol-Plasmaexposition bei Probanden mit mäßig und stark eingeschränkter Nierenfunktion im Vergleich zu Probanden mit normaler Nierenfunktion von klinischer Relevanz sein könnte (siehe Abschnitt 4.2).

### Eingeschränkte Leberfunktion

Es wurde eine Studie mit einer oralen Einzeldosis von 20 mg Estetrol-Monohydrat bei weiblichen Probanden mit normaler Leberfunktion, leichter Einschränkung der Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse A), mäßiger Einschränkung der Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse B) und schwerer Einschränkung der Leberfunktion (Child-Pugh-Klasse C) durchgeführt.

Die Ergebnisse zeigen, dass die Verhältnisse von  $C_{\max}$  und  $AUC_{\text{inf}}$  für Estetrol bei Probanden mit leichter Einschränkung der Leberfunktion im Vergleich zu Probanden mit normaler Leberfunktion um das  $\sim 1,7$ -Fache bzw. um das  $\sim 1,1$ -Fache, bei Probanden mit mäßiger Einschränkung der Leberfunktion im Vergleich zu Probanden mit normaler Leberfunktion um das  $\sim 1,9$ -Fache bzw. um das  $\sim 1$ -Fache und bei Probanden mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion im Vergleich zu Probanden mit normaler Leberfunktion um das  $\sim 5,4$ -Fache bzw. um das  $\sim 1,9$ -Fache erhöht waren.

### Drospirenon

#### Resorption

Drospirenon wird rasch und nahezu vollständig resorbiert. Nach der Einnahme von Drovelis wird die  $C_{\max}$  von ca. 48,7 ng/ml etwa 1 bis 3 Stunden nach mehrfacher Einnahme erreicht. Die Bioverfügbarkeit liegt zwischen 76 und 85 %. Die Gesamtexposition gegenüber Drospirenon ist unabhängig von der Nahrungsaufnahme rund um die Tabletteneinnahme von Drovelis ähnlich.

#### Verteilung

Drospirenon wird an Serumalbumin gebunden und bindet nicht an SHBG oder CBG. Nur 3 – 5 % der gesamten Serumkonzentration des Wirkstoffs liegen als freies Steroid vor. Das mittlere scheinbare Verteilungsvolumen von Drospirenon beträgt  $3,7 \pm 1,2$  l/kg.

#### Biotransformation

Drospirenon wird nach oraler Verabreichung extensiv metabolisiert. Die wichtigsten Metaboliten im Plasma sind die saure Form von Drospirenon, die durch Öffnung des Lactonrings entsteht, und das 4,5-Dihydro-Drospirenon-3-Sulfat, das durch Reduktion und anschließende Sulfatierung gebildet wird. Drospirenon unterliegt auch dem oxidativen Metabolismus, der durch CYP3A4 katalysiert wird.

## Elimination

Nach oraler Verabreichung von Drovelis nehmen die Serumspiegel von Drospirenon ab, wobei eine terminale Eliminations-Halbwertszeit von etwa 34 Stunden beobachtet wird. Die metabolische Clearance-Rate von Drospirenon im Serum beträgt  $1,5 \pm 0,2$  ml/min/kg. Drospirenon wird nur in Spuren in unveränderter Form ausgeschieden. Die Metaboliten von Drospirenon werden mit den Fäzes und dem Urin in einem Ausscheidungsverhältnis von etwa 1,2 bis 1,4 ausgeschieden. Die  $t_{1/2}$  der Metabolitenausscheidung mit dem Urin und den Fäzes beträgt etwa 40 Stunden.

## Linearität/Nicht-Linearität

Die Drospirenon-Plasmaspiegel zeigen über den Dosisbereich von 3 – 15 mg keine relevante Abweichung von der Dosisproportionalität, sowohl nach einmaliger Verabreichung als auch unter Steady-State-Bedingungen.

## Steady-State-Bedingungen

Der Steady-State wird nach 10 Tagen erreicht. Die  $C_{max}$  von Drospirenon von etwa 48,7 ng/ml wird nach etwa 1 bis 3 Stunden nach der Einnahme erreicht. Die mittlere Konzentration im Steady-State über einen 24-stündigen Dosierungszeitraum beträgt ca. 22 ng/ml. Die Akkumulation ist sehr begrenzt, wobei die tägliche AUC im Steady-State um 80 % größer ist als nach einer Einzeldosis.

## Eingeschränkte Nierenfunktion

In einer Studie, die mit Drospirenon 3 mg allein, oral über 14 Tage verabreicht, durchgeführt wurde, waren die Serumspiegel von Drospirenon im Steady-State bei Frauen mit leicht eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance [Clcr] = 50 – 80 ml/min) vergleichbar mit denen von Frauen mit normaler Nierenfunktion. Die Serum-Drospirenon-Spiegel waren bei Frauen mit mäßig eingeschränkter Nierenfunktion (Clcr = 30 – 50 ml/min) im Durchschnitt 37 % höher als bei Frauen mit normaler Nierenfunktion.

## Eingeschränkte Leberfunktion

In einer Studie mit einer Einzeldosis war die orale Clearance von Drospirenon (CL/F) bei Patienten mit mäßiger Einschränkung der Leberfunktion im Vergleich zu Probanden mit normaler Leberfunktion um etwa 50 % verringert.

## Kinder und Jugendliche

Die Talspiegel ( $C_{trough}$ ) im Steady-State bleiben über die Zyklen hinweg stabil und sind bei Erwachsenen und Jugendlichen ähnlich.

## Andere besondere Patientengruppen

### *Ethnische Gruppen*

Es wurden keine klinisch relevanten Unterschiede in der Pharmakokinetik von Estetrol oder Drospirenon zwischen japanischen und kaukasischen Frauen nach Verabreichung einer Einzeldosis von Drovelis beobachtet.

## **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe von Estetrol, Drospirenon oder deren Kombination zeigten die zu erwartenden estrogenen und gestagenen Effekte.

Bei Expositionen, die höher waren als diejenigen bei Anwenderinnen von Drovelis (ca. das 27-Fache für Estetrol und ca. das 3,5-Fache für Drospirenon) wurden ventrikuläre histologische Veränderungen ohne klinische Effekte bei Affen nach wiederholter Gabe der Kombination beobachtet.

Studien zur Reproduktionstoxizität bei Ratten und Kaninchen, die mit Estetrol durchgeführt wurden, haben bei klinisch relevanten Expositionen bei den Tieren embryotoxische und fetotoxische Effekte gezeigt; die Effekte hängen wahrscheinlich vom uterotonischen Effekt in der späten Gestation ab.

Mit der Kombination wurden keine Studien zur Genotoxizität und zum kanzerogenen Potenzial durchgeführt. Estetrol und Drospirenon gelten nicht als genotoxisch. Es ist jedoch bekannt, dass Sexualsteroiden aufgrund ihrer hormonellen Wirkung das Wachstum von bestimmten hormonabhängigen Geweben und Tumoren fördern können.

#### Beurteilung der Risiken für die Umwelt (Environmental Risk Assessment [ERA])

Studien mit Drospirenon zur Beurteilung der Risiken für die Umwelt haben gezeigt, dass Drospirenon ein Risiko für die aquatische Umwelt darstellen kann (siehe Abschnitt 6.6). Studien mit Estetrol zur Beurteilung der Risiken für die Umwelt, einschließlich des erweiterten Ein-Generations-Reproduktionstests mit dem japanischen Medaka-Fisch, ergaben, dass die vorhergesagte Umweltexposition gegenüber Estetrol keine Auswirkungen auf das aquatische Ökosystem hat.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

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

#### Rosa wirkstoffhaltige Filmtabletten

##### *Tablettenkern*

Lactose-Monohydrat  
Carboxymethylstärke-Natrium  
Maisstärke  
Povidon K30  
Magnesiumstearat (E 470b)

##### *Filmüberzug*

Hypromellose (E 464)  
Hydroxypropylcellulose (E 463)  
Talkum (E 553b)  
Baumwollsamensamenöl, hydriert  
Titandioxid (E 171)  
Eisen(III)-oxid (E 172)

#### Weißes Placebo-Filmtabletten

##### *Tablettenkern*

Lactose-Monohydrat  
Maisstärke  
Magnesiumstearat (E 470b)

##### *Filmüberzug*

Hypromellose (E 464)  
Hydroxypropylcellulose (E 463)  
Talkum (E 553b)  
Baumwollsamensamenöl, hydriert  
Titandioxid (E 171)

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

4 Jahre

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

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

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

Transparente PVC/Aluminium-Blisterpackung mit 28 Filmtabletten (24 rosa wirkstoffhaltige Tabletten und 4 weiße Placebo-Tabletten) in einem Karton mit Etui-Aufbewahrungsbeutel und 1, 3, 6 oder 13 selbstklebenden Wochentagsaufkleber(n).

Packungsgrößen: 28 (1 × 28), 84 (3 × 28), 168 (6 × 28) und 364 (13 × 28) Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

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

Arzneimittel, die Drospirenon enthalten, können ein Risiko für die Umwelt darstellen (siehe Abschnitt 5.3).

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

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

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

## **8. ZULASSUNGSNUMMERN**

EU/1/21/1547/001  
EU/1/21/1547/002  
EU/1/21/1547/003  
EU/1/21/1547/004

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

Datum der Erteilung der Zulassung: 19. Mai 2021  
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 09. Januar 2026

## **10. STAND DER INFORMATION**

01.2026

## **11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.